

## Molekulargenetik in der Hundezucht

Dipl. Biol. Tanja Lippmann, Prof. Dr. Jörg T. Epplen

Abteilung für Humangenetik der Ruhr-Universität Bochum



Die Molekulargenetik ist eine Wissenschaftsdisziplin, die im letzten Jahrzehnt schnelle, um nicht zu sagen revolutionäre Entwicklungen durchgemacht hat. Das Humangenomprojekt zur Aufschlüsselung der einzelnen Bausteine des gesamten Erbguts des Menschen z.B. brachte enorme Fortschritte. Auch der beste Freund des Menschen, der Hund, hat in den letzten Jahren von dieser rasanten Entwicklung in der Genetik profitiert. Mittlerweile ist auch das Genom des Hundes nahezu komplett aufgeklärt, und verantwortungsvolle Züchter haben längst eingesehen, dass moderne genetische Einsichten in der heutigen Hundezucht eine wichtige Rolle spielen. Inzwischen sind z.B. Fragestellungen zur Abstammungs- und Identitätssicherung oder die Frage, welche Fellfarbe bei einem Hund zu erwarten ist, oftmals genetisch abklärbar. Auch einige krankheitsverursachende Veränderungen im Erbgut eines Hundes sind mittlerweile molekulargenetisch diagnostizierbar, und die Folgen einer hohen Inzuchttrate auf die genetische Variabilität einer Rasse lassen sich untersuchen. Doch bevor wir intensiver auf Erbkrankheiten und genetische Variabilität eingehen, werden zunächst einige Grundlagen der Genetik erläutert.

### Grundlagen der Genetik

Jede Zelle des Hundes, mit Ausnahme der roten Blutkörperchen, enthält in ihrem Zellkern das vollständige Genom – den jeweiligen vollständigen genetischen Bauplan, der jedem Lebewesen zugrunde liegt. Um Zellteilung und -vermehrung zu ermöglichen, ist dieses Erbmaterial, die DNA (Desoxyribonukleinsäure), in 39 Chromosomen verpackt, von denen jeder Hund zwei komplette Sätze besitzt: einen vom Vater und einen von der Mutter. Die DNA ist die chemische Substanz, die durch ihre

einzigartige Struktur Information über den Bauplan des Lebens speichern und weitergeben kann. Die Information ist durch die Abfolge (Sequenz) der vier verschiedenen Bausteine, den Nukleotiden Adenin (A), Guanin (G), Cytosin (C) und Thymin (T) entlang des fadenförmigen DNA-Moleküls verschlüsselt. Insgesamt besteht das Genom des Hundes aus ca. 2,4 Milliarden dieser Einzelbausteine.

Gene, oft als Basiseinheiten der Vererbung bezeichnet, entsprechen einem bestimmten Abschnitt des DNA-Moleküls. Das Gen enthält die Anleitung zur Herstellung eines spezifischen Moleküls, normalerweise eines Proteins, also des eigentlichen Funktionsmoleküls in der Zelle bzw. im Organismus. Diese Anleitung ist durch die unterschiedliche Sequenz der vier Nukleotide festgelegt. Die meisten Gene führen ihre Aufgabe in korrekter Weise aus, jedoch können manche Erbinheiten durch die Einwirkung von Strahlung (natürlich oder künstlich), bestimmter Chemikalien oder Störungen bei der Zellteilung verändert werden (Mutation = Erbsprung). Ein Gen kann als ein kleines Programm angesehen werden, in dem an vielen Positionen Fehler, Mutationen, auftreten können. Die meisten dieser Fehler haben die gleiche Wirkung: das Programm funktioniert schlechter oder bisweilen überhaupt nicht mehr. Andere Mutationen verändern die Wirkung des Programms oder haben gar keinen Einfluss. In der Genetik werden die beiden Programmversionen in einer Zelle als Allele bezeichnet. Manche Gene können mehrere verschiedene Allele in einer Population haben, aber ein Individuum kann nur zwei besitzen: eins vom Vater, eins von der Mutter. Wenn beide Allele gleich sind, wird das Individuum gemäß der klassischen Genetik als homozygot bezeichnet, sind sie verschieden, ist es heterozygot.

### Erbkrankheiten

Erbkrankheiten im klassischen oder engeren Sinn sind Erkrankungen, die auf Mutationen im Erbgut beruhen. Im Allgemeinen werden diese Mutationen und mit ihnen auch die Erkrankung von Eltern auf ihre Nachkommen übertragen. Bei monogenen Erbkrankheiten sind Mutationen in nur einem Gen für die Krankheit verantwortlich. Häufig handelt es sich hierbei um Stoffwechselkrankheiten, bei denen die Genmutation zur Produktion „falscher“ Proteine, z.B. Enzyme, führt. Eine Erbkrankheit wird als dominant vererbt bezeichnet, wenn ein einzelner Gendefekt nicht durch einen normalen Genpartner ausgeglichen werden kann. Die Krankheit bildet sich aus, wann immer eine solche Mutation vorkommt. Sind beide Genkopien defekt, so wird die Krankheit in jedem Fall an die Kinder weitergegeben.

Bei einer rezessiv vererbten Erkrankung führt das Vorliegen nur einer Genmutation im Individuum nicht zum Ausbruch der Krankheit. Die defekte Genkopie wird bei diesem Erbgang von der zweiten, unmutierten Kopie überdeckt. Erst wenn sowohl die mütterliche wie die väterliche Kopie des Gens Mutationen tragen, erkrankt der Hund. Sind beide Elternteile heterozygot für eine Genmutation, besteht beim autosomal rezessiven Erbgang für jeden Nachkommen ein Risiko von 25%, dass er die beiden defekten Gene erbt und damit in der Folge auch die Krankheit ausbricht. Ein züchterisches Problem bei rezessiven Erbkrankheiten besteht darin, dass man einem Hund äußerlich nicht ansieht, ob er Träger einer Mutation ist oder nicht. Hier können nur spezielle DNA-Tests weiterhelfen, die

das Vorkommen einer Mutation in einem bestimmten Gen untersuchen. Ohne solch einen DNA-Test bleiben Mutationsträger unentdeckt, und sie geben unvermeidlich bzw. zufällig die Mutation an einige ihrer Nachkommen weiter. Jedes Individuum, sei es Mensch, Maus oder Hund, trägt einige solcher unentdeckten Mutationen in den ~25.000 verschiedenen Genen des gesamten Genoms. So lange diese Abweichungen selten sind, ist die Wahrscheinlichkeit sehr gering, dass zwei unverwandte Hunde die gleiche Mutation tragen und an Nachkommen vererben. In kleinen Populationen – und das gilt in gewissem Maß für praktisch alle Hunderassen, da auch die zahlenmäßig großen von nur wenigen Stammeltern abstammen – hat der Zufall sozusagen entsprechend größere Chancen, unerwünschte Mutationen in der Rasse zu verbreiten. Die Folge ist, dass manch ein heutiger Hund eine große Anzahl von Erbkrankheiten aufweist, die zum Teil innerhalb einer Rasse sehr häufig vorkommen. Nur die Entwicklung von DNA-Tests kann diesem Problem wirklich effizient entgegenwirken.

#### DNA-Tests

Molekulargenetische Diagnostik bietet im Vergleich zu anderen Diagnoseverfahren große Vorteile. So kann die Diagnose in jedem Alter, also schon lange vor Ausbruch der Erkrankung gestellt werden. Somit können Welpen gezielt für die Zucht ausgewählt werden, um weiteren Krankheitsfällen vorzubeugen. Eine frühzeitig eingeleitete Therapie könnte dem betroffenen Tier und seinem Halter viel Leid ersparen. Außerdem ist ein DNA-Test, bei dem die krankheitsverursachende Mutation direkt in dem bekannten Gen nachgewiesen wird, sehr sicher und meist eindeutig. Ein weiterer großer Vorteil von DNA-Tests ist, dass sich auch heterozygote Anlageträger identifizieren lassen. Diese können dann, wenn sie gezielt mit homozygot freien Hunden verpaart werden, in der Zucht bleiben, so dass die gesamte genetische Variabilität der Rasse erhalten bleibt.

Für einen DNA-Test wird zunächst DNA aus dem eingesandten Probenmaterial (meist Blut oder Wangenschleimhautzellen, Haare) isoliert. Der Genabschnitt, der untersucht werden soll, wird mittels der Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) millionenfach vermehrt, so dass dieser Abschnitt für die Gen-Analyse im ausreichenden Maße vorhanden ist. Danach wird die Basenfolge mit den unterschiedlichen molekulargenetischen Analyseschritten dokumentiert und ausgewertet. Beim direkten DNA-Test (Abb. 1a) wird die krankheitsverursachende Mutation direkt identifiziert. Beim indirekten DNA-Test (Abb. 1b) ist das betroffene Gen meist noch nicht bekannt, aber die krankheitsverursachende Mutation ist

mit einem genetischen Marker ganz eng verknüpft. Diese Kopplung konnte durch Analysen von informativen Hundefamilien geklärt werden. So ist es möglich, über diesen Marker zu diagnostizieren, ob der untersuchte Hund die Krankheit ausbilden oder ob er gesund bleiben wird. Für einen DNA-Test muss mit Kosten von ca. 50 – 150 € gerechnet werden.

Heute sind beim Hund schon mehr als zwei Dutzend DNA-Diagnostetests für Erbkrankheiten bekannt (vgl. Tab. 1). Ein Beispiel für einen direkten DNA-Test ist die autosomal rezessiv vererbte, generalisierte progressive Retina-Atrophie (gPRA) beim Sloughi. Der Netzhautschwund bei dieser monogenen Erbkrankheit wird in dieser Rasse durch einen Einschub (Insertion) von acht Basenpaaren in die Wildtypsequenz des Gens für die  $\beta$ -Untereinheit der Phosphodiesterase (PDE6B) ausgelöst. Nach PCR-Vermehrung des entsprechenden Genabschnitts aus einer DNA-Probe kann direkt nachgewiesen werden, ob die Insertion vorkommt oder nicht. Der gPRA-Status des untersuchten Sloughis kann so direkt beurteilt werden.

Für die Rasse der Schapendoes haben wir im Rahmen einer genomweiten Kopplungsstudie in Hundefamilien mit gPRA

einen DNA-Marker identifiziert, der auf Grund seiner Nähe zum gPRA-Gen mit diesem gemeinsam (gekoppelt) vererbt wird. Dieser Marker hat verschiedene Allele, die Rückschlüsse auf den genetischen gPRA-Status des untersuchten Schapendoes erlauben. Seit Juni 2005 steht ein indirekter DNA-Test für die gPRA beim Schapendoes zur Verfügung. Mit diesem Test lassen sich homozygot freie und betroffene Hunde sowie heterozygote Träger unterscheiden. Wir haben bislang in allen Stammbäumen keinerlei Abweichungen von der absoluten Kopplung des Markers mit dem defekten Gen nachweisen können. Dennoch bietet ein indirekter Test aber nie wirklich 100%ige Sicherheit, weil eine Trennung von Marker und Mutation (durch Rekombination) zumindest theoretisch stattfinden kann und dann der Test falsch positive bzw. negative Ergebnisse liefern würde.

Mit Hilfe der molekulargenetischen Diagnostik in der Hundzucht kann es zukünftig gelingen, die Erbkrankheiten, für die DNA-Tests entwickelt werden, aus den jeweiligen Rassen „herauszuzüchten“. Durch Testung aller in der Zucht stehenden Hunde ist gezielte Verpaarung mög-

*Lesen Sie weiter auf Seite 4*

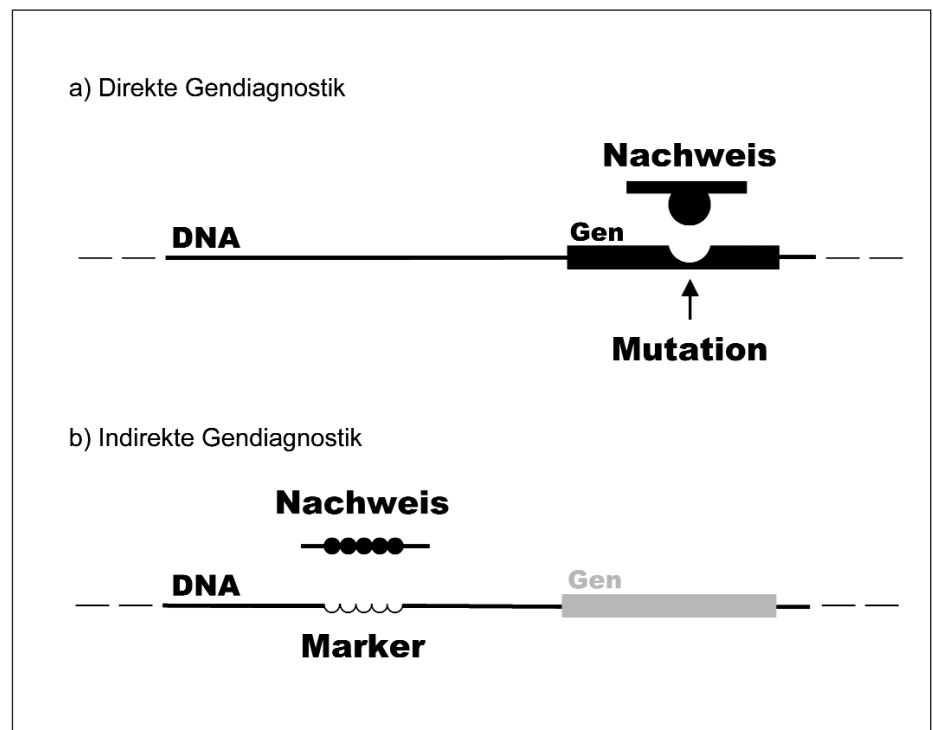


Abbildung 1: Zwei Prinzipien der Gendiagnostik bei monogenen Erbgängen.

a. Bei der direkten Gendiagnostik ist der zur Erkrankung führende Erbsprung (Mutation) im Gen bekannt. Somit kann die mutierte Zustandform des Gens mittels eines speziellen Nachweisverfahrens untersucht werden.

b. Die indirekte Gendiagnostik erlaubt den Rückschluss auf eine Mutation über einen Marker in der Nähe des Gens, obwohl die eigentliche, krankheitsverursachende Mutation und das betroffene Gen (grünlich) noch unbekannt sind. Marker und Zielgen liegen eng benachbart auf demselben Chromosom.

*Tabelle 1: Auswahl direkter und indirekter DNA-Tests beim Hund (Ende 2005)*

Erkrankung	Rasse
Canine Leukozyten-Adhäsionsdefizienz (CLAD)	Irish Red Setter, Irish Red & White Setter
Collie Eye Anomaly (Choroidale Hypoplasie)	Australian Shepherd, Border Collie, Kurzhaar- & Langhaarcollie, Lancashire Heeler, Shetland Sheepdog
Cone Degeneration	Deutsch Kurzhaar
Congenitale Stationäre Nachtblindheit (CSNB)	Briard
Cystinurie	Landseer, Neufundländer,
Fucosidose	English Springer Spaniel
GM1-Gangliosidose	Alaskan Husky
Glanzmanns Thrombasthenia (Typ I)	Otterhound, Pyrenäenberghund
Globoidzellen-Leukodystrophie/Krabbe Krankheit (GCL)	Cairn Terrier, West Highland White Terrier
Hämophilie B	Deutsch Drahthaar
Ivermectin-Empfindlichkeit (MDR1-Defekt)	Australian Shepherd, Collie
Kupferspeicherkrankheit	Bedlington Terrier
Mucopolysaccharidose	Deutscher Schäferhund, Schipperke, Zwergpinscher Zwergschnauzer
Muskeldystrophie (GRMD)	Golden Retriever
Myopathie (HMLR)	Labrador Retriever
Myotonia Congenita	Zwergschnauzer
Narkolepsie	Dobermann, Labrador Retriever, Teckel
Neuronale Ceroid-Lipofuszinose	American Bulldog, Border Collie, English Setter
Nierendysplasie	Lhasa Apso, Shih Tzu, Soft-Coated Wheaten Terrier
Phosphofruktokinase-Mangel (PFK)	American Cocker Spaniel, English Springer Spaniel
Progressive Retina-Atrophie (PRA):	
dominante PRA	Bullmastiff, Mastiff
XL-PRA	Samoyede, Siberian Husky
Typ A-PRA	Zwergschnauzer
rcd1-PRA	Irish Red & White Setter, Irish Red Setter
rcd1a-PRA	Sloughi
rcd3-PRA	Cardigan Welsh corgi
prcd-PRA	American Cocker Spaniel, American Eskimo Dog, Australian Cattle Dog, Australian Stumpy Tail Cattle Dog, Dog, Chesapeake Bay Retriever, Chinese Crested Dog, English Cocker Spaniel, Entlebucher Sennenhund, Finnish Lapphund, Labrador Retriever, Nova Scotia Duck Tolling Retriever, Portuguese Water Dog, Toy-/Zwergpudel
gPRA	Schapendoes
Pyruvatkinasedefizienz (PK)	American Eskimo Dog, Basenji, Beagle, Chihuahua, Teckel, West Highland White Terrier
Schwere kombinierte Immundefizienz (SCID)	Basset, Welsh Corgi Cardigan, Welsh Corgi Pembroke
Von Willebrand Erkrankung (vWD)	Berner Sennenhund, Deutscher Pinscher, Dobermann, Drentsche Patrijshond, Kerry Blue Terrier, Manchester Terrier, Welsh Corgi Pembroke, Pudel, Scottish Terrier, Sheltie

Fortsetzung von Seite 2

lich, die verhindert, dass in der Nachkommengeneration betroffene Hunde auftreten. Jedoch sollten gerade in kleinen Rassen in den ersten Generationen, nachdem ein DNA-Test zur Verfügung steht, nicht auf die Verpaarung von heterozygoten Anlageträgern verzichtet werden. Für den Erhalt der genetischen Vielfalt ist das Potential aller möglichen Zuchthunde sehr wichtig, so dass Anlageträger nicht aus der Zucht ausgeschlossen werden sollten.

#### Genetische Variabilität

Der langwierige Vorgang der Domestikation des Hundes hat Veränderungen bezüglich der genetischen Information des domestizierten Tiers zur Folge. Störende oder im Hausstand nicht notwendige Gene können verloren gehen. Andere, nunmehr für die neue Lebensform nützliche Merkmale können sich in gezüchteten Populationen durchsetzen. In der Zeit der Rassegründung bestanden die züchterischen Aufgaben darin, erwünschte Eigenschaften in den Rassen zu etablieren. Der Rassehund ist also ein Kunstprodukt: der Mensch definiert das Zuchtziel, nämlich die rassetypischen, erwünschten Eigenschaften. Der Züchter erreicht dieses Ziel, indem er versucht, durch Inzucht ein gewünschtes Merkmal nach relativ wenigen Generationen im Erscheinungsbild (phänotypisch) zu etablieren. Dies hat zur Folge, dass der Rassehund zwingend einen hohen Grad an Homozygotie besitzt, vor allem in Bezug auf die rassetypischen Eigenschaften.

Ohne dieses Phänomen gäbe es keine Rassen. Doch hohe Homozygotieraten bringen auch einige Nachteile mit sich. Zum einen steigt wie bereits zuvor erläutert mit der Homozygotie die Gefahr, dass sich Erbkrankheiten in der Population ausbreiten, die durch rezessive Genmutationen hervorgerufen werden. Zum anderen wird durch die ansteigende Homozygotierate zwingend die genetische Variabilität der Population eingeschränkt, was letztlich auch zur sog. Inzuchtdepression führen könnte. Typische Anzeichen einer Inzuchtdepression sind das Absinken der „Fitness“ (fertile Nachkommen des in Frage stehenden Hundes in den nachfolgenden Generationen) und der Rückgang der Vitalität. Die Fitness beschreibt also den Fortpflanzungserfolg eines Individuums oder einer Population. Ihr Absinken ist z.B. dadurch gekennzeichnet, dass in einigen Rassen mehr als 50% der Deckakte erfolglos bleiben. Die Vitalität steht sozusagen für die

Lebenstüchtigkeit eines Organismus unter gegebenen Umweltbedingungen, die sich in seiner Widerstandskraft und Leistungsfähigkeit äußert. In letzter Zeit sind aber leider z.B. Immunschwächen als Auslöser von Erkrankungen in einigen Rassen nicht mehr zu übersehen.

Wie kann die genetische Variabilität erhalten bzw. zurückgewonnen werden? Wichtig sind hier eine Vermehrung des Zuchttierbestands mit koordinierter Auszucht, Absenkung der Inzuchtkoeffizienten durch Paarung von einander genetisch fern stehenden Tieren, sowie die Vermeidung des wiederholten Einsatzes von nur wenigen Deckrüden. Dies sind die wichtigsten Maßnahmen zur Erhaltung noch vorhandener „Erbgesundheit“. Durch die Erhöhung der genetischen Vielfalt steigt die Leistungsfähigkeit aller physiologischen Funktionen und damit insgesamt der allgemeine Gesundheitsstatus der Zuchtpopulation. Genmutationen werden damit nicht generell ausgemerzt, nur weniger häufig in der Population/Rasse. Damit wird die Wahrscheinlichkeit reduziert, dass rezessiv wirkende Mutationen in einem Individuum zusammentreffen und es phänotypisch erkrankt.

Für die Rasse der Weimaraner konnten molekulargenetische Untersuchungen nachweisen, dass solche Maßnahmen tatsächlich die genetische Variabilität einer Zuchtpopulation erhöhen. Miteinander verglichen wurden die Langhaar- und Kurzhaarweimaraner, von denen letztere angeblich die ältere und größere Population bilden. Seit der Gründung des Deutschen Weimaraner Clubs im Jahre 1897 wurde eine Einkreuzung von anderen Rassen sowie von Langhaarweimaranern in die Population der Kurzhaarweimaraner verboten. Obwohl die Langhaarweimaraner aus den kurzhaarigen hervorgegangen sind, konnten die molekulargenetischen Untersuchungen von 6 molekulargenetischen Markern zeigen, dass gezielte Verpaarung möglichst nur entfernt verwandter Tiere und die ständige Einkreuzung von Kurzhaarweimaranern zur Verbreitung der Zuchtbasis geführt haben. Damit weisen Langhaarweimaraner höhere Heterozygotieraten und höhere genetische Variabilität auf. Somit kann schon innerhalb weniger Generationen nachweislich durch die Vermeidung von Inzucht, Linienzucht bzw. zu geringe Zuchtbasis und zu wenige Deckrüden einer Inzuchtdepression innerhalb einer Rasse entgegen gewirkt werden.

## Hilfe für die GKF – Hilfe für den Hund

(grau Redaktionsservice).

Die Gesellschaft zur Förderung Kynologischer Forschung e.V. (GKF) ist 1994 mit dem Ziel gegründet worden, Forschung zum Wohle des Hundes finanziell zu unterstützen. Das Geld stammt z.T. aus Mitgliedsbeiträgen, z.T. aus Spenden. Die finanzierten Projekte sind ausschließlich praxisrelevant; die Ergebnisse der Forschungsvorhaben kommen also unmittelbar den Hunden und ihren Besitzern zugute. Wie wäre es also, wenn auch Sie der GKF helfen würden?



Natürlich erhalten Sie für Ihre Spenden ebenso wie für Ihren Mitgliedsbeitrag am Jahresende Spendenbescheinigungen. Auch ausländische Mitglieder sind natürlich herzlich willkommen, denn das gemeinsame Anliegen, die Freude an unseren Hunden zu erhalten, sollte keine Grenzen kennen.

GKF

Konto-Nummer:

100 10 100 14,

Bankleitzahl:

380 601 86,

VoBa Bonn Rhein-Sieg

Für Rückfragen wenden Sie sich bitte an:

Gesellschaft zur Förderung

Kynologischer Forschung

Postfach 140353

53058 Bonn

Service-Telefon:

0180 3347494

(gebührenpflichtig)



Unser Beitrag zum Wohlergehen Ihres Hundes – die Mitarbeiter der grau Tiernahrung GmbH stehen mit kompetentem Rat zur Verfügung

Sie erreichen uns von montags bis freitags von 08.30 Uhr bis 18.00 Uhr unter Telefon 02874 9142-0, per Fax 02874 4331, per E-Mail [info@grau-gmbh.de](mailto:info@grau-gmbh.de) oder im Internet [www.grau-tiernahrung.de](http://www.grau-tiernahrung.de)