

DNA-TEST FÜR JUVENILE NEPHROPATHIEN (JRD)

Entdeckung der Mutation und Entwicklung eines DNA-Tests speziell für JRD

von Dr. Mary H. Whiteley, Ph.D. - DOGenes Inc.

Grundlagen

Juvenile Nephropathien (JRD - von engl.: juvenile renal dysplasia) bilden eine wichtige Untergruppe der Nierenerkrankungen bei Hunden. Dysplasie ist die krankhafte Fehlbildung von Zellen bzw. Organen. Bei JRD werden die Nieren während der Embryogenese in der Gebärmutter nicht richtig ausgebildet. Zum Zeitpunkt der Geburt weisen die Nieren unreife Strukturen auf, die aus undifferenzierten fötalen Zellen bzw. Gewebearten bestehen und die während der gesamten Lebensdauer des Tieres bestehen bleiben.

In der veterinärmedizinischen Fachliteratur, in Fallstudien und wissenschaftlichen Artikeln wird dokumentiert, dass zahlreiche Hunderassen von JRD betroffen sind. Interessanterweise weist JRD bei diesen Rassen den gleichen Phänotyp auf: Kennzeichen sind unreife Glomerula und/oder Tubuli sowie bestehendes Mesenchym.

Über den Erbgang von JRD wurde viel diskutiert, da bei dieser Krankheit viele verschiedene Symptome und pathologische Befunde auftreten. Die endgültige Diagnose von JRD erfolgt mittels Exzisionsbiopsie, bei der dysplastische Veränderungen wie krankhafte Duktus und Glomerula offen gelegt werden. Individuen, bei denen die Biopsie Schädigungen ergeben hat, können sich einerseits asymptomatisch verhalten und keinerlei Anzeichen der Krankheit zeigen. Andererseits können sie die klassischen Symptome für chronisches Nierenversagen im Endstadium zeigen oder sich in einem Zustand zwischen diesen beiden Extremen befinden. Aufgrund des breiten Spektrums an Symptomen werden betroffene Individuen oft nicht erkannt und verbleiben im Zuchtbestand. Die Entwicklung eines genetischen Tests ist daher entscheidend für den Umgang mit dieser Krankheit und ihre Beseitigung. Ein genetischer Test würde außerdem die Frage nach dem Erbgang beantworten.

Das JRD-Auslösergen wird entdeckt und ein genetischer Test entwickelt.

Während sich der Fötus entwickelt, bilden bestimmte Gene Bahnen oder Kaskaden und regulieren so die Entwicklung verschiedener Organe und Strukturen des Körpers (Die Funktionsweise entspricht der einer Dominoreihe. Fehlt ein Teil, funktionieren die anderen nicht). Da jedes Gen in jeder Zelle zweifach vorhanden ist, reicht eine unveränderte Kopie für die Verkettung aus (rezessive Vererbung). Das menschliche Genom enthält ca. 20.000 bis 25.000 Gene. Es ist anzunehmen, dass das Hunde-Genom die gleiche Anzahl an Genen enthält, von denen einige hundert oder mehr für die Reifung bestimmter Organe verantwortlich sind. Nicht alle dieser auf Gewebe spezialisierten Gene sind für die Entwicklung bestimmter Zelltypen unbedingt erforderlich. Das haben Versuche mit sogenannten Knockout-Mäusen gezeigt, bei denen Gene vollständig deaktiviert wurden, ohne dass an den Tieren Auswirkungen beobachtet werden konnten. Bei einer Nephropathie in Versuchsorganismen,

z.B. Mäusen, wurden mutierte Transkriptionsfaktoren (Gene, die Proteine programmieren, die andere Gene aktivieren) oder Wachstumsfaktoren (Gene, die Proteine programmieren, die das Zellwachstum fördern) in Verbindung mit dem Auslösen der Krankheit gebracht.

Eine Methode um Gene zu finden, die genetische Erkrankungen verursachen, ist die Verwendung von Kandidatengenen. Das sind Gene, von denen bekannt ist, dass sie bestimmte Krankheiten in Versuchsorganismen auslösen, so z.B. bei Mäusen, Ratten, Zebrafischen oder bei der gemeinen Fruchtfliege.

Diese Methode wurde auch bei der Suche nach der Mutation verwendet, die JRD bei Hunden hervorruft. Nach der DNA-Sequenzierung von sechs Kandidatengenen wurde die krankheitsverursachende Mutation schließlich in einem Gen bei Lhasa Apsos und Shih-Tzus gefunden. Bei anderen Rassen mit JRD-Fällen wurde diese Mutation dann ebenfalls entdeckt, so auch bei Cairn-Terriern. Jetzt gibt es einen speziellen Gentest für viele Rassen, die von dieser Störung betroffen sind.

Mittels Ahnenforschung konnte schließlich herausgefunden werden, dass der Erbgang dominant mit unvollständiger Penetranz ist.

Was bedeutet dominant mit unvollständiger Penetranz?

Sämtliche Chromosomen treten in Paaren im Zellkern auf. Jedes Paar besteht aus einem Chromosom vom Vätertier und einem vom Muttertier. Somit besitzt jedes Tier zwei Kopien jedes Gens. Bei Hunden sind es 78 Chromosomen bzw. 39 Paare.

Das Erscheinungsbild eines Individuums wird unter dem Begriff "Phänotyp" zusammengefasst. Der "Genotyp" hingegen bezieht sich auf die genetische Struktur oder den genetischen Aufbau eines Individuums.

Eine Mutation ist eine bleibende Veränderung der DNA-Sequenz eines Gens, unabhängig davon, ob sie gut-, bösartig oder neutral ist. Mutationen, die genetische Erkrankungen verursachen, können dominant vererbt werden. Dabei reicht eine fehlerhafte Kopie des Gens aus um die Krankheit oder ein phänotypisches Merkmal hervorzurufen. Die Mutationen können auch rezessiv vererbt werden, wobei zwei fehlerhafte oder mutierte Kopien des Gens benötigt werden um die Krankheit zu verursachen oder ein phänotypisches Merkmal hervorzurufen.

Dominant mit unvollständiger Penetranz sagt aus, dass eine vererbte Mutation bei einem Individuum in Erscheinung oder nicht in Erscheinung treten kann.

Penetranz ist die Häufigkeit des Auftretens des Phänotyps (oder einiger Merkmale der Krankheit). Wenn die Penetranz beispielsweise mit 75% angegeben wird, kommt es in 3 von 4 Fällen zum Ausbruch der Krankheit. Die angenommene Penetranz von JRD ist mit 5% relativ niedrig. Daher wird nur eine geringe Anzahl von Individuen, bei denen die Mutation vorkommt, Anzeichen der Krankheit zeigen. Sie können jedoch die Krankheit auf ihren Nachwuchs übertragen. Ein Gentest ist daher entscheidend für den Umgang mit

JRD: Er ist die einzige Möglichkeit, diese Störung zu beseitigen. Es ist möglich, dass es noch unbekannte Risikofaktoren oder Auslöser gibt, die Einfluss auf den Ausbruch der Krankheit haben.

Wie kann der neue Test dazu beitragen, diese Störung bei einer Rasse zu beseitigen ohne den Genpool zu beeinträchtigen?

Gentests sind so konzipiert, dass Störungen behandelt und gegebenenfalls beseitigt werden ohne die Vielfalt im Genpool zu gefährden. Auch wenn Sie gerade herausgefunden haben, dass Ihr Hund die Mutation für Juvenile Nephropathien in sich trägt, besteht noch kein Grund zur Panik. Sie haben jetzt die Möglichkeit, mit der Krankheit fertig zu werden und sie zu beseitigen. Diese Mutation tritt bei vielen Rassen extrem häufig auf. Vor der Entwicklung des Gentests war es unmöglich die Mutation nachzuweisen und zu beseitigen. Die Krankheit tritt aufgrund des Erbgangs mit unvollständiger Penetranz sporadisch auf, was bedeutet, dass ein Tier mit Mutation klinische Anzeichen dieser Krankheit zeigen kann oder nicht, sie aber dennoch auf die nächste Generation vererben kann.

Alle Hunde (und lebenden Organismen) sind Träger verschiedener Mutationen.

Wenn bei einem Tier eine genetische Erkrankung auftritt, ist das nicht unbedingt eine Folge schlechter Zuchtpraxis, sondern liegt in der Natur der Vererbung als zufälliges Ereignis. Obwohl es schwierig ist die genaue Anzahl der Mutationen bei Hunden zu bestimmen, ist, wenn man von anderen Arten her schlussfolgert, die Chance recht hoch, dass jedes neu entstandene Individuum eine neue Mutation in irgendeinem Gen aufweist. Es ist also so, dass mit jeder neuen Zuchtgeneration neue Mutationen entstehen. Aber da sie nur sehr selten auftreten, verschwinden sie in der Regel bei der nachfolgenden Zucht wieder. Das perfekte Tier gibt nicht!

In den Zellen finden sich zwei Chromosomensätze, einer vom Vatertier und einer vom Muttertier. Hunde haben 39 Chromosomenpaare. Jedes Paar besteht aus einem Chromosom vom Vatertier und einem vom Muttertier. Bei einer einfachen rezessiven Mutation bildet eins der Chromosome, entweder das vom Vater- oder das vom Muttertier, ausreichend Proteine, so dass das Tier überleben kann. Das Wildtyp-Chromosom des Paares liefert also genügend Proteine (Genprodukt) um ausgleichend für das mutierte Chromosom zu wirken. Bei einer dominanten Mutation ist nur eine Kopie des Chromosoms, das die Mutation trägt, notwendig um die Krankheit auszulösen.

Wird eine der vielen Mutationen, die Ihr Tier trägt, erkannt, können Sie nun zielgerichtet diese erkannte Mutation beseitigen und nicht versehentlich eine andere schädliche Mutation ihres Tieres bekämpfen. **Eine groß angelegte Beseitigung der Träger wäre die schlechteste Entscheidung, da dies die Vielfalt im Genpool verringern würde.**

Wie bei jeder Zucht müssen Sie die positiven und negativen Merkmale eines jeden Partners in Betracht ziehen und auch wie sich die elterlichen Merkmale am günstigsten ausgleichen und ergänzen.

Kurze Geschichte von JRD bei Deutschen Schäferhunden

Während der vergangenen 15 Jahre gab es bei Deutschen Schäferhunden in Großbritannien 10-20 Würfe, bei denen der größte Teil des Wurfs offensichtlich an JRD starb. Obwohl der Eindruck entstehen kann, dass diese Fälle auf ein oder zwei bekannte Muttertiere zurückzuführen sind, ist diese Mutation wahrscheinlich weiter verbreitet als derzeit angenommen wird.

Im Verlauf meiner Arbeit mit den verschiedenen Rassen gab es Züchter, die bestritten jemals einen Fall in ihrem Bestand gehabt zu haben und die überrascht waren, dass die Mutation präsent war oder plötzlich nach Jahren ein Wurf mit der Krankheit geboren wurde. Diese Krankheit tritt sporadisch auf und wird wahrscheinlich genetisch beeinflusst.

Jene, die bestreiten, dass die Mutation bei ihnen auftritt, frage ich, ob sie das untersucht haben und wie viele Biopsien sie bei ihren Hunden durchgeführt haben. Die Antwort ist in der Regel, dass sie bei ihren Tieren nicht auf JRD geachtet haben und selbst wenn ein kompletter Wurf in frühem Alter verstarb, sie nicht an die Möglichkeit von JRD gedacht haben, es sei denn, es handelte sich um eine Rasse, bei der die Störung bekannt war. Viele Tierärzte haben die Krankheit ebenfalls nur Lhasa Apsos und Shih-Tzus zugeordnet.

Es folgt ein Ausschnitt eines Artikels von **Dr. Kenneth Bovee** über JRD bei Shih-Tzus:

*“Die Nephropathie tritt in Nordamerika bei dieser Rasse sehr häufig auf. In einer Studie wurden 74 Hunde zufällig ausgewählt und mittels Exzisionsbiopsie der Niere untersucht. Nur bei 16% konnte kein histologischer Nachweis der Krankheit erbracht werden. 52% der übrigen Tiere wiesen 1-5% fötale Glomerula auf. 20% von ihnen waren mit 6-15% fötaler Glomerula mäßig betroffen. Bei den übrigen 12% konnten über 15% fötale Glomerula festgestellt werden. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die genetische Beschaffenheit der Krankheit bei dieser Rasse sehr vielfältig ist. **Da viele Hunde nur leicht betroffen sind, was aufgrund nicht durchgeführter Nierenbiopsien nicht festgestellt wird, stellt sich die Frage nach der genetischen Übertragung der Störung bei normal erscheinenden Hunden.**”*

Den Artikel von **Dr. Kenneth Bovee** finden Sie auf folgender Internetseite (auf Englisch):

<http://www.vin.com/proceedings/Proceedings.plx?CID=WSAVA2003&PID=6602&O=Generic>

Wenn bei Ihrer Rasse JRD auftritt, sollte das als **Träger** der Mutation identifizierte Tier möglichst mit einem genetisch freien Exemplar verpaart werden. Die Jungen werden dann zu ca. 50% frei von dieser Mutation sein. Bei der gängigen Verpaarung eines homozygoten Individuums, das zwei Kopien des Gens besitzt (homozygotes mutiertes Allel = homozygot), mit einem freien Exemplar entstehen ausschließlich Träger. Dies ist der einzige Weg, die Mutation gegebenenfalls zu beseitigen. Allerdings ist diese Zuchtmethod nur empfehlenswert, wenn es keine andere Möglichkeit gibt. Tritt die Mutation bei einer Rasse häufig auf, dann haben die Züchter diese Art der Verpaarung ständig unbewusst praktiziert. In nachfolgenden Generationen können die

Träger dann mit freien Exemplaren gepaart werden. Natürlich ist die Verpaarung der genetisch freien Tiere untereinander die ideale Methode. Für Ihre Rasse ist es jedoch wichtig, die genetische Vielfalt zu erhalten.

Was passiert mit einem Wurf aus der Paarung zweier freier Tiere?

Dr. Bovee sagt in seinem Artikel, dass bei dieser Art der Verpaarung noch immer Träger mit 1-3% fötaler Glomerula entstehen.

Er bezieht sich dabei auf zwei Tiere, die laut Biopsie als 'frei' galten (Phänotyp), laut DNA-Test jedoch nicht (Genotyp). Tiere, die Träger der Mutation sind, können ganz normale Biopsiewerte aufweisen. Daher waren die Versuche die Störung mittels Biopsie (Phänotyp) zu beseitigen erfolglos. **Nur ein Gentest sagt Ihnen sicher, womit Sie es zu tun haben.**

Was erfährt der Züchter von solch einem DNA-Test?

Die DNA-Testergebnisse werden folgendermaßen ausgewertet:

- a) Träger (eine Kopie der JRD-Mutation)
- b) Homozygotes mutiertes Allel = Homozygot (zwei Kopien der JRD-Mutation)
- c) Frei.

Bei a) und b) ist das Tier möglicherweise von JRD betroffen.

Diese Informationen aus dem DNA-Test sind offenkundig wichtig für den Züchter und für die Zukunft der Rasse.

Vor der Entwicklung dieses DNA-Tests konnte JRD nur durch eine Biopsie diagnostiziert werden. Eine Biopsie zeigt den Phänotyp auf. Eine Exzisionsbiopsie offenbart dysplastische Veränderungen wie krankhafte Duktus und unreife Glomerula. Individuen, bei denen die Biopsie Schädigungen ergeben hat, können sich einerseits asymptomatisch verhalten und keinerlei Anzeichen der Krankheit zeigen. Andererseits können sie die klassischen Symptome für chronisches Nierenversagen im Endstadium zeigen oder sich in einem Zustand zwischen diesen beiden Extremen befinden. Aufgrund des breiten Spektrums an Symptomen werden betroffene Individuen oft nicht erkannt und verbleiben im Zuchtbestand.

Derzeit gibt es keine Angaben zur Häufigkeit der Mutation bei Deutschen Schäferhunden oder anderen Rassen. In einer ersten Teststudie werden lediglich 20 Deutsche Schäferhunde getestet. Es sind viele weitere Tests erforderlich um herauszufinden wie verbreitet die Mutation bei dieser Rasse ist. Nur mit diesem Wissen können Sie die Störung effektiv beseitigen.

Verbände für andere Rassen können mich über Dogenes Inc. <http://www.dogenes.com> kontaktieren um eine JRD-DNA-Teststudie für ihre Rasse zu besprechen.

Für den DNA-Test verwendet DOGenes Wangenabstriche.

Wir benötigen **drei Proben pro Hund**. Außerdem sind weitere Angaben zum Tier erforderlich sowie Ahnenangaben über **3 bis 5** Generationen.

Weitere Informationen zum Test finden Sie auf unserer Internetseite <http://www.dogenes.com>

Nutzen Sie Ihr Wissen weise

Schützen Sie Ihren Genpool und erhalten Sie die genetische Vielfalt Ihrer Rasse

Mary H. Whiteley, Ph.D.

DOGenes Inc.