

## Duitse herder

Voor de Duitse herder werden 5 DNA testen beschikbaar in het publiek domein uitgevoerd. Het betreft anhidrotische ectodermale dysplasie (AED, XHED), degeneratieve myelopathie (DM), hyperuricosuria (HUU; urolithiasis), mucopolysaccharidosis VII (MPS VII) en renal cystadenocarcinoma and nodular dermatofibrosis (RCND). Voor elk van de aandoeningen wordt vermeld hoeveel dieren (n) werden getest.

Genotypering van de mutatie ([GenBank:NC\_006621.3] nt 54511433: G/A in het *EDA* gen die aanleiding geeft tot XHED (Casal et al., 2005) gebeurde via PCR-RFLP (restrictie fragment lengte polymorfisme). Genotypering van de mutatie ([GenBank:NC\_006613.3] nt 26540342: G/A) in *SOD1* die aanleiding geeft tot DM (Awano et al., 2009), de mutatie ([GenBank:NC\_006588.3] nt 741429 ic: G/A) in *GUSB* die aanleiding geeft tot MPS VII (Ray et al., 1998), de mutatie ([GenBank:NC\_006587.3] nt 42186445: A/G) in *FLCN* die aanleiding geeft tot RCND (Lingaas et al., 2003) en de c.616G>T mutatie in *SLC2A9* die aanleiding geeft tot HUU (Bannasch et al., 2008) gebeurde via een TaqMan assay.

*Samenvattende tabel resultaten Duitse herder. Wt = wild type of het normale allel. Mut = het mutante, ziekteverwekkende allel. Wt/Mut dieren zijn heterozygote dragers. Voor recessieve aandoeningen zijn ze zelf niet aangetast, maar ze geven de mutatie door aan 50% van hun nakomelingen.*

Frequentie %	DM	HUU	MPSVII	RCND	XHED*
Wt/Wt	63,3	100,0	99,0	100,0	100,0
Wt/Mut	30,6	0,0	1,0	0,0	0,0
Mut/Mut	6,1	0,0	0,0	0,0	0,0
Wt	78,6	100,0	99,5	100,0	100,0
Mut	21,4	0,0	0,5	0,0	0,0

\*XHED is een X-chromosoom gebonden aandoening. Mannelijke dieren zijn hemizygoot Wt/- of Mut/-

**Anhidrotische ectodermale dysplasie (AED, XHED)** is een recessieve X-chromosoom gebonden overervende ziekte, waardoor ze meer voorkomt bij reuen dan bij teven, die wordt veroorzaakt door een mutatie in het *EDA* gen (Casal et al., 2005).

In onze studie (n = 98) werd de oorzakelijke mutatie niet aangetroffen waaruit we kunnen besluiten dat de frequentie laag tot zeer laag is in de Belgische populatie van de Duitse herder. Er zijn in de wetenschappelijke literatuur geen frequentiegegevens beschikbaar over de XHED mutatie in andere landen.

**Degeneratieve myelopathie (DM)** is een autosomaal recessief overervende fatale neurodegeneratieve aandoening van het ruggenmerg die zich pas op latere leeftijd doorzet

(vanaf 8 jaar) en die wordt veroorzaakt door een mutatie in het *SOD1* gen (Awano et al., 2009). De eerst opduikende symptomen zijn ataxie (ongecoördineerd bewegen) en zwakte van de achterpoten. Veel dieren moeten binnen het jaar na het opduiken van de symptomen worden geëuthanaseerd.

Uit onze studie blijkt dat de aandoening in België een hoge frequentie kent. Zes van de 98 geteste dieren zijn aangetast (homozygoot mutant) terwijl nog eens 30 drager zijn (30,6%). De frequentie van het mutant allel is 21,4%. Deze cijfers liggen in lijn met wat Broeckx en medewerkers (2013) beschreven voor een populatie afkomstig uit België, Nederland en Duitsland. Zij vonden op een totaal van 73 dieren 25% dragers en een frequentie van het mutante allel van 15%.

De hoge frequentie van DM is wellicht mede te verklaren door het relatief late optreden van de aandoening. In veel gevallen is reeds met de dieren gefokt voor de eerste symptomen optreden. Er dient eveneens opgemerkt te worden dat niet alle homozygoot mutante dieren de ziekte daadwerkelijk ontwikkelen. Het aantal asymptomatisch homozygoot mutante dragers wordt geschat op 5 à 10%. Deze verlaagde penetrantie toont aan dat er een invloed is van modifierende genen en/of het milieu (Awano et al., 2009; Tsai et al., 2012).

Op de website van de Orthopedic Foundation for Animals (<http://www.offa.org>) wordt melding gemaakt van 3519 geteste dieren (op 1/10/2013) en een frequentie van 17% homozygoot mutante dieren en 32% dragers. Het betreft hier echter niet de resultaten van een gerandomiseerde studie, maar van dieren aangeboden in de kliniek met mogelijk een bias naar aangetaste dieren en/of lijnen. Niettemin geeft het een indicatie over de prevalentie van DM bij de Duitse herder in de VS en kunnen we vaststellen dat de bevindingen in lijn liggen met de onze (zie tabel). Er zijn in de wetenschappelijke literatuur geen frequentiegegevens beschikbaar over de DM mutatie in andere landen wat betreft de Duitse herder, wel werd de mutatiefrequentie in de Pembroke Welsh corgi in Japan bepaald op maar liefst 69,7% (Chang et al., 2013).

**Hyperuricosuria (HUU; urolithiasis)** is een autosomaal recessieve aandoening van de urinewegen die wordt veroorzaakt door een mutatie in het *SLC2A9* gen (Bannasch et al., 2008). Bij een uitgebreide screening van meer dan 3000 honden behorend tot 127 verschillende rassen werd de mutatie, naast de dalmatiër waar alle dieren homozygoot mutant zijn, aangetroffen in 10 rassen waaronder de Australische herder, Duitse herder en labrador retriever die werden opgenomen in deze studie (Karmi et al., 2010). Deze auteurs schatten de frequentie van het mutante allel bij de Duitse herder op 2,6% (114 geteste dieren).

In onze studie werd de mutatie niet aangetroffen (n = 100). De frequentie van het mutante allel is dus laag tot heel laag in de Duitse herder.

**Mucopolysaccharidosis VII (MPS VII)** is een autosomaal recessief overervende lysosomale stapelingsziekte die wordt veroorzaakt door een mutatie in het *GUSB* gen (Ray et al., 1998). Zoals typisch is voor lysosomale stapelingsziekten kent ook MPS VII een progressief verloop en moeten de aangetaste dieren uiteindelijk geëuthanaseerd worden.

Behandelingsmogelijkheden via genterapie worden meer en meer onderzocht. De meeste stapelingsziekten bij honden staan beschreven als zeldzaam tot heel zeldzaam.

Hoewel geen systematische studies naar de frequentie van de MPS VII mutatie zijn beschreven lijkt MPS VII bij de Duitse herder ook eerder zeldzaam. We vonden in onze studie 1 drager op 96 geteste dieren.

**Renal cystadenocarcinoma and nodular dermatofibrosis (RCND)** is een type niertumor die wordt veroorzaakt door een mutatie in het *FLCN* gen (folliculin, vroeger aangeduid als BHD gen)(Lingaas et al., 2003).

In onze studie werden geen mutante allelen aangetroffen op 96 geteste dieren. Er zijn in de wetenschappelijke literatuur geen frequentiegegevens beschikbaar over de RCND mutatie in andere landen.

### ***Fokadvies***

De geteste mutaties verantwoordelijk voor XHED, HUU en RCND werden niet aangetroffen in onze studie. Het routinematig opnemen van deze DNA-testen in fokprogramma's heeft dan ook weinig zin. Gezien de lage frequentie (0,5%) is genotypering van MPS VII bij de Duitse herder enkel nuttig in lijnen/families waar er precedenten zijn.

Gezien de hoge frequentie van de DM mutatie (21,4%) is het aan te raden om de DNA-test op te nemen bij het opstellen van fokschema's om de frequentie geleidelijk aan te doen dalen. De hoge frequentie betekent ook dat zeker dragers en eventueel ook homozygoten niet systematisch uit de fok mogen geweerd worden om de genetische diversiteit niet in het gedrang te brengen. Genotypering in combinatie met een weloverwogen partnerkeuze is de aangewezen manier om de frequentie geleidelijk aan terug te dringen.