

Molekulargenetik in der Hundezucht

von Gabriele **Dekomien**, Ruhr Universität Bochum

Die Molekulargenetik bekommt in der heutigen Zeit immer mehr Bedeutung. Genetik ist allerdings keine „neue“ Wissenschaft. Auf phänotypischer Ebene wurde die Kreuzungsgenetik bei Hunden schon seit der Domestikation vor ca. 10 000 Jahren angewendet. Die Wölfe, die Urahnen der Hunde, änderten sich durch das Zusammenleben mit dem Menschen von wilden Tieren zu treuen Gefährten. Bestimmte Charaktereigenschaften und Aussehen wurden für bestimmte Tätigkeiten als Arbeitshund für den Menschen bei der Zucht bevorzugt. Aus dem Erbmateriale der Wölfe konnten, dank der erstaunlichen Mutationsfähigkeit der DNA (Desoxyribonukleinsäure) und Anlage sich anzupassen, eine Fülle von Rassen entstehen, wie z.B. Hütehunde, Schlittenhunde, Wachhunde, Jagdhunde und später auch die Haushunde. Heute gibt es ca. 400 verschiedene Hunderassen für die ein bestimmter Rassenstandard gilt. Dies bedeutet, daß bestimmte Merkmale dieser Rasse erhalten werden sollen und darum Hunde mit idealen Standardmerkmalen immer wieder untereinander verpaart werden. Dies führt aber nicht nur zu dem idealen Hund, sondern auch zur Verbreitung von Krankheitsmerkmalen in den verschiedenen Rassen, da durch Inzucht seltene Krankheitsallele vermehrt auftreten.

Hier ist nun der Punkt, wo die Molekulargenetik ansetzen kann und zum wichtigen Informationselement für die Züchter wird. Denn Kenntnisse über das Erbmateriale, der DNA, die im Zellkern jeder Körperzelle enthalten ist, sind zur Ausbreitung von Erbkrankheiten innerhalb einer Hunderasse von entscheidender Wichtigkeit.

DNA-Organisation

Die genetische Information aller Organismen kann man sich als Text gespeichert vorstellen. Dieser Text kommt mit nur 4 Buchstaben (Nukleotiden) aus, die in ihrer linearen Abfolge die helixförmige

DNA ergeben. Die DNA ist in Chromosomen organisiert und bestimmt die jeweiligen körperlichen Merkmale wie Haarfarbe, Körperbau, bestimmte Stoffwechseleigenschaften und den Enzymhaushalt. Das Hundegenom besteht aus ca. 3 Milliarden Nukleotidpaaren, die auf 39 Chromosomen verteilt sind. In den Körperzellen liegt die genetische Information (abgesehen von den Geschlechtschromosomen X und Y) jeweils doppelt vor, wobei je ein vollständiger Chromosomensatz vom Vater und einer von der Mutter stammt. So ist jeder Hund etwas Einzigartiges, geprägt durch die Kombination von Eigenschaften, die er von beiden Elternteilen mitbekommen hat.

DNA-Profil

Durch diese 50/50 Weitergabe von Chromosomen ist es möglich zur zweifelsfreien Identifikation eines Hundes oder als Nachweis der biologischen Eltern ein DNA-Profil eines Individuums zu erstellen. Das Prinzip des DNA-Profils beruht auf der Untersuchung vieler hochvariabler DNA-Abschnitte, die sich zwischen einzelnen Individuen durch ihre Länge voneinander unterscheiden. Beim Nachweis der biologischen Eltern wird ein DNA-Profil der mutmaßlichen Eltern erstellt und mit dem DNA-Profil des Welpen verglichen. Da die Mutterschaft meist gesichert ist, müssen alle nichtmütterlichen Anteile im DNA-Profil des Nachkommen vom Vater vererbt worden sein. Wenn Anteile des Welpen-DNA-Profils weder mit Mutter noch Vater übereinstimmen, kann daher eine Vaterschaft ausgeschlossen werden.

Vom Gen zum Protein

Gene sind Teilabschnitte der DNA. Die in der Basensequenz niedergelegte Information wird in Eiweißmoleküle (Proteine/Enzyme) übersetzt, die zur Aufrechterhaltung der Körperfunktionen benötigt werden. Jedes Eiweißmolekül besteht aus einer Reihe unterschiedlicher Bausteine, den Aminosäuren. Die Anweisung zur Bereitstellung jeder Aminosäure für die Herstellung von Proteinen ergibt sich aus einer Sequenz aus drei Buchstaben im DNA-Alphabet. Dieses DNA-Alphabet wird als genetischer Code bezeichnet und wird bei der Pro-

teinsynthese in allen Organismen nach weitgehend identischen Regeln angewendet. Nur etwa 10% der gesamten Genoms sind für Proteinherstellung notwendig.

DNA-Mutationen

In der Regel wird die DNA korrekt kopiert, wenn eine Zelle sich teilt, so daß identische Gene entstehen. Durch gelegentliche Fehler der Enzyme beim Kopiervorgang entstehen Mutationen, die an die folgende Zellgenerationen weitergegeben werden. Weitere Einflüsse, die DNA-Veränderungen fördern, sind radioaktive oder ultraviolette Strahlung und chemische Faktoren. Die DNA-Wartungs-Enzyme sind allerdings so effektiv, daß sich von den etwa 3 Milliarden Nukleotidbasenpaaren einer Wirbeltierkeimzelle nur etwa 15 pro Jahr verändern.

Vom Gen zur Erkrankung

DNA-Mutationen können fehlende oder veränderte Proteine zur Folge haben und dadurch zur Störung der Zellfunktionen führen. Bei Zellteilung wird der Defekt an die Tochterzellen vererbt und somit wird der gesamte Zellverband gestört. Dies kann z. B. bei Krebserkrankungen beobachtet werden. Wenn Mutationen in den Keimzellen stattfinden werden sie an die Nachkommen weitergegeben. Die DNA-Mutationen finden sich dann in allen Körperzellen. Sind die Mutationen mit Erkrankungen verknüpft, wurden sie meist auf charakteristische Weise auf die Nachkommen weitervererbt. Wenn zur Ausprägung einer Erkrankung beide Gene sowohl auf dem mütterlichen als auch auf dem väterlichen Chromosom verändert sein müssen, handelt es sich um eine rezessive Vererbung. Dies gilt für fast alle Erbkrankheiten beim Hund, wie z. B. die gPRA. Wenn ein Gen auf dem X-Chromosom betroffen ist, spricht man von einem X-chromosomal Erbgang (z. B. X-PRA). Nur Rüden zeigen die Erkrankung, da hier das auslösende Allel allein vorhanden ist. Genügt eine Mutation in nur einem der beiden Allele eines Gens zur Auslösung der Erkrankung, spricht man von einem dominanten Erbgang.

DNA-Tests für progressive Retinaatrophie (PRA)

PRA steht für eine Gruppe von erblich bedingten Sehstäbchenstörungen der Netzhaut, die bei verschiedenen Hunderassen durch unterschiedliche Mutationen hervorgerufen werden. Diese zur Blindheit führende Augenkrankheit ist in einigen Hunderassen durch einen frühen und in anderen Rassen durch einen späten Krankheitsbeginn gekennzeichnet.

Für Hundezüchter ist die Entwicklung von DNA-Tests von entscheidender Wichtigkeit. Sie ermöglichen die wichtige genetische Variabilität innerhalb einer Rasse zu erhalten, und gleichzeitig die Verbreitung des PRA-Allels zu unterbinden. Ein genetischer Test ermöglicht eine Identifizierung von Gesunden, von Trägern und Betroffenen in jedem Lebensalter. Ein Wurf mit einem erkrankten Tier muß nicht sofort und nicht gänzlich von der Zucht ausgeschlossen werden, da durch den genetischen Test eine gezielte Verpaarung ohne Erkrankungsrisiko stattfinden kann.

Direkte Gentests sind inzwischen für die progressive Retinaatrophie (PRA) beim Irisch Setter und Cardigan Welsh Corgi bekannt. Hier ist das PRA verursachende Gen bekannt, und die Mutation kann durch DNA-Vermehrung (Polymerase-Kettenreaktion (PCR)) des entsprechenden Genabschnitts und Sequenzierung identifiziert werden.

Indirekte Gentests sind für die PRA bei Chesapeake Bay Retriever, englischen Cocker Spaniels, Portugieser Wasserhunden und Labrador Retrievern bekannt. Bei einem indirekten Gentest ist das Gen, in dem sich die für die PRA-ursächliche Mutation befindet, noch nicht bekannt. Aber ein sogenannter Gen-Marker, ein bekannter Genabschnitt, der immer mit der PRA-Erkrankung identifiziert werden kann, ist bekannt und wird nachgewiesen. Dieser indirekte Gentest kann sicher Hunde identifizieren, die das mit der PRA gekoppelte Allel nicht haben. Allerdings ist es nicht möglich, sicher Hunde zu identifizieren, die Träger des PRA-Allels sind oder an PRA erkrankt

ken werden, da es Marker-Allele sowohl mit als auch ohne PRA-Mutation in der Rasse gibt.

Forschungsprojekt PRA

In den meisten von PRA betroffenen Hunderassen ist das PRA-verursachende Gen noch nicht bekannt. Ein durch die Kynologische Forschungsgesellschaft unterstütztes Projekt untersucht Kandidatengene, in denen Mutationen für die PRA verantwortlich sein könnten. Da für den Sehvorgang sehr viele Proteine notwendig sind und jedes Gen, das für diese Proteine codiert, gründlich auf Mutationen hin untersucht werden muß, ist die Mutationssuche wie die Suche nach der Nadel im Heuhaufen der Gene. Aber jedes neue Gen, welches wir als Kandidatengen für die PRA untersuchen, könnte ein PRA-ursächliches Gen sein, so daß bald Gentests für weitere Hunderassen zur Verfügung stehen können.

Sie können das Forschungsprojekt unterstützen, indem Sie Blutproben PRA-erkrankter Hunde und der Familienmitglieder dem Forschungsprojekt zur Verfügung stellen. Nähere Informationen über das PRA-Forschungsprojekt können sie über die Homepage der molekularen Humangentik „<http://www.ruhr-uni-bochum.de/mhg>“ bekommen.

Gabriele **Dekomien**, Ruhr Universität Bochum

Erfolg im gPRA-Forschungsprojekt

von Gabriele **Dekomien**

Kürzlich gelang es in der Abteilung für molekulare Humangenetik der Ruhr-Universität Bochum, einen Gendefekt für die progressive Retinaatrophie (gPRA) aufzuklären sowie einen direkten Gentest in der Rasse der Sloughis zu etablieren.

Das gPRA-Forschungsprojekt wurde vor 5 Jahren ins Leben gerufen und finanziell von der Gesellschaft zur Förderung kynologischer Forschung (GKF) in Bonn unterstützt. Seitdem wird im Rahmen dieses Forschungsprojekts systematisch nach Mutationen (Erbsprünge) in Genen gesucht, die zu dieser stark beeinträchtigenden Augenkrankheit in vielen Hunderassen führen. Die Krankheitsentwicklung schreitet in den einzelnen Rassen unterschiedlich schnell voran, führt aber unweigerlich über verschiedene Stufen der Sehschwäche wie Nachtblindheit und zunehmende Gesichtsfeldeinschränkung zur Blindheit. Gentests sind wichtige Hilfsmittel für den Züchter, um das Auftreten dieser Erkrankung in den betroffenen Hunderassen zu vermindern und eventuell sogar gänzlich zu verhindern. Die Erbanlagen können durch DNA-Tests unabhängig vom Alter des Tieres analysiert werden. Somit ermöglicht die Identifikation von klinisch unauffälligen gPRA-Allelträgern im Falle dieser meist rezessiv vererbten Augenkrankheit eine verantwortungsvolle Zucht, bei der die Erzeugung gPRA-kranker Tiere verhindert werden kann. Für zwei Hunderassen, die Irish Setter (USA) und die Cardigan Welsh Corgi (UK), konnte in den letzten Jahren direkte gPRA-Gentests entwickelt werden.

Durch die gute Kooperation mit den Sloughi-Züchtern und Tierärzten war die Untersuchung vieler gPRA-Kandidatengene (die für die Entstehung von gPRA verantwortlich sein können) in dieser Rasse möglich und schließlich auch die Identifikation einer unbekanntes gPRA-Mutation bei dieser Rasse. Dieser Erbsprung wurde mittels Mutationsanalyse und der Kosegregation (das gemeinsame Auftreten)



mit der Augenkrankheit in den Stammbaumanalysen nachgewiesen. Ein direkter Gentest beim Sloughi wird seit dem 1. September 2000 von unserer Abteilung angeboten. Durch die Auswertung des Gentests wurden eine große Anzahl von gPRA-Allelträgern unter den Sloughis diagnostiziert (bis zu 30 % der gesunden Sloughis). Für die Zucht ist es nun möglich, gezielt gPRA-Allelträger mit homozygoten Normalallel-Hunden zur paaren. Dadurch kann auch die für die vergleichsweise kleine Sloughi-Population überlebenswichtige genetische Variabilität gewährleistet werden, die durch konsequenten Zuchtausschluß jeglicher Nachkommen gPRA-kranker Tiere eingeschränkt wäre. Die rechtzeitige Einführung des gPRA-Tests verhindert darüber hinaus die Häufung der Erkrankungsfälle, die die konventionelle Zucht mit unerkannten gPRA-Allelträgern zur Folge haben könnte.

Ein Anfang ist nun gemacht. Mit der Untersuchung jedes weiteren Kandidatengens nimmt die Wahrscheinlichkeit zu, die rassenspezifischen gPRA-Mutationen auch in anderen Hunderassen zu finden. Die engagierte Unterstützung des gPRA-Forschungsprojekts durch Züchter, Tierärzte und die GKF könnte es daher bald ermöglichen, auch den Liebhabern dieser Rassen einen hilfreichen Gentest zur Verfügung zu stellen.

Gabriele **Dekomien**, Molekulare Humangenetik,
Ruhr-Universität Bochum