

DNA-Bank für die Deutschen Pinscher



DNA-Bank für die Deutschen Pinscher

Lagerung von DNA, Blut und Gewebe
in ausreichender Menge

Voraussetzung für Forschung
und zukünftige Zuchtarbeit

Zugänglich für Einzelpersonen und/oder
Vereine

Keine Restriktion auf Wiederverwendung

Rechte bei Einzelperson u/o Verein

DNA-Bank für die Deutschen Pinscher

Negativbeispiele:

es wird nur DNA eingelagert
- häufig bei vielen kommerziellen Anbietern

Restriktion der Rechte
- Publikations-, Patent-, Nutzungsrechte

keine Herausgabe von Proben

Herausgabe nur gegen Gebühr

DNA-Bank für die Deutschen Pinscher

Positivbeispiele:

verfügbar für alle Projekte

nur einmalige Probenahme
(Tierschutzrecht, Tierversuchsanzeige)

neue Gentests sofort validierbar

Evaluierung der Verbreitung von Defektallelen

Entwicklung neuer Gentests und
genomischer Zuchtwerte



Molekulargenetische Untersuchungen zur Aufklärung der caninen Ceroid-Lipofuszinose beim Tibet Terrier

A. Wöhleke¹, R. Brahm² und O. Distl¹

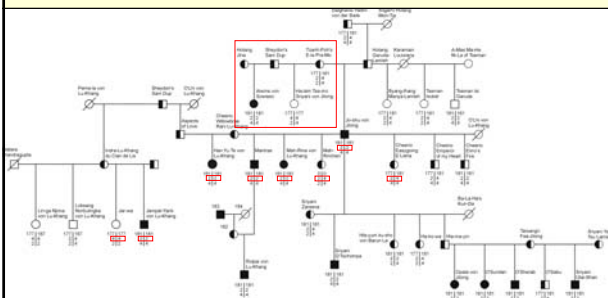
¹ Institut für Tierzucht und Vererbungsforschung, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, 30559 Hannover
² Tierärztliche Klinik Dr. Brahm, 44137 Dortmund

Krankheitsbild

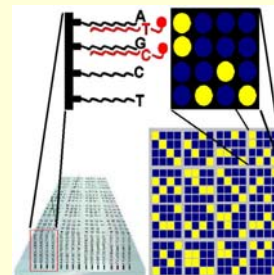
Tibet Terrier

- Manifestation im Alter von 4-6 Jahren
- Letal mit 7-10 Jahren
- Symptome:
 - verändertes Verhalten
 - Nervosität, Angst, verändertes Fressverhalten
 - unkoordinierter Gang, Probleme beim Springen und Treppen gehen
 - Abnahme des Sehvermögens in der Dämmerung, bis zum vollständigen Verlust des Sehvermögens
 - leichte bis schwere epileptiforme Anfälle

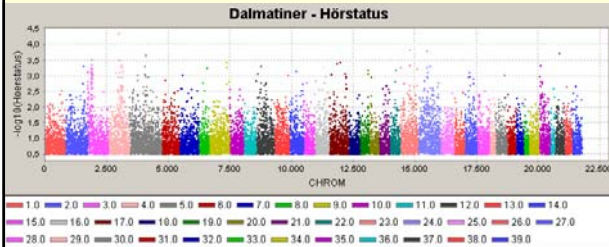
Ergebnisse



Dalmatiner-Genomweite Assoziationsstudie – 127K SNP-Chip



Hörstatus - Dalmatiner



Dalmatiner- Genomweite Assoziationsstudie

Genotypencode	Risiko für Hörverlust
111211002222	0.0
111212001122	0.0
111212001122	0.0
111212001222	0.0
111212002222	0.0
111222001122	0.0
111222002222	0.0
112212001212	0.0
112222001222	0.0
121122001122	0.0

Dalmatiner- Genomweite Assoziationsstudie

Genotypencode	Risiko für Hörverlust
112211001122	1.0
121211001222	1.0
121211002211	1.0
121212001111	1.0
122211001111	1.0
122211001112	1.0
122211001122	1.0
122211001212	1.0
122211001222	1.0
122211002212	1.0

Genetische Analyse des persistierenden rechten Aortenbogen sowie der hereditären Katarakt beim Deutschen Pinscher



Julia Menzel, U. Philipp, O. Distl
Institut für Tierzucht und Vererbungsforschung, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover

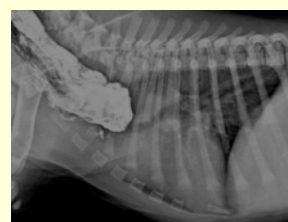
PRAA: Einleitung

- vermehrtes Auftreten von ungeklärten Todesfällen bei Welpen der Rasse Deutscher Pinscher
- 
- bei allen betroffenen Tieren die gleiche Symptomatik:
 - ✓ Regurgitation von Futterbestandteilen
 - ✓ verzögertes Wachstum/Kümmern
 - ✓ ähnliche röntgenologische Befunde

PRAA: Röntgenologische Befunde



Aufnahme eines gesunden Tieres

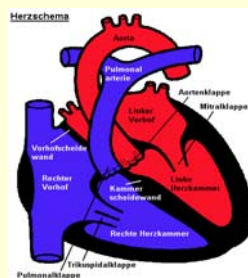


Aufnahme eines erkrankten Welpen nach Kontrastmittelgabe

PRAA: Röntgenologische Befunde



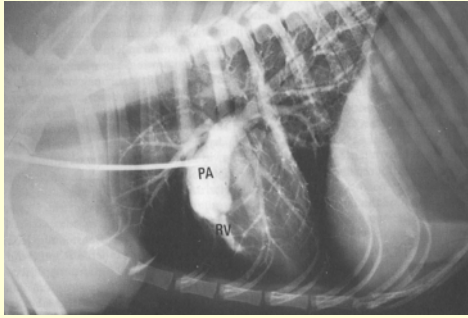
Anatomie



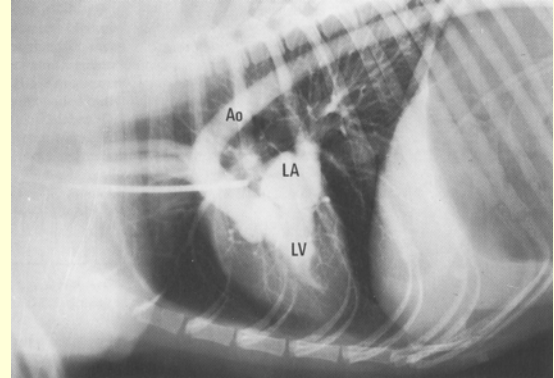
- Vordere u. hintere Hohlvene; Vena cava craniales et caudales
- Rechter Vorhof; Atrium dexter
- Dreisegelklappe; Valvula tricuspidalis
- Rechte Hauptkammer; Ventriculus dexter
- Pulmonalklappe; Valvula pulmonalis
- Pulmonalarterie; Arteria pulmonalis
- Pulmonalvenen; Venae pulmonalis
- Linker Vorhof; Atrium sinister
- Mitralklappe; Valvula bicuspidalis
- Linke Hauptkammer; Ventriculus sinister
- Aortenklappe; Valvula aortalis
- Hauptschlagader; Aorta

Herz

Pulmonalarterien und rechter Ventrikel



Linker Ventrikel, linkes Atrium und Aorta

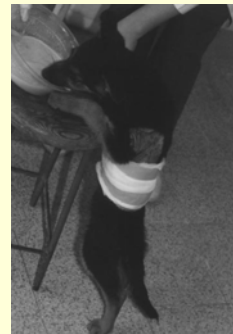


**Persistierender rechter Aortenbogen:
Präkardiale Ösophagusdilatation**



**Schlundverengung infolge
Herzanomalien**

(DSH - Futterverabreichung nach OP)



Diagnose: PRAA

- **persistierender rechter Aortenbogen (persistent right aortic arch; PRAA)**
- Fehlentwicklung der Gefäßanlagen in der frühen Fetalphase
- Folge: Bildung eines Gefäßrings um die Speiseröhre und die Luftröhre
→ Einengung des Lumens

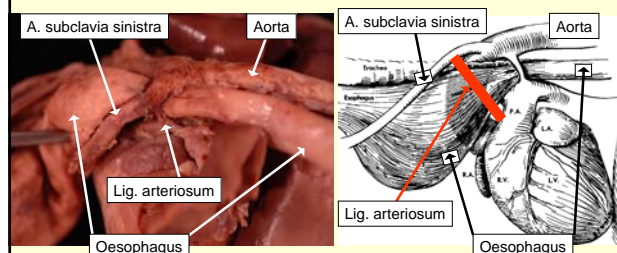
PRAA: Vorkommen

- als erbliche Erkrankung beschrieben: bislang nur beim Deutschen Schäferhund, Irish Setter und Greyhound
- Erbgang unbekannt
- bei anderen Rassen vereinzelt Auftreten
- beim Deutschen Pinscher bisher keine Fälle in der Literatur beschrieben

PRAA: Betroffene Tiere

- bisher beim Deutschen Pinscher diagnostiziert: 18 Fälle in 16 Würfen
- Pedigreedaten für alle Tiere verfügbar
- chirurgische Korrektur: 2 Tiere
- pathologisch-anatomische Untersuchung: 3 Tiere

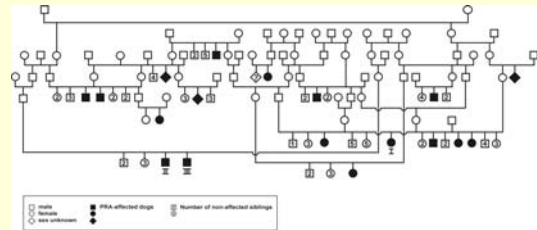
Pathologisch-anatomische Befunde eines betroffenen Pinscherwelpen



PRAA: Anatomische Besonderheiten bei den erkrankten Deutschen Pinschern

- zusätzlich zum rechten Aortenbogen ein abnormaler Verlauf der Arteria subclavia sinistra
- Ursprung des Ligamentum arteriosum aus der Arteria subclavia sinistra (normal: Aortenbogen)
- diese Anomalie bisher erst bei 2 Einzeltieren anderer Rassen beschrieben

PRAA: Verwandtschaftsbeziehungen der betroffenen Tiere



- männlich
- weiblich
- ◇ Geschlecht unbekannt
- männlich + erkrankt
- weiblich + erkrankt
- ◆ Geschlecht unbekannt + erkrankt
- ☐ Anzahl der nicht erkrankten Wurfgeschwister

Inzucht- und Verwandtschaftskoeffizienten der PRAA-betroffenen Tiere

Parameter	Tiere mit betroffenen Nachkommen	Vergleichsgruppe (geb. 2008)	P-Wert
mittlerer Verwandtschaftskoeffizient (%)	11,04 ± 10,14	8,73 ± 7,25	0,126
mittlerer Inzuchtcoeffizient (%)	6,76 ± 4,86	4,16 ± 2,99	0,005

Inzucht- und Verwandtschaftskoeffizienten der HC-betroffenen Tiere

Parameter	Tiere mit betroffenen Nachkommen	Vergleichsgruppe (geb. 2008)	P-Wert
mittlerer Verwandtschaftskoeffizient (%)	13,01 ± 9,97	8,73 ± 7,25	0,002
mittlerer Inzuchtcoeffizient (%)	8,09 ± 5,91	4,16 ± 2,99	<0,001

PRAA: Segregationsanalyse

"Singles" – Methode:

$$p = \frac{(A - A_1)}{(T - A_1)}$$

$$EstVar(p) = \frac{(T - A)}{(T - A_1)^3} \left[A - A_1 + 2A_2 \frac{(T - A)}{(T - A_1)} \right]$$

$$Z^2 = \frac{(p - p_0)^2}{EstVar(p)}$$

A : Anzahl aller betroffenen Nachkommen
 T : Anzahl der untersuchten Nachkommen
 A₁ : Anzahl der Anpaarungen mit 1 betroffenen Nachkommen
 A₂ : Anzahl der Anpaarungen mit 2 betroffenen Nachkommen
 p₀ : erwartete Segregationsfrequenz des Erbgangs

PRAA: Segregationsanalyse

→ Segregationsfrequenz p = 0,0533

Parameter ("Singles"-Methode)	monogen autosomal dominant	monogen autosomal rezessiv
erwartete Segregationsfrequenz p ₀	0,5	0,25
Z ² -Wert	152,24	29,51
Irrtumswahrscheinlichkeit	< 0,001	< 0,001

Zusammenfassung

- erstmalige Beschreibung des PRAA beim Deutschen Pinscher
- identische, sehr seltene Gefäßanomalie bei allen pathologisch-anatomisch untersuchten Tieren
- PRAA-erkrankte Tiere: signifikant höherer Inzuchtgrad
- HC-erkrankte Tiere: signifikant höherer Inzucht- und Verwandtschaftsgrad
- monogen autosomaler Erbgang für PRAA unwahrscheinlich

DNA-Datenbank: Probeneingang

Proben vom PSK insgesamt	371
davon Proben von Deutschen Pinschern	194
davon PRAA-positive Tiere	5
HC-positive Tiere	12
davon Eltern von PRAA-positiven Tieren	10
Eltern von HC-positiven Tieren	8
davon Vollgeschwister zu PRAA-positiven Tieren	25
Vollgeschwister zu HC-positiven Tieren	5
davon Halbgeschwister zu PRAA-positiven Tieren	17
Halbgeschwister zu HC-positiven Tieren	39

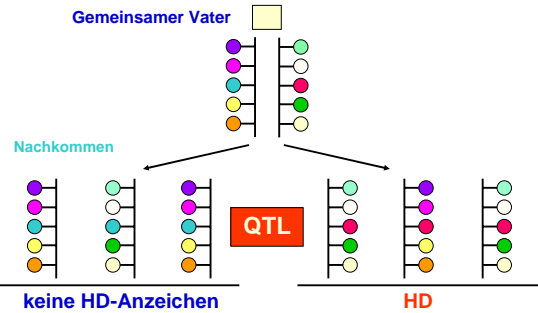
Weitere Überlegungen

- PRAA-Eltern und HC-Eltern
signifikant höhere Verwandtschaft als Vergleichspopulation
- Werden PRAA und HC gemeinsam vererbt?
- Suche nach Genomregionen mit PRAA und HC verursachenden Genen (Mensch, Maus)
- HC: monogen autosomal rezessiv
- Scan für diese Genomregionen mit Mikrosatelliten

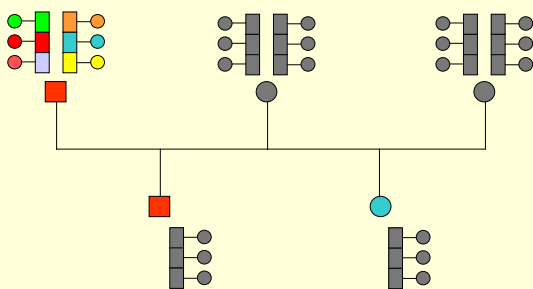
Auffinden von QTL für HD

Scannen aller Chromosomen nach Regionen, die alle von HD betroffenen Hunde gemeinsam haben:

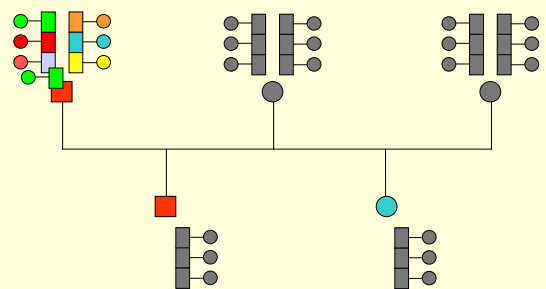
Quantitative Trait Loci (QTL)



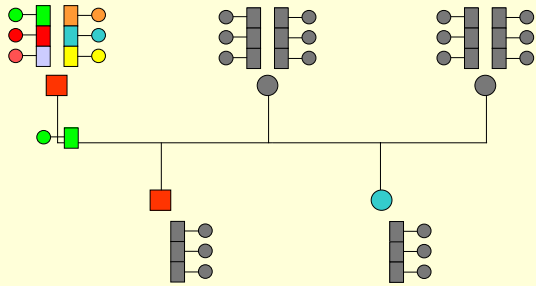
Molekulargenetische Aufklärung von HD



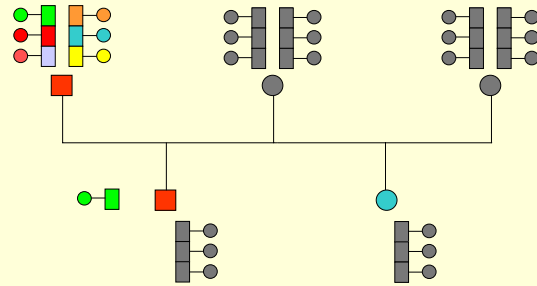
Molekulargenetische Aufklärung von HD



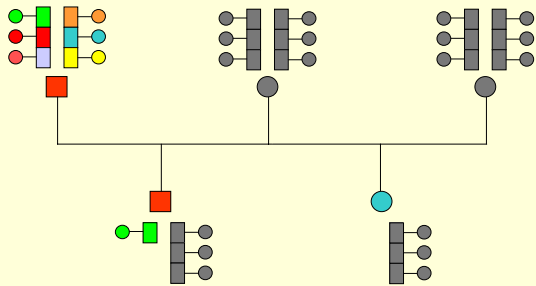
Molekulargenetische Aufklärung von HD



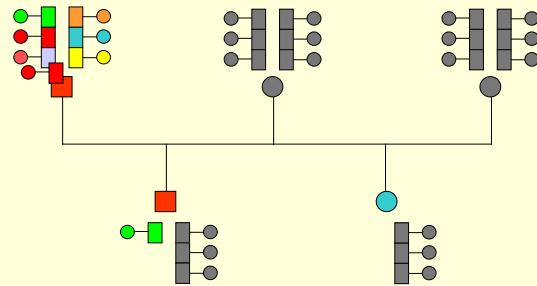
Molekulargenetische Aufklärung von HD



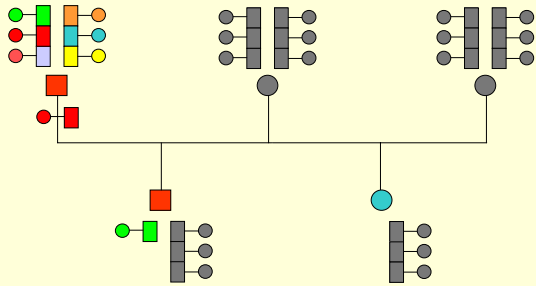
Molekulargenetische Aufklärung von HD



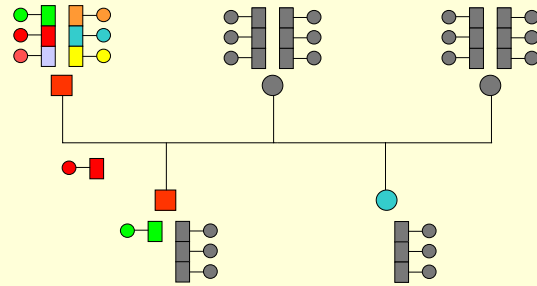
Molekulargenetische Aufklärung von HD



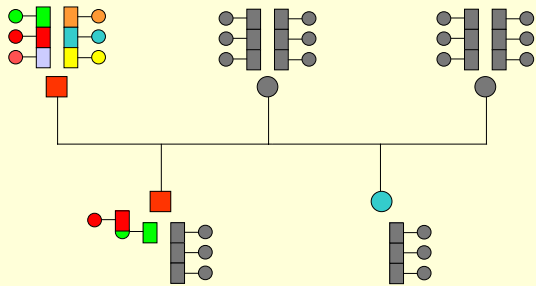
Molekulargenetische Aufklärung von HD



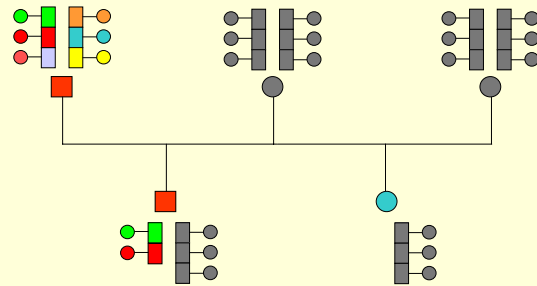
Molekulargenetische Aufklärung von HD



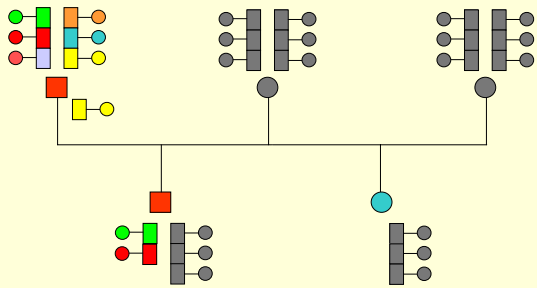
Molekulargenetische Aufklärung von HD



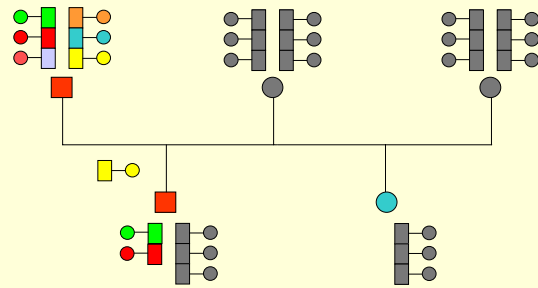
Molekulargenetische Aufklärung von HD



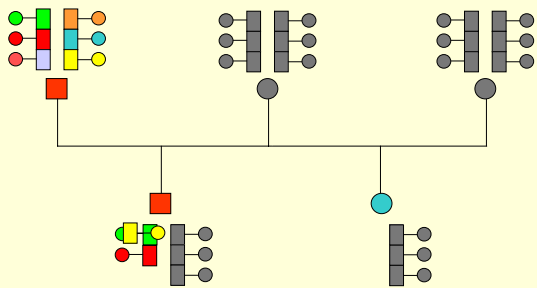
Molekulargenetische Aufklärung von HD



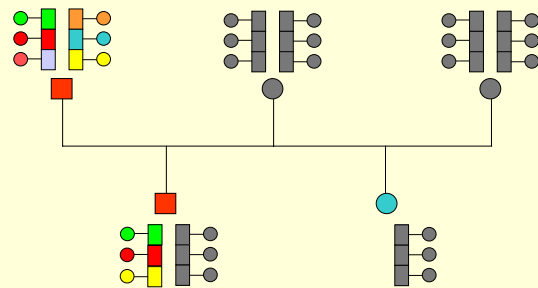
Molekulargenetische Aufklärung von HD



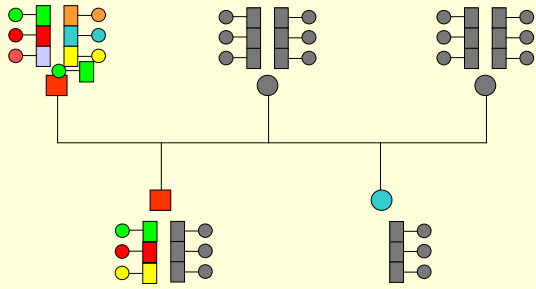
Molekulargenetische Aufklärung von HD



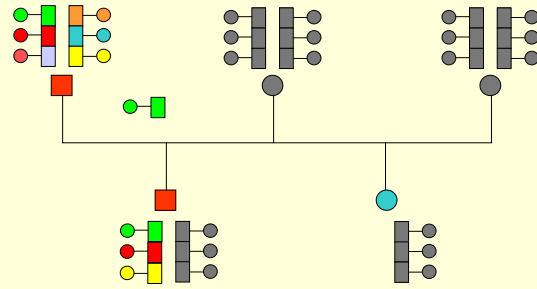
Molekulargenetische Aufklärung von HD



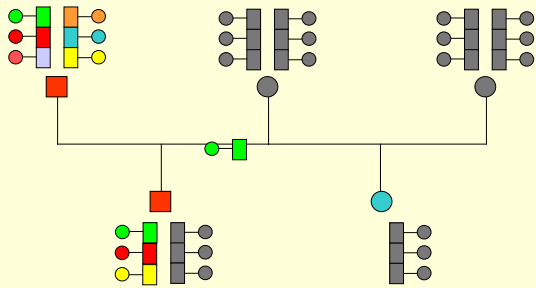
Molekulargenetische Aufklärung von HD



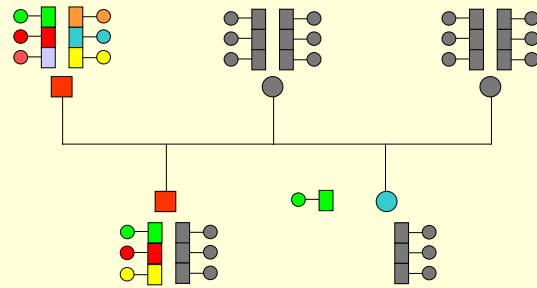
Molekulargenetische Aufklärung von HD



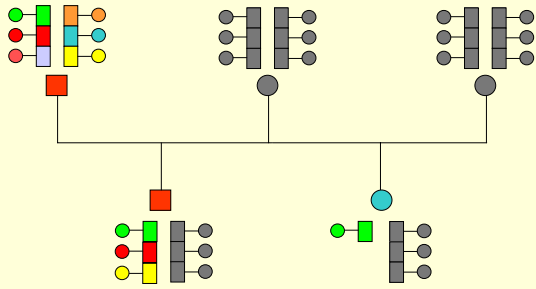
Molekulargenetische Aufklärung von HD



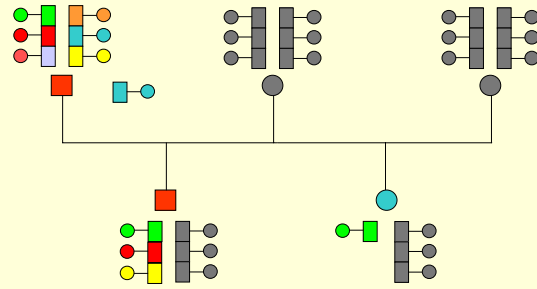
Molekulargenetische Aufklärung von HD



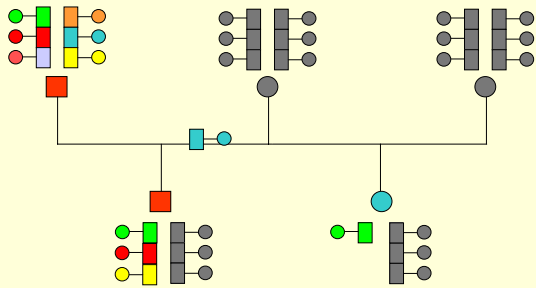
Molekulargenetische Aufklärung von HD



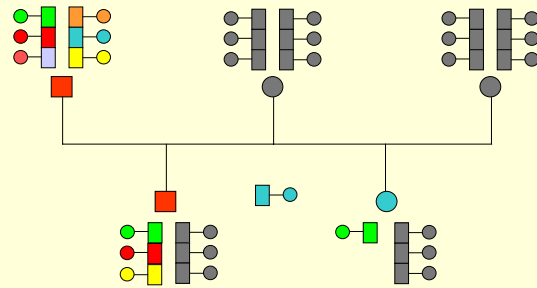
Molekulargenetische Aufklärung von HD



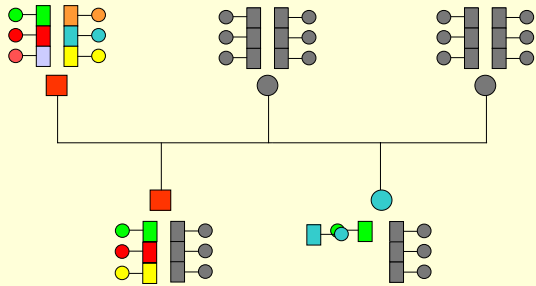
Molekulargenetische Aufklärung von HD



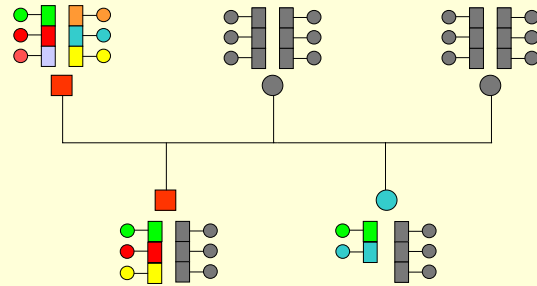
Molekulargenetische Aufklärung von HD



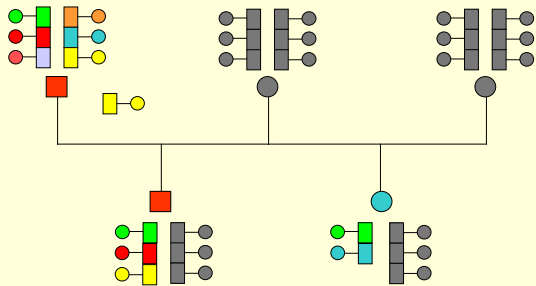
Molekulargenetische Aufklärung von HD



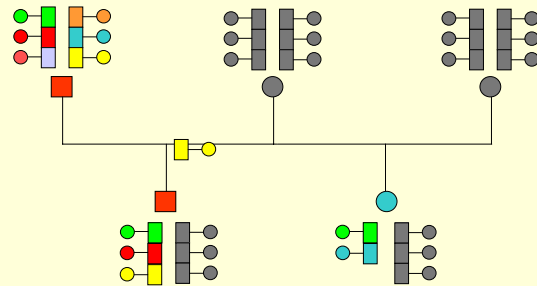
Molekulargenetische Aufklärung von HD



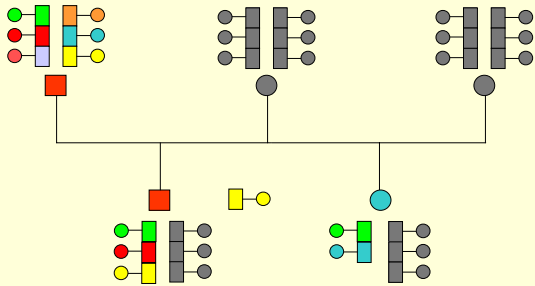
Molekulargenetische Aufklärung von HD



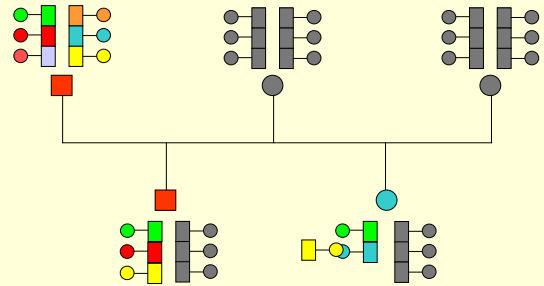
Molekulargenetische Aufklärung von HD



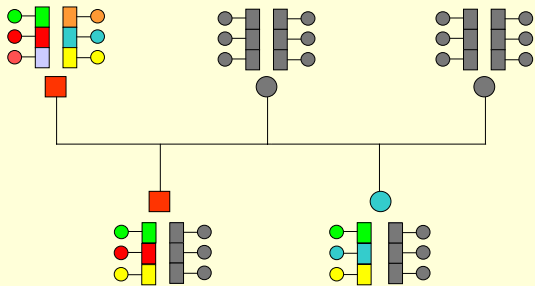
Molekulargenetische Aufklärung von HD



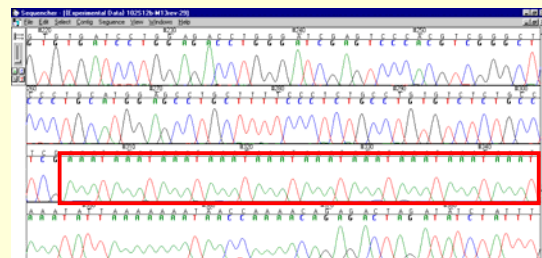
Molekulargenetische Aufklärung von HD



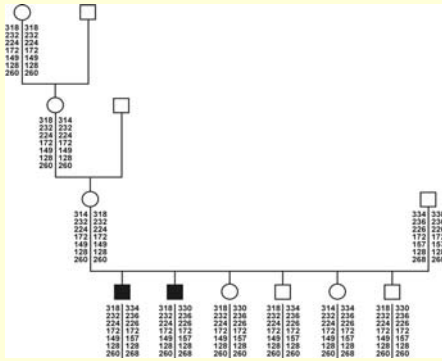
Molekulargenetische Aufklärung von HD



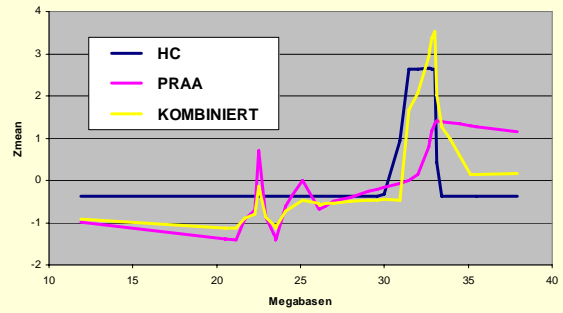
Mikrosatelliten



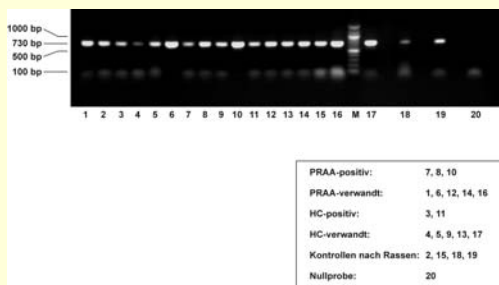
Scan der Pedigrees mit Mikrosatelliten



Scan mit 38 Mikrosatelliten

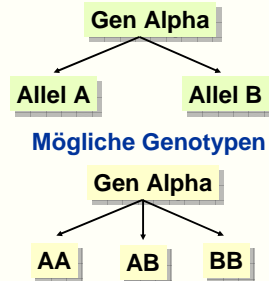


Amplifikation von Kandidatengenen

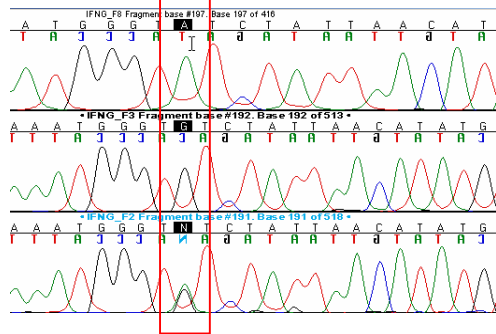


Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs)

★ Alle autosomalen Gene besitzen zwei Ausprägungsformen (Allele)



Sequenzdaten mit SNP



Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs)

- ★ Gene bestehen aus Basenbausteinen (Nukleotiden)
- ★ SNP: Auftreten von unterschiedlichen Basenbausteinen im Genom
- ★ SNP: häufigste Variationsform der Erbsubstanz
- ★ ~ 1.5 Mio. SNPs per Hund bekannt

Ausblick

- Kandidatengenregion entdeckt
- Kandidatengene für HC und PRAA
- Prüfung auf Deletion (Fehlen) von Genomabschnitten in dieser Region
- Entwicklung von SNP-Markern für diese Region
- Tests der SNPs auf Aussagekraft für PRAA und HC

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

