

Newsletter zur PRA



Und auch gründlich lesen, es geht um uns.

Und das gibt's zu lesen:

- **PRA**
Folgen, Vererbung und Ereignisse rund um dieses Thema

Liebe Picardler,

dieser Newsletter beschäftigt sich, wie angekündigt, nur mit dem Thema PRA, einer Augenerkrankung, die für unsere Hunde leider eine große Gefahr darstellen könnte. Bevor ich Euch einen Abriss der Geschehnisse rund um dieses Thema gebe, möchte ich Euch bitten, die Ausführungen unserer Zuchtberaterin Bettina Mode zur PRA und zur Vererbung aufmerksam zu lesen. Diese Erläuterungen sind nämlich Grundlage der Dinge, die wir als Vorstand der AG Picard zusammen mit Bettina Mode zu realisieren versuchen.

Hier nun zuerst Bettina Modes Erklärungen

PRA

Allgemein:

Die PRA gehört mit zu den wichtigsten erblichen Augenerkrankungen des Hundes.

Sie ist bei vielen Hunderassen verbreitet. An dieser progressiven Erkrankung mit autosomal rezessivem Erbgang können sowohl weibliche als auch männliche Tiere erkranken. Betroffene Tiere tragen die Anlage der PRA in homozygoter (reinerbiger) Ausprägung in sich, wobei die Erkrankung erst ab einem bestimmten Lebensalter auftritt. Andererseits gibt es sog. „Träger“ des Gens, die selbst gesund bleiben, die PRA aber weitervererben können.

PRA ist nicht heilbar und kann auch nicht behandelt oder im Verlauf gebremst werden. Sie betrifft die innerste Schicht des Auges, d.h. die Netzhaut, in welcher sich die für das Sehen so wichtigen Nervenzellen befinden. Hierbei unterscheidet man die Zapfen für das Tagsehen und die Stäbchen für das Nachtsehen. Die PRA beginnt mit dem langsamen Absterben der Stäbchen; im weiteren Verlauf degenerieren auch die Zapfen. Die betroffenen Hunde verlieren also typischerweise zuerst ihre Sehfähigkeit im Dunkeln und anschließend auch die Fähigkeit, bei Tageslicht zu sehen. Die PRA führt in allen Fällen zur totalen Erblindung beider Augen.

Vererbung:

Wie oben schon erwähnt handelt es sich bei der PRA um eine autosomal- rezessiv vererbte Krankheit.

Autosomal bedeutet, dass das für die Krankheit verantwortliche Gen auf einem Autosom liegt (Autosom ist ein Chromosom, das nicht zu den Geschlechtshormonen gehört) und daher nicht geschlechtsspezifisch ist.

Damit eine autosomal-rezessive Erbkrankheit ausbricht, müssen die Anlagen dazu von beiden Eltern vererbt werden.

Rezessiv bedeutet „zurücktretend“ oder auch „nicht in Erscheinung tretend“. In der Genetik unterscheidet man zwischen dominanten und rezessiven Allelen eines Gens (Die Funktionsform eines Genes - also die Art und Weise - wie ein Gen ein Merkmal ausprägt, bezeichnet man als Allel. Das PRA-Gen wäre also ein mutiertes Allel)

Ein dominantes Allel setzt sich gegenüber einem rezessiven Allel durch. Damit ein rezessives Allel merkmalsbestimmend werden kann, muss es homozygot (reinerbig) vorliegen.

Das rezessive Allel ist zumeist durch eine Mutation entstanden und kann zu einem Merkmal mit eingeschränkter Funktionsfähigkeit führen. Wenn es heterozygot (mischerbig) vorliegt, kann das nichtdefekte Allel die mögliche Einschränkung der Funktion überspielen.

Bei einem "rezessiven Erbgang" erkranken nur Hunde, wenn sie von beiden Eltern je ein defektes (= krank machendes) Gen erben. D.h. die Krankheit bricht nicht aus, wenn nur ein Elternteil das defekte Gen weitervererbt.

Hunde mit nur einem fehlerhaften Gen sind Anlage-Träger. Sie erkranken selbst nicht, können (müssen aber nicht) das defekte Gen weitervererben. Die Krankheit manifestiert sich erst, wenn das rezessive (krank machende) Gen reinerbig vorliegt, es also von Vater und Mutter geerbt wurde. Hunde, die kein defektes Gen haben, sind Anlage-frei (erb-gesund).

Warum ein PRA Gentest?

Seit Jahren ist im CFH die klinische Augenuntersuchung auf PRA für Picards, die zur Zucht verwendet werden, in den „Rassespezifischen Zuchtbestimmungen“ vorgeschrieben. Eine klinische Augenuntersuchung bedeutet in diesem Fall, dass ein Tierarzt des Dortmunder Kreises mit einer Zusatzausbildung im Bereich der Augenerkrankungen den Hund auf Anzeichen der PRA untersucht. Bei der klinischen Untersuchung ist eine PRA Erkrankung sicher feststellbar. PRA-Gen Träger können klinisch überhaupt nicht erkannt werden, da sie ja keine Anzeichen der Krankheit zeigen und auch nicht an PRA erkranken. Da diese Erkrankung vererbbar ist, ist es aber auch wichtig PRA-Gen Träger zu erkennen.

Bis jetzt konnte man nur bei Erkrankung eines Hundes annehmen, dass seine Eltern Träger der Krankheit sind, bzw. wenn ein Elterntier erkrankte (obwohl es bei der Untersuchung durch den Tierarzt als gesund eingestuft wurde), muss man die Möglichkeit in Betracht ziehen, dass die Nachkommen zumindest Träger der PRA sein könnten.

Da schon ab einem Alter von 18 Monaten gezüchtet werden darf, die PRA - Erkrankung aber erst viel später erkannt werden kann, ist es möglich, dass eine Hündin bis zum Erkennen der PRA schon mehrere Würfe zur Welt gebracht hat. Ebenso kann ein Rüde bis zu diesem Zeitpunkt, je nach Deckeinsatz, schon sehr viele Nachkommen gezeugt haben.

Es ist also trotz klinischer Untersuchung immer noch ein Glücksspiel, ob man mit PRA-Gen freien, PRA-Gen Trägern oder sogar mit Tieren züchtet, die das PRA-Gen von beiden Elterntieren geerbt haben und irgendwann erkranken werden. In all diesen möglichen Varianten war und ist noch immer die Möglichkeit offen, dass die Nachkommen an PRA erkranken können.

Da man bisher keine andere Untersuchungsmethode kennt, ist die klinische PRA Untersuchung die einzige, wenn auch nicht sichere, aber relativ kostengünstige Möglichkeit auf PRA zu untersuchen.

Daher benötigen wir unbedingt einen sogenannten Gentest !

Um zu zeigen wie wichtig ein Gentest für unsere Picards ist, habe ich versucht, Euch in den folgenden Graphiken die dadurch gegebenen Möglichkeiten bzw. die Vererbung der PRA näher zu bringen.

Was bringt das für die Zucht?

Es bringt uns wesentliche Vorteile, denn wir wissen durch den PRA Gentest in Zukunft sicher, welche Tiere wir zur Zucht verwenden dürfen, welche Verpaarungen wir durchführen können, um eine Erkrankung durch PRA auszuschließen. Um das allgemein leicht verständlich erklären zu können, habe ich mehrere Tabellen gemacht, um die Grundbegriffe der Vererbung von PRA darzustellen.

Anmerkung zum Verständnis der Tabellen:

Normales Gen bedeutet: ein gesundes Gen, das zur Ausprägung einer funktionsfähigen Eigenschaft führt.

PRA Gen bedeutet: ein mutiertes Gen, das zur Ausbildung der PRA führt, wenn es reinerbig, also zweifach in einem Individuum vorliegt.

Beispiel 1

Elternteil A	Elternteil B
Normales Gen	Normales Gen
Normales Gen	Normales Gen
Nachkommen	
100% PRA Gen frei	

Diese Paarung frei x frei ist auf lange Sicht gesehen das Idealziel, dass wir erreichen wollen und sollen. Da aber ein Hund nicht nur aus Augen besteht, sondern auch andere, für die Rasse wichtige Eigenschaften

von Bedeutung sind, kann dies im Moment nur unser Wunsch für die Zukunft sein. Erst wenn die Rasse eine größere Population und Genvielfalt erreicht hat, könnten wir es uns leisten, nur noch PRA Gen freie Hunde zu paaren und so PRA praktisch auslöschen. Bis dahin gibt es aber auch so genügend züchterische Möglichkeiten, PRA erkrankte Hunde zu vermeiden, ohne die Rasse zu gefährden.

Grundvoraussetzung ist natürlich immer der Gentest.

Beispiel 2

Elternteil A	Elternteil B
Normales Gen Normales Gen	Normales Gen PRA Gen
Nachkommen	
50% PRA-Gen frei	50 % PRA-Gen Träger

Wenn ein Elternteil zwar PRA-Gen Träger ist, für die Zucht aber aus anderen Gründen wertvoll ist, kann er durchaus risikolos für die Zucht eingesetzt werden, da keiner der Nachkommen an PRA erkranken kann.

Es gibt aber noch eine 3. Möglichkeit der erlaubten Paarung, weil auch daraus keine PRA-Gen befallenen (d.h.reinerbigen) Hunde geboren werden und daher keiner der Hunde und auch der Welpen-Erwerber zu Schaden kommt.

Beispiel 3

Elternteil A	Elternteil B
Normales Gen Normales Gen	PRA Gen PRA Gen
Nachkommen	
100% PRA Gen Träger	

Wenn ein Elternteil zwar PRA-Gen befallen ist, der andere aber **PRA-Gen frei** ist, der Befallene für die Zucht aber aus mehreren anderen

Gründen wertvoll ist, kann er durchaus risikolos für die Zucht eingesetzt werden. Eine PRA Gentest erübrigt sich bei diesen Nachkommen, weil alle Welpen nur PRA-Gen Träger sein können.

Einer weiteren Zuchtverwendung mit **PRA- Gen freien Zuchtpartnern** steht aber nichts im Wege.

Von der Zucht ausgeschlossen sind folgende Paarungen:

Beispiel 4

Elternteil A		Elternteil B	
Normales Gen PRA-Gen Träger		Normales Gen PRA-Gen Träger	
Nachkommen			
25% frei	25% befallen	50% Gen Träger	

Der PRA-Gen Träger besitzt ein gesundes und ein krankmachendes Allel, bekommt keine PRA, kann sie aber vererben. Diese Verpaarung ist auszuschließen, es sind **25 % befallene Hunde dabei**.

Beispiel 5

Elternteil A		Elternteil B	
Normales Gen PRA Gen		PRA Gen PRA Gen	
Nachkommen			
50% Träger		50% befallen	

Diese Paarung ist ebenso auszuschließen, der Anteil der befallenen Tiere ist mit 50 % noch höher.

Beispiel 6

Elternteil A	Elternteil B
PRA Gen	PRA Gen
PRA Gen	PRA Gen
Nachkommen	
100% befallen	

Zu Beispiel 6 braucht es keine Erklärung!

Diese 6 Beispiele sollen allen zeigen, wie wichtig ein PRA Gentest für unsere Picards ist. Ich hoffe, damit einen für alle verständlichen Beitrag geleistet zu haben.

Soweit Bettinas Erläuterungen; wenn noch Fragen bestehen, bitte ruhig melden. Es ist ein komplexes Thema, das nicht immer einfach zu verstehen ist.

Ich hoffe, die Brisanz für die Zucht und damit für die Gesundheit unserer Rasse ist dadurch klar geworden.

Wie Bettina ausgeführt hat, können wir bis jetzt nur per Diagnose feststellen, dass unsere Hunde nicht krank sind, wenn sie zur Zucht eingesetzt werden, nicht mehr und nicht weniger.

Darum haben die Infos, die wir 2012 von einer US-amerikanischen Züchterin während einer Unterhaltung bekommen haben, unser Interesse geweckt. Denn Liz Hansen ist nicht nur Picard-Züchterin und 2. Vorsitzende des amerikanischen Picard-Clubs, sie arbeitet außerdem an der Universität von Missouri am Institut für Molekulargenetische Haustierforschung. Ein Großteil der Arbeit beschäftigt sich mit Hunden und darunter auch mit erblichen Augenerkrankungen. Bei Bettina Mode und uns, dem Vorstand, nahm die Idee Form an, wie durch Liz Hansen vorgeschlagen, Blutproben unserer Hunde in die USA zu schicken. Dort werden sie bei www.caninehealthinfo.org gelagert und stehen der DNA Forschung zur Verfügung. Wir sahen darin eine Möglichkeit, die Grundlage für die Entwicklung eines Gen-Tests für die PRA zu legen. Wobei auch uns die Dringlichkeit der Sache noch nicht so ganz klar war.

Wir haben also in 2013 anlässlich der Picard Spezial in Pfungstadt eine Blutentnahme organisiert und konnten im Anschluss daran über 40 Blutproben unserer Hunde zur Universität schicken. Unter den Blutproben befand sich jedoch keine Probe eines PRA kranken Hundes mit einer gesicherten Diagnose. In der Folge haben wir versucht, einen PRA kranken Hund zu finden. (Ich weiß, das hört sich mitleidlos an, aber es besteht keine andere Möglichkeit, um einen Gen-Test entwickeln zu können). Außerdem hatten wir in der Zwischenzeit erfahren, dass die sogenannte Sequenzierung eines Genoms (eine Technik, die WGS genannt wird und bei der jedes Protein, jedes Chromosomen und jedes Gen dargestellt wird) 5000\$ pro Hund kosten würde.

In den vergangenen Monaten hat man bei drei Picards in Frankreich PRA diagnostiziert. Bettina Mode und ich haben mit den anderen europäischen Picard Clubs Kontakt aufgenommen und unseren Plan vorgestellt, einen Gentest (wenn möglich) entwickeln zu lassen.

Die Reaktionen darauf waren teils positiv, teils verhalten. Einer der betroffenen Züchter in Frankreich hat auf jeden Fall dafür gesorgt, dass Blutproben der betroffenen Hunde und der Elterntiere in die USA geschickt wurden und wir wissen, dass sie auch in guten Zustand dort angekommen und für die Forschung nutzbar sind.

In unserem Schreiben an die anderen Clubs haben wir auch zugesagt, 1000€ aus der Kasse der AG Picard für die Forschung zur Verfügung zu stellen, wenn eine realistische Chance besteht einen Gentest zu entwickeln und die Zahlungsmodalitäten mit der Universität geklärt sind.

Der Schweizer Picard-Club hat signalisiert, dass auch er 1000€ bereit stellen kann, natürlich auch unter den gleichen Voraussetzungen. Von Seiten des französischen Clubs haben wir leider noch nichts Schriftliches; wir hoffen aber, dass die mündlichen Zusagen einige Vorstandsmitglieder auch für den Gesamtvorstand bindend sind. Der belgische und der niederländische Club wollen sich noch nicht festlegen.

Wir wissen aber auch, dass es in Frankreich Privatleute und Züchter gibt, die Spenden für die Forschung und weitere Kosten sammeln. Außerdem haben sich Doris Hubschmid und Sabine Pallast bereit erklärt, den Überschuss aus dem Verkauf des Picard-Kalenders für die Forschung zu spenden. Das bedeutet, eine erste Finanzierung könnte auf die Beine gestellt werden.

Aus den USA haben wir von Liz Hansen ausführliche Informationen zu den Möglichkeiten der Forschung und der Entwicklung eines Gentests erhalten. Ich habe diese Mails im Original und in der Übersetzung zu Eurer Information angehängt.

Die Wissenschaftler an der Universität von Missouri sehen eine realistische Chance diesen Test entwickeln zu können. Durch eine großzügige Spende eines Privatmannes konnten sie schon das Genom eines klinisch gesunden Picards sequenzieren und haben dadurch eine Referenzsequenz, um nach der Sequenzierung eines kranken Picards nach Mutationen suchen zu können.

Wir müssen uns aber über folgendes klar sein:

- Die 5000\$ für die Genom-Sequenzierung eines Picards sind der Anfang. Es werden weitere Kosten auf uns zukommen.
- Trotz intensiver Forschung kann es zu einem Fehlschlag kommen, und ein Gentest ist aus verschiedenen Gründen nicht zu entwickeln oder erst in der Zukunft mit anderen Mitteln.
- Niemand kann uns genau sagen, wie lange der Prozess dauert. Wir werden also Geduld und Vertrauen in die Fähigkeiten der Forscher aufbringen müssen.

Trotz all dieser Risiken glauben wir, dass wir es unseren Hunden schuldig sind, für ihre Gesundheit zu sorgen soweit uns das möglich ist.

In diesem Sinne möchten wir, die Zuchtberaterin und der Vorstand der AG Picard Euch alle, sei als Mitglied der AG Picard, als Züchter oder als Picard-Besitzer bitten, die Erforschung eines Gentest mit Spenden zu unterstützen.

Ihr werdet im nächsten Newsletter erfahren, wie wir diese Spenden sammeln wollen, da wir für die Organisation noch etwas Zeit brauchen. Es kommt auch nicht auf die Höhe der Spende an. **Jeder Euro hilft weiter.**

Schließen möchte ich diesen Newsletter mit einem Zitat, dass Bettina Mode für uns gefunden hat:

Wer nicht an die Zukunft denkt, der wird bald große Sorgen haben.
(Konfuzius)

Hier die Mails von Liz Hansen und deren Übersetzung:

DNA research for Picards

Here at the University of Missouri College of Veterinary Medicine, in the Animal Molecular Genetics Laboratory, we search for mutations causing inherited diseases in domestic animals (and a few wild species as well). Most of our work is with dogs, and we have discovered mutations responsible for many neurologic conditions, several eye diseases, and cardiac issues. In the past 18 months, we have been using a technique called Whole Genome Sequencing (WGS) to search for mutations. With WGS, the entire genetic sequence – every protein, every gene, every chromosome – is generated on a single individual. That genetic sequence is aligned to a reference sequence, and also compared to the other WGS's we have run on other dogs. This creates a mountain of data, and identifies thousands of variations from the reference sequence. Then our task is to sort out which variations may be responsible for the disease we are targeting. When we believe we have found a likely candidate, other individuals with the same disease, plus normal relatives (parents, siblings, etc) are also tested to see if they do have the newly identified mutation, and determine if the genetic pattern seen fits the clinical information known for all the dogs used in the research.

Using WGS, we have identified 10 causative mutations so far, and many more are in progress. The mutations identified are responsible for Fanconi Syndrome (a kidney problem) in Basenjis, a juvenile Parkinson's syndrome in Kerry Blue Terriers and in Chinese Cresteds (2 different mutations), 2 forms of ataxia (inability to coordinate movement), one in Soft-Coated Wheaten Terriers, and the other in Jack/Parson/Russell Terriers and related breeds, 2 different forms of PRA in Basenjis and in Tibetan Terriers, and dilated cardiomyopathy in Standard Schnauzers.

In Berger Picards, we have completed a WGS from a Picard diagnosed with Canine Multifocal Retinopathy (CMR), and are searching the resulting sequence data to find the mutation for this eye disease. We have also sequenced a second Picard, as a result of request and generous donation by a private owner. At present, this dog does not have any heritable diseases diagnosed, but the sequence data is still very useful

in the search for disease-causing mutations. The analysis process identifies locations in the genetic sequence where this dog is heterozygous – it has one form of the gene inherited from one parent that matches the reference sequence (considered the normal form of the gene), but a different form of the gene from the other parent (a mutation). Where this becomes interesting is some of these mutations could cause disease if a dog had 2 mutated copies of the gene. One example is a possible cardiac arrhythmia gene mutation currently being evaluated. It is also sometimes very useful to look at more than one WGS from the same breed, and look at what is the same in those dogs but different in the sequence from other breeds.

For each dog sequenced, the actual cost of generating the WGS is \$5000. The current priority for most Picard fanciers seems to be PRA. There probably are at least 2 forms of PRA in this breed – one with an onset around 2-3 years of age, and another with a later onset, generally 8- 10 years of age. We have DNA samples from dogs with both forms of PRA, but welcome additional samples from affected dogs, plus their normal relatives (most useful are parents, grandparents, siblings, but any relative is of some use). These additional cases and normal related dogs are used when we are evaluating a possible mutation, so it is quite important to have DNA banked. It would make the most sense to target the early onset form first, as it has the greatest impact on the dog's life and owner's ability to enjoy the dog. If enough funds are raised to also sequence a dog with the late onset form, that can be done as funds become available.

It is important to realize that this is scientific research, not manufacturing widgets – so we cannot guarantee that we will identify the mutation as a result of going through this process. However, once we have WGS on a dog, that sequence data can be reviewed and re-analyzed with newer and better tools as they become available. Should we be unable to find a mutation with the initial analysis, we will continue to search, and sooner or later, the mutation can be identified. We are working on several other PRA's in other breeds, and the equivalent human disease is of great interest to many research teams, so there is a wealth of information and discovery happening with the genes associated with PRA's. We would not propose starting this research if we did not think there was a reasonable chance of finding the mutation – and there's no way to find it without going looking!

If there are any additional questions about the process or what we propose to do, we are happy to answer them. We look forward to working with Picard fanciers, wherever they may live, toward improved health, and a strong and diverse gene pool for the breed.

Liz Hansen

Animal Molecular Genetics Laboratory

University of Missouri - College of Veterinary Medicine 321 Connaway

Hall Columbia, MO 65211 573-884-3712

HansenL@missouri.edu

Website: www.CanineGeneticDiseases.net

DNA Forschung bei Picards

Hier am veterinärmedizinischen Institut der Universität von Missouri, im Labor für molekulargenetische Studien an Tieren, suchen wir nach Mutationen, die erbliche Krankheiten bei Haustieren hervorrufen (und genauso bei einigen wilden Arten). Der Hauptteil unserer Arbeit beschäftigt sich mit Hunden, und wir haben Mutationen entdeckt, die verantwortlich sind für neurologische Zustände, für mehrere Augenkrankheiten und

kardiologische Probleme. In den letzten 18 Monaten haben wir eine Technik benutzt, die Whole Genome Sequencing – WGS – (Sequenzierung ganzer Genome) genannt wird, um nach Mutationen zu suchen. Mit der Hilfe von WGS wird die komplette genetische Sequenz – jedes Protein, jedes Gen, jedes Chromosom – eines Individuums generiert. Diese genetische Sequenz wird mit einer Vergleichssequenz abgeglichen und auch mit anderen WGS verglichen, die wir bei anderen Hunden durchgeführt haben. Dieser Vorgang erzeugt eine enorme Menge an Daten und identifiziert tausende Variationen im Vergleich zur Referenzsequenz. Dann ist es unsere Aufgabe herauszufinden, welche Variationen verantwortlich sein könnten für die Krankheit, die wir im Auge haben. Wenn wir der Meinung sind, dass wir einen möglichen Kandidaten gefunden haben, werden andere Individuen mit derselben Krankheit und normale Verwandte (Eltern, Geschwister etc.) getestet um festzustellen, ob sie die neu identifizierte Mutation haben, und um zu prüfen, ob das genetische Muster mit den klinischen Informationen übereinstimmt, die bekannt sind für alle Hunde, die in der Forschung eingesetzt werden.

Durch den Einsatz von WGS haben wir bis jetzt 10 für Krankheiten ursächliche Mutationen identifiziert, und es sind noch viele mehr in Arbeit. Die Mutationen, die wir gefunden haben, sind verantwortlich für das Fanconi Syndrom (ein Nierenproblem) bei Basenjis, eine Jugendform der Parkinson Krankheit bei Kerry Blue Terriern und Chinese Crested (2 verschiedenen Mutationen), 2 Formen von Ataxy (Unfähigkeit Bewegungen zu koordinieren), eine bei Soft-Coated-Wheaten Terriern, die andere bei Jack/Parson/Russel Terriern und verwandten Rassen, 2 verschiedene Formen von PRA bei Basenjis und Tibetischen Terriern und dilative Kardiomyopathie (Anmerkung: Erkrankung des Herzmuskels) bei Standard Schnauzern.

Bei den Picards haben wir das WGS eines Picards durchgeführt, bei dem canine multifoclae Retinopathie (CMR) diagnostiziert worden war, und durchsuchen zur Zeit die daraus resultierenden Daten der Gensequenz, um die Mutation für die Augenerkrankung zu finden. Wir haben auch einen zweiten Picard sequenziert auf Bitte des Besitzers und Dank einer großzügigen Spende. Zur Zeit sind bei diesem Hund keine erblichen Krankheiten diagnostiziert worden, aber die Daten der Gensequenz sind sehr nützlich bei der Suche nach Mutationen, die Krankheiten hervorrufen. Der Analyseprozess identifiziert Stellen in der genetischen Sequenz, wo der Hund heterozygot ist – der Hund hat eine Form des Gens von einem Elternteil geerbt, das der Referenzsequenz entspricht, die als die normale Form des Gens angesehen wird, aber eine andere Form des Gens von dem anderen Elternteil (Mutation). Das ist dort interessant, wo einige dieser Mutationen Krankheiten hervorrufen können, wenn ein Hund 2 mutierte Kopien des Gens hätte. Ein Beispiel ist eine mögliche Genmutation verantwortlich für kardiologische Arrhythmien, die kürzlich ausgewertet wurden. Manchmal ist es auch sehr nützlich, mehr als eine WGS der gleichen Rasse zu betrachten und festzustellen, was ist gleich bei diesen Hunden aber verschieden von der Gensequenz anderer Rassen.

Die Kosten eine WGS zu generieren belaufen sich im Moment für jeden sequenzierten Hund auf 5000\$. Momentan scheint die Priorität für die meisten Picard-Liebhaber bei der PRA zu liegen. Es gibt wahrscheinlich mindestens 2 Formen der PRA bei dieser Rasse – eine, die mit ungefähr 2- 3 Jahren auftritt, die andere, die später auftritt, im Allgemeinen mit 8- 10 Jahren. Wir haben DNA Proben von Hunden mit beiden PRA Formen, aber wir nehmen gerne zusätzliche Proben von betroffenen Hunden und ihren normalen Verwandten (am

nützlichsten sind Eltern, Großeltern, Geschwister, aber auch andere Verwandte). Diese zusätzlichen Krankheitsfälle und normale, verwandte Hunde werden gebraucht, wenn wir eine mögliche Mutation bewerten, deshalb ist es so wichtig, DNA einlagern zu lassen. Es würde den meisten Sinn machen, sich zuerst auf die Form zu konzentrieren, die früh auftritt, da sie den größten Einfluss auf das Leben des Hundes hat und auf die Möglichkeit des Besitzers, Freude an seinem Hund zu haben. Wenn genug Geld zusammenkommt, um auch einen Hund mit der später auftretenden Form zu sequenzieren, kann das getan werden, sobald das Geld zur Verfügung steht.

Es ist wichtig sich klar zu machen, dass es sich hier um wissenschaftliche Forschung handelt und nicht um die Herstellung von Toastern – deshalb können wir nicht garantieren, dass wir die Mutation identifizieren werden als Ergebnis des Forschungsprozesses. Wenn wir jedoch die WGS eines Hundes haben, können die Daten der Gensequenz erneut überprüft und analysiert werden sobald bessere Instrumente zur Verfügung stehen. Sollten wir nicht in der Lage sein, bei der ersten Analyse eine Mutation zu finden, werden wir weiter suchen, und früher oder später kann die Mutation identifiziert werden. Wir arbeiten an anderen PRA Formen bei anderen Rassen, und die entsprechende Humankrankheit ist für viele Forscherteams von großem Interesse. Es gibt eine große Menge an Informationen und es ergeben sich immer wieder neue Entdeckungen im Zusammenhang mit der PRA. Wir würden nicht den Vorschlag machen, mit der Forschung zu beginnen, wenn wir nicht glauben würden, dass es eine Chance gibt, die Mutation zu finden – und man kann sie nur finden, wenn man danach sucht.

Wenn es noch zusätzliche Fragen zum Prozess gibt oder zu dem, was wir vorschlagen, beantworten wir diese gerne. Wir freuen uns darauf, mit Picard Liebhabern, wo immer sie auch leben, zusammen zu arbeiten, zur Verbesserung der Gesundheit und für einen kräftigen und vielfältigen Genpool der Rasse.

Bonjour Gary, and everyone!

When a mutation has been identified, and then “proofed” by testing the other affected dogs and clinically normal relatives, we also do a general survey of the DNA samples banked from the breed for any reason. This gives an idea of how widespread this mutation may be in the breed. We also survey other breeds to see if the same mutation is found in those breeds, and if it is we need to find out if there are also affected dogs in that breed. Most mutations are fairly breed-specific, although there are some that are quite widespread over essentially all breeds. The Degenerative Myelopathy (dog equivalent of amyotrophic lateral sclerosis – ALS) mutation we found is an example of one that is widespread – we have confirmed the mutation and disease in over 125 breeds and in mixed breed dogs. Others are very breed-specific, such as the NCL’s (neuronal ceroid lipofuscinosis) – one form is found in Tibetan Terriers, one in American Bulldogs, and we know of 2 forms of NCL in Dachshunds, and each has a different mutation not found in any other breed.

If the newly identified mutation passes all the evaluations, then we are ready to offer a test essentially immediately. Our lab policy has been to give a discount on the fee for the new DNA test for any sample that is already DNA banked here, sent before the mutation was discovered. Most of our DNA tests are normally a fee of \$65, but

the discounted fee for testing previously banked samples is \$35. We do this as a “thank you” for samples being available during the research phase, and it is valid for any sample in the DNA bank, not only the samples that were actually used in the research. New samples can be sent to test dogs that were not previously sampled. We partner with the OFA (Orthopedic Foundation for Animals) to offer most of the DNA tests we develop, and for the tests ordered on the OFA’s secure website, the owner is sent a kit and instructions for collecting DNA using a cheek swab and barcoded card. This card is specially treated to stabilize the DNA and can be sent by regular mail, so it is much easier than sending blood samples. This works for a single test because we do not need a lot of DNA to run one test. It does not work for research, because there is not enough high-quality DNA collected by the swab and card to do the many steps we need to do to complete the research and identify mutations. We have a lot of European orders for other DNA tests we do that come in this way – it’s really quite simple. If you would like to look at the current order process on the OFA website, go to www.OFFA.org, - on the left side is button that says “ORDER DNA TESTS”, and you can follow links there to see how it functions. The test can also be ordered directly from our lab, but generally most of the testing goes through OFA when people are screening dogs that were not previously in the DNA Bank.

So, the short answer really is that as soon as we know we have found the correct mutation, we can offer a DNA test. We do our best to get the test out and available as soon as possible so that concerned breeders and owners can use the valuable information.

If there are any additional questions, please let me know!

Thanks,
Liz

Hallo an alle,

wenn eine Mutation gefunden wurde und „bewiesen“ wurde, indem man andere erkrankte Hunde und deren klinisch normale Verwandten getestet hat, starten wir auch eine allgemeine Untersuchung der in der Datenbank eingelagerten DNA Proben der Rasse. Das gibt uns eine Vorstellung davon, wie weit die Mutation in der Rasse verbreitet ist. Wir untersuchen auch andere Rassen, um zu sehen, ob dieselbe Mutation auch in anderen Rassen zu finden ist. Wenn das der Fall ist, müssen wir herausfinden, ob es auch in dieser Rasse erkrankte Tiere gibt. Die meisten Mutationen sind Rasse spezifisch, obwohl auch solche existieren, die in so gut wie allen Rassen weit verbreitet sind. Die degenerative Myopathie (das Äquivalent bei Hunden zur Amyotrophen Lateralsklerose (Abkürzung: ALS) – Anmerkung: Erkrankung des Nervensystems) ist ein Beispiel für eine weitverbreitete Mutation – wir haben die Mutation und die Krankheit bei mehr als 125 Rassen und bei Mischlingen festgestellt. Andere sind Rasse spezifisch wie zum Beispiel NCL (neuronalen Ceroid-Lipofuszinose- Anmerkung: schwere, tödlich verlaufende Stoffwechselerkrankung), eine Form wurde bei Tibetischen Terriern, eine bei Bulldoggen gefunden, und wir kennen 2 Formen der NCL bei Dachshunden. Und jede Rasse hat eine andere Mutation, die nicht bei anderen Rassen gefunden wurde. Wenn die neu gefundene Mutation alle Überprüfungen überstanden hat, sind wir sofort in der Lage einen Gentest anzubieten. Politik unseres Labors ist es, einen Rabatt auf die Gebühr für neue DNA Tests zu geben für jede Probe, die sich schon in der DNA Bank befindet und eingeschickt wurde, ehe die Mutation entdeckt wurde.

Die Kosten für unsere DNA Tests belaufen sich normalerweise auf 65\$, der rabattierte Preis für den Test vorher schon eingelagerter DNA beträgt 35\$. Wir verstehen das als „Danke schön“ für Proben, die während der Forschungsphase zur Verfügung stehen, und der Rabatt ist gültig für jede Probe in der DNA Bank, nicht nur für die, die in der Forschung eingesetzt wurden. Neue Proben kann man schicken zum Testen von Hunden, deren Proben vorher nicht eingelagert waren. Wir arbeiten mit OFA (Orthopedic Foundation for Animals) zusammen, über die wir die meisten Tests anbieten, die wir entwickelt haben. Wenn Tests auf OFAs sicherer Website bestellt werden, erhält der Besitzer ein Test Kit und Anleitungen, wie er die DNA mittels eines Schwamms und einer Karte mit Strichcode gewinnt. Die Karte ist speziell behandelt, um die DNA zu stabilisieren, und kann mit der normalen Post verschickt werden; es ist also viel einfacher als der Versand der Blutproben. Das reicht für einen Test, weil wir nicht viel DNA brauchen, um einen Test durchzuführen. Es reicht nicht aus für die Forschung, weil durch den Schwamm und die Karte nicht genug DNA von hoher Qualität gewonnen wird, die wir brauchen, um die Forschung durchzuführen und Mutationen zu identifizieren. Auf diesem Wege erhalten wir viele Aufträge aus Europa für andere DNA Tests, die wir durchführen – es ist wirklich ganz einfach. Wenn Ihr Euch über den Bestellvorgang auf der Website der OFA informieren möchtet, geht auf www.OFA.org und klickt dort auf der linken Seite den Punkt an „ORDER DNA Tests“. Dann könnt Ihr den Unterpunkten folgen, um zu sehen, wie es geht. Der Test kann auch direkt in unserem Labor bestellt werden. Aber die meisten Tests gehen über OFA, wenn Hunde untersucht werden sollen, die nicht schon vorher in der Datenbank waren.

Kurz gesagt ist die Antwort folgende: Sobald wir sicher sind, dass wir die richtige Mutation gefunden haben, können wir einen DNA Test anbieten. Wir tun unser Bestes um den Test zu entwickeln und so schnell wie möglich verfügbar zu machen, damit besorgte Züchter und Besitzer ihn nutzen können.

Seit diesen Ausführungen hat sich viel getan: In den USA wurde Dank der großzügigen Spende seiner Besitzer ein klinisch gesunder Picard sequenziert. Weiterhin konnte durch die gemeinsamen finanziellen Anstrengungen der AG Picard, des Schweizer Picard Clubs und großzügiger privater Spender ein PRA kranker Picard sequenziert werden. Und es liegt auch die Sequenzierung eines CMR kranken Picards vor. Auf Grund dieser - salopp formuliert - in ihre Bestandteile zerlegten Genome können die Forscher mittels entsprechender Computerprogramme nach sogenannten Kandidatengen suchen. Kandidatengene sind solche Gene, die eine Mutation tragen. Diese Mutation kann eventuell Auslöser einer Erbkrankheit sein.

Es wurde auch ein Kandidatengen gefunden, aber auf Grund der Vergleiche mit anderen Genomen wurde es ausgeschlossen. Die Suche muss also weitergehen.

Seit 2015 arbeiten drei Institute an der Erforschung der PRA zusammen: das molekulargenetische Institut für Haustierforschung der Universität von Missouri, der Animal Health Trust in England und die Universität von Rennes verfolgen zusammen mit unterschiedlichen Ansätzen die Erforschung der PRA. In England wurde in der Zwischenzeit ein zweiter PRA erkrankter Picard sequenziert.

Das alles mag vielleicht unwahrscheinlich langsam voran gehen. So mancher wird sich, ob und wann es Ergebnisse geben wird.

Darauf möchte ich gerne einen Satz aus einer der ersten Mails von Liz Hansen zitieren: „Es ist wichtig sich klar zu machen, dass es sich hier um wissenschaftliche Forschung handelt und nicht um die Herstellung von Toastern.“

Mit anderen Worten: Wir werden uns noch eine Weile gedulden müssen. Aber wir können die Forschung finanziell unterstützen. Auch der offene Umgang mit der Erkrankung PRA sowie jeder anderen Erkrankung trägt zur Lösung von Problemen bei. Keiner unserer Züchter züchtet absichtlich einen kranken Hund, aber wenn es passiert, sollten sich Züchter und auch Besitzer dieses Hundes ihrer Verantwortung bewusst sein. Das bedeutet, Züchter und Deckrüdenbesitzer müssen sich überlegen, ob sie einen Träger einer solch schwerwiegenden Erkrankung in der Zucht belassen. Außerdem sollten von dem erkrankten Tier und seinen Eltern und Geschwistern auf jeden Fall Blutproben zur Verfügung gestellt werden.

An dieser Stelle möchte ich mich im Namen der AG Picard und aller Picard-Liebhaber herzlich bei allen bedanken, die auf irgendeine Weise ihren Beitrag zur Unterstützung der Forschung geleistet haben.

Neuigkeiten zur PRA findet man immer so zeitnah wie möglich im CJ oder im Newsletter.

Der Newsletter steht allen Picard-Interessierten offen. Er ist zu beziehen über Ursula Granrath (02227 830102, tgranrath@web.de).

Impressum

Ursula Granrath, (tgranrath@web.de) Tel. 02227/830102)

Hinweise:

1. Unser Newsletter enthält Links zu externen Webseiten Dritter, auf deren Inhalte wir keinen Einfluss haben. Deshalb können wir für diese fremden Inhalte auch keine Gewähr übernehmen. Für die Inhalte dieser Seiten ist stets der jeweilige Anbieter oder Betreiber der Seiten verantwortlich. Rechtswidrige Inhalte waren zum Zeitpunkt unserer Veröffentlichung nicht erkennbar. Eine permanente inhaltliche Kontrolle der externen Links ist jedoch ohne konkrete Anhaltspunkte einer Rechtsverletzung nicht zumutbar. Bei Bekanntwerden von Rechtsverletzungen werden wir derartige Links umgehend entfernen.

2. Die Verwendung von Texten, Fotos und Daten des Newsletters Picard bedarf der Zustimmung durch die im Impressum genannten Verantwortlichen.

Fotos in dieser Ausgabe

Die Fotos in dieser Ausgabe stammen von Bettina Mode (Calvin „Matthis“ du quartier musical)