

## Abschlussberichte von Forschungsprojekten, die von der GKF gefördert wurden

# Nie mehr blinde Schapendoes ?

Jörg T. Epplen

Schapendoes, die zottigen Hütepudel aus den niederländischen Heidegegenden, waren bei den Schäfern als spezialisierte Arbeitstiere beliebt. Sie entstanden durch Zuchtwahl der Hirten. In letzter Zeit litten einige Schapendoes unter fortschreitendem Sehverlust hervorgerufen durch die progressiver Retinaatrophie (abgekürzt PRA), eine fortschreitende degenerative Erkrankung der Netzhaut. Da der Hund hauptsächlich in seiner Riechwelt lebt, wurden Sehstörungen oft erst sehr spät bemerkt. Besonders in den Frühstadien des Leidens bedarf es für die korrekte Diagnose eines Augenspezialisten, z.B. einem Tierarzt aus dem Dortmunder Kreis (DOK, Gesellschaft für Diagnostik genetisch bedingter Augenkrankungen bei Tieren e.V.), der speziell weitergebildet wurde. Die PRA kann bei den Schapendoes vererbt werden, der Erbgang ist rezessiv; es gibt bislang keine wirksamen Behandlungsmöglichkeiten. Daher waren Halter und Züchter in großer Sorge um die Zukunft der gesamten Rasse, insbesondere, da das defekte Gen offensichtlich in unterschiedlichen Zuchtlinien vertreten sein musste. Ein speziell entwickelter Gentest kann dazu beitragen, die verantwortliche Mutation (den Erbsprung) gezielt auszu-

merzen. Leicht gesagt, aber erst nach 5 ½ Jahren intensiver Laborarbeit war es uns möglich, eine zusammenfassende Studie zu den Ursachen dieses Leidens in der angesehenen, angesehenen Fachzeitschrift *Neurogenetics* zu veröffentlichen.

Die ersten Bemühungen bei der Suche nach der ‚Stecknadel im Heuhaufen‘, der Mutation in einem der ~25 000 Hunde-Gene, waren ganz verheißungsvoll verlaufen: Nach einem Jahr war zumindest derjenige Bereich im Erbgut bekannt, wo der Erbsprung grob lokalisiert sein musste, nämlich auf Chromosom Nummer 20. Dieser genetische Bereich umfasst aber mehr als ein Dutzend teilweise sehr großer Gene, die dann einzeln untersucht, d.h. in ihren Einzelbausteinen bestimmt werden mussten, um die genetische Ursache dingfest zu machen. Diese Analyse dauerte daher noch mehr als 2 Jahre. Zwischenzeitlich konnten die Halter allerdings die sog. indirekte Mutationsdiagnostik anfordern. Dabei wurde zumeist mit großer Sicherheit ausgeschlossen, dass der veränderte Chromosomenbereich von beiden Mutation-tragenden, gesunden Eltern gemäß dem rezessiven Erbgang unerkannt weitervererbt worden war. Die neue



*Schapendoes, Foto: Küsters, IG Schapendoes*

Mutation wurde letztendlich in einem bis dato unbekanntem Gen mit der Bezeichnung *CCDC66* identifiziert. Die Bedeutung der Mutation für das Krankheitsbild musste aus formalen Gründen über verschiedene weitere Untersuchungsverfahren bewiesen werden, da ja vorher praktisch nichts über das *CCDC66*-Gen und sein verschlüsseltes Protein bekannt war.

■ In welchen Geweben ist das *CCDC66*-Gen aktiv zusätzlich zur Netzhaut? Warum?

■ Wie variabel ist CCDC66-Protein unter normalen Umständen und welche kritische Funktion hat es?

■ Was ändert sich durch die Mutation im Gen und im Protein?

Diese und weitere Fragen wurden zur Beweisführung für die entscheidende Rolle der Mutation bei der Schapendoes-PRA schrittweise beantwortet, sodass sich in der Zwischenzeit überzeugende Aussagen

treffen lassen. Zumal keine erkrankten Hunde mehr zur Verfügung stehen werden, haben wir u.a. auch ein künstliches Mausmodell für diese PRA-Form etabliert, in welchem ggf. dann auch experimentelle Behandlungsmethoden erprobt werden können. Höchstwahrscheinlich sind aber auch weitere Hunderassen von PRA durch Veränderungen im *CCDC66*-Gen betroffen, da wir andere Mutationen bei einem betroffenen Mischlingshund identifiziert haben.

Die Schapendoes-Züchter wurden im Verlauf des langwierigen Forschungsprojekts zunehmend weniger interessiert; sie hatten ja früh die Möglichkeit, den praktisch sicheren, indirekten Gentest für Ihre Zuchtwahl zu nutzen, später dann den direkten Mutationstest. Hätte das Projekt somit beendet werden sollen? Nein, denn der wissenschaftliche Zusammenhang des defekten Gens und des Proteins liefert völlig neue Erkenntnisse zum normalen und zum gestörten Sehvorgang, die uns Forscher nicht zur Ruhe kommen lassen: Wir wollen den Sehprozess insgesamt besser verstehen und damit auch weitere Sehstörungen erkennen und diagnostizieren können. Letztlich sollen die Ergebnisse in erfolgreiche Therapiestrategien einmünden.

### Der Hund als Modell für den Menschen

Warum kann man nicht einfach eine neue Gentherapie für den Erbdefekt entwickeln und die betroffenen Schapendoes damit heilen? Da die homozygoten (reinerbigen) Mutationsträger nach Einführung des indirekten Gentests seit mehr als 3 Jahren durch gezielte Zuchtwahl komplett vermieden worden sind, wird es voraussichtlich

bald keine Schapendoes mit PRA mehr geben, bis das Behandlungsverfahren zur Anwendung ausgereift sein würde. Die Entwicklung eines neuen, sicheren Medikaments für den Menschen dauert erfahrungsgemäß mindestens 10 Jahre und kostet im Durchschnitt 1 Milliarde €. Da man erwarten kann, dass dasselbe PRA-Gen auch bei einer der erblichen Formen der Retinitis Pigmentosa (RP) des Menschen mutiert ist, wären für die wahrscheinlich wenigen betroffenen Patienten-Familien sämtliche Anstrengungen allerdings bestens investiert. Die Erforschung derartiger seltener Krankheitsbilder wird durch die *Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen* (ACHSE; Schirmherrschaft Eva Luise Köhler, Gattin des Bundespräsidenten) maßgeblich unterstützt. Und wieder einmal wird klar, wie eng nicht nur die emotionalen Bande sind zwischen dem Menschen und seinen treuesten Begleitern sind. Es wird leider auch in Zukunft in seltenen Fällen andere Blindheitsursachen bei den Schapendoes geben, zumeist wohl ohne mendelegenden erblichen Hintergrund. Wenngleich Blindheit beim Hund nicht komplett ausgerottet werden kann, so wird doch ein bisschen etwas durch Beseitigung dieser erblichen Form der Blindheit der Schapendoes-Rasse zurückgegeben.

### Danksagung

Unser Dank gilt den Hundehaltern für die Blutproben und der Gesellschaft für kynologische Forschung (GKF) für die finanzielle Unterstützung dieser Studien.

*Prof. Dr. Jörg T. Epplen  
Humangenetik, Ruhr-Universität Bochum*