

Gentests – ein Segen für die Rassehundezucht

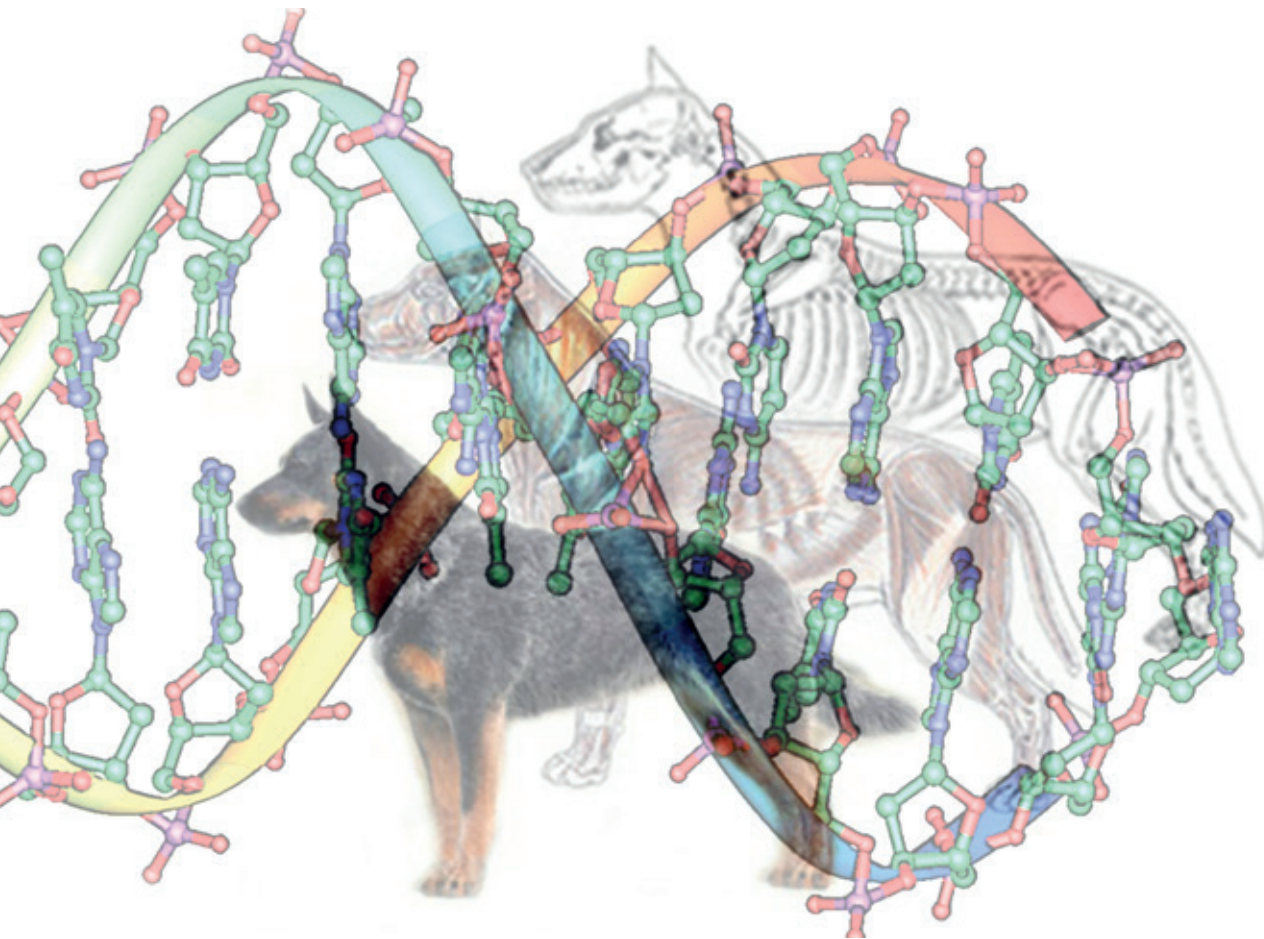
Vor ungefähr zwanzig Jahren wurden die ersten Gentests für Hunde entwickelt und die Forschung im Bereich der Molekulargenetik läuft auf Hochtouren. Mit einem Gentest kann beispielsweise kontrolliert werden, ob der Rüde, der in der Ahnentafel aufgeführt ist, tatsächlich der biologische Vater ist, oder bestimmt werden, welche Gene die Fell- oder Nasenfarbe beeinflussen können. Das Beste jedoch ist die Möglichkeit, die Hunde auf die Mutationen einiger Krankheiten testen zu lassen. Anhand des Testergebnisses können die Verpaarungen sorgfältig geplant werden, sodass keine kranken Welpen mehr geboren werden. Richtig eingesetzt sind Gentests ein Segen für die Rassezucht, wie das Beispiel von Mayumi zeigt.

Weniger erblindete Rassehunde

Mayumi kam 2004 zur Welt und sie hatte das grosse Glück, aus einem der ersten Würfe aus PRA-getesteten Eltern zu stammen. Die Progressive Retina-Atrophie (PRA), eine Erkrankung der Netzhaut, die zur Erblindung führt, ist eine sehr gefürchtete Krankheit und kommt bei vielen Hunderassen vor. Bei den Australian Cattle Dogs (ACD) gab es vor dem Gentest überdurchschnittlich viele blinde Hunde. Der Grund war die Linienzucht: Während des Zweiten Weltkriegs kam die Rassehundezucht praktisch zum Erliegen und daraus ergab sich der gefürchtete genetische Flaschenhals. Little Logic war ein 1939 geborener australischer Champion-Rüde, den man heutzutage in fast jeder Linie findet. Er war mit hoher Wahrscheinlichkeit PRA-Träger und hat als einer der ersten *popular sires* (ein zu oft eingesetzter Deckrüde) über lange Zeit unbemerkt ein krankes Gen verbreitet.

Rezessiv

Die PRA führt oft erst in späteren Jahren, nachdem die Tiere bereits im Zuchteinsatz waren, zum Erblinden. Heute wissen wir, dass die PRA eine rezessiv vererbte Krankheit ist, das heisst es braucht zwei mutierte Gene (eines vom Vater und eines von der Mutter), damit ein Hund erkrankt. Früher war es fast unmöglich, die Anlageträger (Hunde, die nur ein krankes Gen in sich tragen) zu erkennen – es sei denn, es gab betroffenen Nachwuchs. So war damals die Zucht jahrzehntelang ein Glücksspiel. Heute müssen dank des PRA-Gentests keine Hunde aus der Zucht genommen werden. Die Anlageträger (ein krankes Gen) oder die betroffenen Hunde (zwei kranke Gene) müssen zwingend mit einem gesunden Hund verpaart werden. So wird aktiv vermieden, dass kranke Welpen zur Welt kommen. Es ist wichtig Hunde, die Träger von kranken Genen sind, nicht grundsätzlich aus der Zucht auszuschliessen, denn dies würde den Genpool einer Rasse weiter verkleinern.



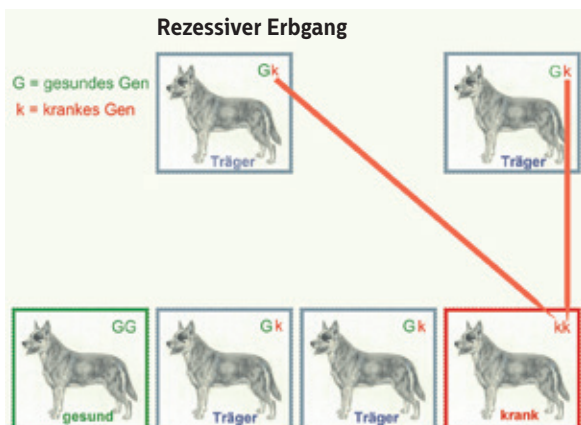
Der Tiefschlag – eine neue Krankheit

Mayumi entwickelte sich zu einer sehr gefälligen, freundlichen Hündin und sie wurde mit besten Gesundheitstests angekört. Alles lief wunderbar, Mayumis Welpen bereiteten ihren neuen Besitzern viel Freude bis zu dem Tag, als die traurige Nachricht kam, dass eine gerade mal drei Jahre alte Tochter wegen Rückenproblemen eingeschläfert werden musste. Kurz davor hatte auch Mayumi Rückenprobleme gehabt und Professor Frank Steffen, Leiter der Abteilung Neurologie am Tierspital Zürich, stellte fest, dass es sich hier nicht um Spondylose handelte, eine knöcherne Überbrückung der Wirbel, die meist durch Überbelastung entsteht, sondern um DISH (diffuse idiopa-

thische skeletale Hyperostose). Bei DISH verkalkt das untere Längsband der Wirbelsäule, was bei vielen Rassen vorkommt, aber auch in anderen Säugetieren und beim Menschen (Morbus Forestier). Steffen schlug vor, die verwandten Hunde röntgen zu lassen.

Kurze Zeit später tauchte ein neuer Fall von DISH in Österreich auf. Auch hier reagierten sowohl die Züchterin wie die Deckrüdenbesitzerin transparent und liessen die ganzen Hundefamilien röntgen. Die Ergebnisse auf beiden Seiten waren schockierend; es gab sehr viele betroffene Hunde, davon einige ohne klinische Anzeichen. Ein schwerer Tiefschlag für diese Züchter, ein neues Problem in der Rasse und offensichtlich mit einem stark erblichen Hintergrund. >

Links unten
Rezessive Erbgänge sind problematisch, weil die Eltern rein äußerlich gesunde Hunde sind, aber ein krankes Gen in sich tragen. Da nun jeder Welpe ein Gen des Vaters und ein Gen der Mutter erbt, können die Welpen, die Pech haben, genau die zwei mutierten Gene erben und erkranken.



Mayumi war eine liebevolle Zuchthündin mit besten Gesundheitstestauswertungen. Sie ist nach dem Zuchteinsatz an DISH erkrankt und vererbte diese Krankheit an einen Teil ihrer Nachzucht.

DISH weckt das Interesse der Forscher

Die Überschaubarkeit der Schweiz hat entscheidende Vorteile, man kennt sich hier. Nach Anfrage bei Professor Tosso Leeb, Direktor des Instituts für Genetik am Tierspital Bern, ob er an Röntgenbildern und Blut der DISH-Familien für die Entwicklung eines Gentests interessiert sei, stimmte er nach kurzer Rücksprache mit seinem Kollegen Frank Steffen zu (beide Herren sind im Stiftungsrat der Albert-Heim-Stiftung). Professor Steffen sicherte seine Unterstützung in Form der Analyse der Röntgenbilder zu. Nicht zuletzt dank Facebook kamen in nur vier Monaten das Blut und die Röntgenbilder von 120 Hunden zusammen, inklusive dem verlangten Anteil von 25 betroffenen Hunden.

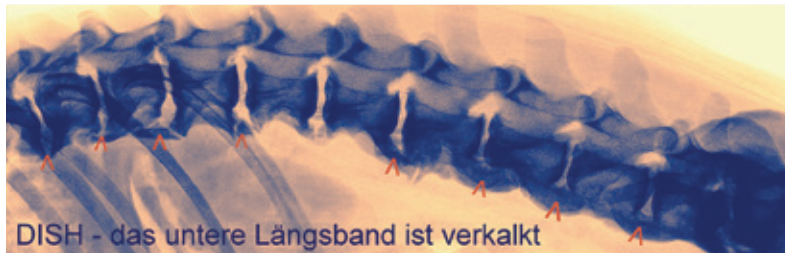
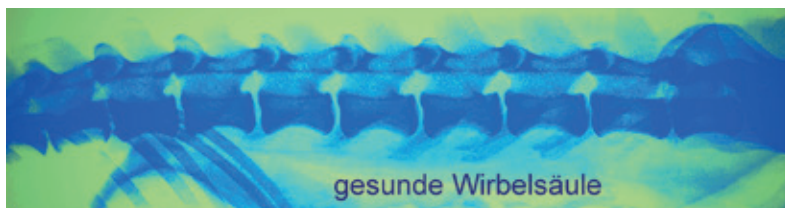
Bei der unteren Wirbelsäule sind die knöchernen Zubildungen massiv, sie führen zu einer Versteifung des Rückens. Diese Verkalkung des unteren Längsbandes nennt man DISH. Sie kommt in sehr vielen Rassen vor.

Fotos: zVg

Ein Gentest wird entwickelt

Das gesammelte Blut wird im Tierspital Bern gelagert, damit es allenfalls auch für spätere Forschungszwecke

genutzt werden kann. Inzwischen wurde aus den Blutproben DNA isoliert und für ein spezielles Experiment (SNP-Chip) nach Nebraska/USA geschickt. Dort wurden für jeden analysierten Hund die Genotypen von über 200 000 Stellen im Genom ermittelt. Mit diesen Genotypen werden in Bern sogenannte genomweite Assoziationsstudien (GWAS) durchgeführt. Nun sind die Genetiker in Bern mit der Auswertung dieser riesigen Datenmenge beschäftigt – vergleichbar mit der bekannten Nadel im Heuhaufen – und sie versuchen eine bestimmte Ausprägung eines Gens zu finden, das bei allen betroffenen Hunden gemeinsam auftritt, nicht aber bei der gesunden Kontrollgruppe. Wenn nur ein einzelnes Gen (monogen) für eine Krankheit verantwortlich ist, dann ist dieser Prozess bedeutend einfacher als wenn verschiedene Gene (polygen) dafür infrage kommen. Wenn die Genetiker in Bern das DISH verursachende Gen gefunden haben, wird die Studie mit dem Resultat veröffentlicht. Die auf Gentests spezialisierten Grosslabors werden die Gelegenheit ergreifen und je nachdem sogar ein Patent auf den Test anmelden. Sobald der Test auf dem Markt ist, kann jeder Besitzer eines Cattle Dog seinen Hund testen lassen.



Mayumis Körper in der Albert-Heim-Stiftung

In der Zwischenzeit ist Mayumi gestorben. Sie wurde fast 14 Jahre alt, brauchte aber in den letzten zwei Jahren zunehmend Schmerzmittel aufgrund ihres verkalkten und sehr steifen DISH-Rückens. Mayumi ist ein wichtiger Hund für die Forschung, denn von ihr ist die gesamte Erbsubstanz entschlüsselt worden. Schon zu ihren Lebzeiten wurde vereinbart, dass Mayumis Körper der Albert-Heim-Stiftung vermacht wird. Ihr Skelett wurde präpariert, um die knöchernen Zubildungen an der Wirbelsäule genau sehen zu können. [In der Ausgabe 4/18 stellen wir Ihnen die Arbeit der Albert-Heim-Stiftung vor.]

Erschwingliche Gentests

Die ersten Gentests für Hunde waren sehr teuer, weil damals das Blut oft nur in den USA ausgewertet werden konnte und der US-Dollar im Wechselkurs sehr hoch war. Heute gibt es auch in Europa grosse, auf Hundegentests spezialisierte Labors. Eine wesentliche Vereinfachung ist die Analyse aufgrund eines Backenabstrichs, bei dem ein spezielles Wattestäbchen mit Speichel- und Schleimhautzellen getränkt wird. Somit ist es jedem seriösen Züchter mit relativ geringem Aufwand möglich, nur getestete Hunde zu verpaaren.



BEGRIFFSERKLÄRUNGEN

Autosomen nennt man die 76 Chromosomen (38 autosomale Chromosomenpaare des Hundes). Die zwei Geschlechtschromosomen X und Y werden als Gonosomen bezeichnet.

Beim **autosomal-rezessiven** Erbgang braucht es zwei gleiche Gene, damit die Krankheit oder ein Merkmal (zum Beispiel die Fellfarbe) zur Ausprägung kommen. Beide Eltern müssen das betreffende Gen in sich tragen. Ohne Gentest sind rezessiv vererbte Krankheiten züchterisch eine Herausforderung, denn diese Gene können mehrere Generationen lang unerkannt bleiben. Erst wenn sich zwei gleiche Gene treffen, beispielsweise bei verwandten Tieren, wird die Krankheit auftreten.

Beim **autosomal-dominanten** Erbgang kann ein einzelnes dominantes Gen eine Krankheit oder ein Merkmal auslösen (beispielsweise die Farbe Merle), indem es das andere, rezessive Gen übersteuert. Dieser Erbgang kann also durch einen Elternteil ausgelöst werden.

Die **DNA** (Desoxyribonukleinsäure) ist der Bauplan, der Träger der Erbinformation und sieht aus wie eine um ihre eigene Achse verdrehte Strickleiter und wird Doppelhelix genannt.

Gene sind Abschnitte der DNA und werden auch Merkmalsanlagen oder Erbanlagen genannt. Jeder Hund besitzt ein Gen der Mutter und ein Gen des Vaters.

Monogenetische Erkrankungen werden durch ein defektes Gen verursacht.

Polygenetische Erkrankungen werden durch Defekte in mehreren Genen verursacht.

Beim **X-chromosomal-rezessiven Erbgang** erkranken hauptsächlich die Rüden. Rüden (XY) besitzen ein weibliches X-Chromosom und ein männliches Y-Chromosom. Hündinnen (XX) besitzen zwei weibliche X-Chromosomen. Somit erkrankt der Rüde, wenn das X-Chromosom mutiert ist. Hündinnen sind Trägerinnen und werden nicht erkranken. Das klassische Beispiel ist die Bluterkrankheit des englischen Königshauses, wo die gesunden Frauen das kranke Gen vererbten und viele ihrer jungen Knaben daran starben.

Beim **X-chromosomal-dominanten Erbgang** kann ein einzelnes dominantes Gen auf dem Geschlechtschromosom eine Krankheit oder ein Merkmal auslösen

Die **Zuchtwertschätzung (ZWS)** ist eine statistische Momentaufnahme und sagt aus, wie ein Zuchthund im Vergleich zum Rassedurchschnitt ein bestimmtes Merkmal wahrscheinlich vererben wird. ZWS wird für Erbgänge angewendet, an denen mehrere Gene und die Umwelt beteiligt sind, zum Beispiel Hüftdysplasie. Für die ZWS wird die nahe Verwandtschaft in die Analyse mit einbezogen und je mehr Resultate der Nachzucht vorliegen, desto aussagekräftiger ist die Punktzahl der ZWS für den jeweiligen Zuchthund.

Informationen für Welpenkäufer

Leider gibt es auch im Google-Zeitalter immer noch Züchter, die entweder schlecht informiert, ignorant oder schlichtweg geizig sind. Zukünftige Welpenbesitzer tun gut daran, sich vor dem Kauf umfassend zu informieren, beispielsweise auf der Website von www.laboklin.ch. Unter dem Menüpunkt «Hund» sind die Rassen und die eigens für sie validierten Gentests aufgeführt, denn wenn es beispielsweise einen Gentest für Huskys gibt, heisst das noch lange nicht, dass es beim Pudel die gleiche Mutation ist, welche die Krankheit hervorruft. Fragen Sie den Züchter, ob die Elterntiere getestet sind, denn auch Züchter, die ohne FCI-SKG-Papiere züchten, sollten ihre Hunde vor dem Deckeinsatz testen lassen. Bei der bekannten Ausrede, die Eltern seien ja gesund, sollten bei Ihnen die Alarmglocken klingeln, denn jedes Lebewesen trägt «kranke» Gene in sich, die man nicht sieht.

Achtung: «Wühltischwelpen»

Günstig übers Internet eingekaufte Rassehunde ohne FCI-Papiere sind meistens Produkte aus Welpenfarmen, wo die Hunde als Massenprodukte produziert werden und kein Zuchthund auf genetische Probleme getestet wurde. Die Leidtragenden sind die Hunde, und oft kommen diese «Wühltischwelpen» den Käufer schlussendlich teurer zu stehen als ein Welpen aus einer seriösen Zucht. Zudem sollte man als Tierliebhaber solche Produktionsstätten durch einen Kauf nicht auch noch unterstützen.

Wie Sie helfen können

Als Besitzer eines Hundes mit einer Ahnentafel können Sie Blut Ihres Hundes der Universität Bern für künftige Forschungsprojekte spenden (siehe nachfolgendes Interview mit Prof. Leeb). Die Albert-Heim-Stiftung übernimmt verstorbene Tiere für ihre eindruckliche Skelett- und Fellsammlung. Selbstver-

ständig würden sich das Institut und die Stiftung auch über Geldspenden freuen, denn die Forschung ist aufwendig und teuer. Gentests sind ein Segen für die Zucht der Rassehunde. >

Links

Auch Gentests für Fellfarben haben durchaus ihren Sinn, wie bei dieser Hündin, die tatsächlich das dominante Merle-Gen trägt. Eine Doppel-Merle-Verpaarung kann zu schweren gesundheitlichen Schäden führen.

Foto: Doris Walder

INTERVIEW MIT TOSSO LEEB



Professor Tosso Leeb vor der Sequenzier-Maschine, die es ermöglicht, das ganze Erbgut (Genom) eines Hundes innerhalb von zwei bis drei Tagen zu entschlüsseln.

Was ist eine Erbkrankheit?

Eine Erbkrankheit ist eine Krankheit, die durch die Gene gesteuert wird. Genetiker grenzen erbliche Merkmale (inklusive Erbkrankheiten) von umweltbedingten Merkmalen ab. Ein rein erbliches Merkmal ist zum Beispiel die Fellfarbe beim Australian Cattle Dog. Ein rein umweltbedingtes Merkmal wäre beispielsweise eine Verbrennung. Viele häufige Krankheiten werden komplex vererbt, das heisst sie entstehen durch eine Kombination aus mehreren genetischen Risikofaktoren und Umweltfaktoren.

Komplex vererbte Krankheiten werden auch als multifaktorielle Krankheiten bezeichnet. Neben den komplex vererbten Krankheiten gibt es aber auch die sogenannten monogen vererbten Krankheiten, welche durch eine Veränderung in einem einzigen Gen ausgelöst werden. Säugtiere wie Hunde oder Menschen haben etwa 20000 verschiedene Gene, die ihrerseits wieder aus einigen tausend einzelnen DNA-Bausteinen bestehen. Durch Mutation kann sich die Abfolge der DNA-Bausteine verändern und es kann passieren, dass ein einzelnes Gen nicht mehr richtig funktioniert. Der Ausfall eines Gens wiederum kann zu einer Erbkrankheit führen.

Was treten für Vererbungsmuster auf?

Grundsätzlich unterscheiden wir zwischen monogener und komplexer Vererbung. Daneben gibt es noch einige Spezialfälle, die aber für die praktische Zuchtarbeit kaum von Bedeutung sind. Es ist wichtig, den Vererbungsmodus einer vermuteten Erbkrankheit so schnell wie möglich zu bestimmen, weil das einen grossen Einfluss auf mögliche Bekämpfungsstrategien hat. Bei monogen vererbten Merkmalen sind die Entwicklung und der Einsatz von Gentests sinnvoll. Bei komplex vererbten Merkmalen mit einer hohen Heritabilität (einem hohen Anteil an Genetik und einem eher kleinen Anteil an umweltbedingter Variation) kann unter Umständen eine Zuchtwertschätzung sinnvoll sein.

Wie werden monogene Krankheiten meistens vererbt?

Der mit Abstand häufigste Erbgang bei monogen vererbten Krankheiten ist autosomal-rezessiv. Daneben gibt es vor allem noch autosomal-dominant, X-chromosomal-rezessiv und X-chromosomal-dominant vererbte Krankheiten. Gentests sind vor allem für autosomal-rezessiv vererbte Krankheiten wichtig, um Anlageträger erkennen zu können, welche selbst gesund sind, aber ein defektes Gen an die Nachkommen weitervererben können. Bei den anderen Erbgängen können Gentests aber ebenfalls sinnvoll sein, zum Beispiel wenn eine Krankheit erst sehr spät im Leben und nach einem potenziellen Zuchteinsatz auftritt.

Wie viele Erbkrankheiten sind ungefähr bekannt und wie viele Gentests stehen bereits zur Verfügung?

Beim Hund sind etwa 300 monogen vererbte Krankheiten bekannt. Für circa 230 davon kennt man zumindest einen ursächlichen Gendefekt und kann mit dieser Information zumindest theoretisch Gentests durchführen. Etwa 40 dieser Gentests sind unter Beteiligung der Universität Bern entwickelt worden. Bei den meisten bis jetzt beim Hund bekannten Erbkrankheiten ist es so, dass wir nur eine einzige schädliche Mutation in einem Gen kennen. Es mehren sich aber die Krankheiten, bei denen wir eine zweite und eine dritte schädliche Mutation identifizieren. Hier ist es dann wichtig, dass die Gentestlabors wissen, welche schädliche Genvariante in welcher Hunderasse vorkommt. Zum Vergleich: Beim Menschen sind bis heute etwa 6000 verschiedene Erbkrankheiten bekannt und es gibt einzelne Gene, für die Hunderte oder gar Tausende verschiedener schädlicher Mutationen beschrieben sind.

Wie viele Blutproben benötigen Sie im Durchschnitt, um einen neuen Gentest zu entwickeln?

Das hängt sehr vom Vererbungsmodus ab. Bei komplexen Erbgängen hatten wir bis jetzt noch keinen wirklich greifbaren Erfolg. Wir schätzen, dass wir für solche Merkmale zumindest mehrere Hundert Proben benötigen würden. Bei monogen vererbten Merkmalen ist die Sache viel einfacher und geht heutzutage erstaunlich effizient. Wir haben Erfolgsbeispiele, bei denen wir mit der Probe eines einzigen betroffenen Hundes eine Erbkrankheit aufklären und einen Gentest entwickeln konnten. Allerdings sind die Erfolgchancen für die Entwicklung eines Gentests deutlich höher, wenn mehr Proben zur Verfügung stehen. Falls ein oder mehrere kranke Hunde auftauchen, ist es ganz wichtig, dass möglichst Proben von allen betroffenen Hunden sowie möglichst auch von den Eltern und den gesunden Wurfgeschwistern für die Forschung eingeschickt werden. Mit zwei bis drei kompletten Familien liegt unsere Aufklärungsquote heute schon bei weit über 50 Prozent.

Wenn ein Gentest für eine Rasse entwickelt wurde, ist er dann automatisch auch für andere Rassen anwendbar?

Nein. Die meisten bekannten Gendefekte kommen nur in einer einzigen Rasse vor. Es gibt allerdings einige wenige Gendefekte, die in mehreren oder gar sehr vielen Rassen auftauchen.

Wie können Hundehalter Ihre Projekte unterstützen?

Als Besitzer eines Hundes können Sie die Forschung unterstützen, indem Sie eine Blutprobe Ihres Hundes spenden. Senden Sie dazu eine 5 ml EDTA-Blutprobe zusammen mit dem Stammbaum Ihres Hundes sowie dem ausgefüllten Probeneinsendeformular an das Institut für Genetik der Universität Bern (http://www.genetics.unibe.ch/forschung/probeneinsendung/index_ger.html). 🐾

Text, Interview und Fotos: Eva Holderegger Walser