

## Erbliche und angeborene Hautveränderungen – Gentests

### Allgemeines zu Gentests

Als DNA-Analyse (synonym: DNA-Test, DNS-Analyse, DNS-Test, Genanalyse oder Gentest) werden molekularbiologische Verfahren bezeichnet, welche das genetische Erbgut (DNA) untersuchen, um Rückschlüsse auf verschiedene genetische Aspekte eines Individuums ziehen zu können (wikipedia).

Den wesentlichen Durchbruch für die molekularbiologische Diagnostik brachte die Entwicklung der sogenannten Polymerase-Kettenreaktion (PCR). Im Rahmen der klinischen Diagnostik wird die PCR zur Detektion und Analyse von Genen bekannter Sequenz eingesetzt. Mit Hilfe der PCR ist es möglich, ganz gezielt bestimmte Abschnitte der DNA im Reagenzglas millionenfach zu vervielfältigen. Aufgrund der Spezifität der PCR findet nur dann eine Vervielfältigung der DNA statt, wenn eine bestimmte Zielsequenz auch tatsächlich vorhanden ist. Durch die molekulargenetische Analyse des Erbguts können beispielsweise Mutationen aufgedeckt werden, die zu genetisch bedingten Erkrankungen führen.

Ein Nachkomme erbt prinzipiell 50% seiner Erbanlagen von der Mutter sowie 50% vom Vater. Welche äußerlichen Merkmale oder Erbkrankheiten der Nachkomme ausbildet, ist davon abhängig, ob das Merkmal oder die Erkrankung dominant oder rezessiv (=verdeckt) vererbt wird. Wird ein Merkmal dominant vererbt, so ist nur eine Erbanlage von Vater oder Mutter nötig, damit das Merkmal zur Ausprägung kommt. Es genügt eine Anlage von einem Elternteil, damit das Tier von der Erkrankung/der Mutation betroffen ist, und unter Umständen auch die Symptome zur phänotypischen Ausprägung kommen. Bei einem rezessiv vererbten Merkmal sind dagegen zwei Erbanlagen nötig, damit das Merkmal auch phänotypisch in Erscheinung tritt. Die Erbanlagen können unabhängig vom Alter des Tieres analysiert werden. Die Identifikation von klinisch un-

auffälligen Einzelgenträgern im Falle einer rezessiven Erbkrankheit ermöglicht eine verantwortungsvolle Selektion in der Zucht. Die Testverfahren, mit denen Mutationen aufgedeckt werden, sind zwar aufwändig, jedoch äußerst zuverlässig. Aus dem Probenmaterial (1 ml EDTA-Blut) wird zunächst das Erbgut – die DNA – isoliert. Der betreffende Genabschnitt wird dann im Reagenzglas mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion millionenfach vermehrt, so dass er für eine Analyse in ausreichendem Maße vorhanden ist. Die Gen-Analyse erfolgt mit Hilfe verschiedener Verfahren wie zum Beispiel der Sequenzierung, einer Real-time-PCR oder der Fragment-Längen-Analyse. Prinzipiell ergeben sich drei verschiedene Ergebnismöglichkeiten:

- a.) Das Tier ist erbgesund hinsichtlich der betreffenden Erkrankung (Genotyp N/N). Sowohl die von der Mutter als auch vom Vater erhaltenen Erbanlagen bezüglich der entsprechenden Erbkrankheit liegen in nicht mutiertem Zustand vor. An die Nachkommen werden nur gesunde Gene weitergegeben.
- b.) Das Tier hat eine mutierte Erbanlage von Vater oder Mutter erhalten (Genotyp N/mut). Wird die Erkrankung autosomal-rezessiv vererbt, ist das Tier klinisch gesund. Folgt die Erkrankung dem autosomal-dominanten Erbgang, wird sich das mutierte Gen phänotypisch auswirken. Beim gonosomal-rezessiven Erbgang erkranken männliche Tiere, auch wenn nur eine Kopie des mutierten Gens vorliegt, da das kompensierende Allel auf dem Y-Chromosom fehlt. In jedem Fall wird jedoch das mutierte Gen mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% an die Nachkommen weitergegeben.
- c.) Das Tier ist erbkrank (Genotyp mut/mut). Es hat sowohl von Vater als auch Mutter die mutierte Erbanlage erhalten. Die Erkrankung wird sich klinisch manifestieren, und an alle Nachkommen wird ein mutiertes Gen weitergegeben.

In der Dermatologie gibt es eine Vielzahl von Erbkrankheiten, wobei für einige von ihnen bereits Genmutationen erforscht und

entsprechende Gentests etabliert wurden. Wir konzentrieren uns hier auf ein paar der häufiger auftretenden Erkrankungen. Im Anschluss finden Sie noch eine Liste an wichtigen Links, seltene dermatologische Erkrankungen, für die bereits Gentests existieren, und Erkrankungen, bei denen Forschungsprojekte laufen und in hoffentlich naher Zukunft ein Gentest zu erwarten sein wird.

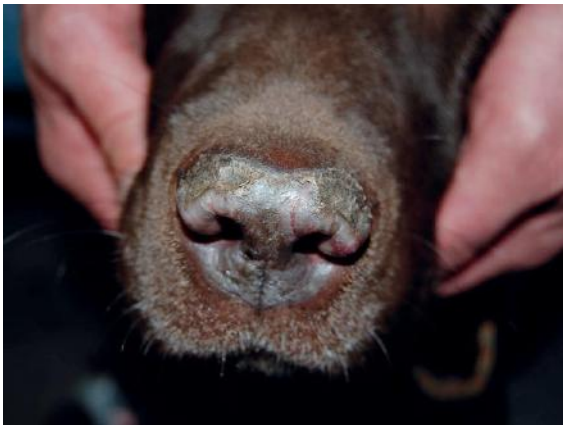
### HNPBK hereditäre nasale Parakeratose

Rasse: Labrador Retriever

Erbgang: autosomal-rezessiv

Testdauer: 3-5 Werktage nach Erhalt der Probe

Material: Für den DNA-Test wird 1 ml EDTA-Blut benötigt. Alternativ ist auch die Einsendung eines Backenabstriches möglich.



Bei der nasalen Parakeratose handelt es sich um einen autosomal rezessiv vererbten Gendefekt des Labrador Retrievers (und auch dessen Kreuzungen), welcher sich in Krusten- und Fissurenbildung lokalisiert an der Oberseite des Planum nasales äußert. In einer Studie von Page et al. (2003) zeigten 6 von 10 Hunden (60%) Hinweise auf eine oberflächliche bakterielle Infektion. Auch eine Depigmentierung des Nasenspiegels kann in einigen Fällen beobachtet werden. Betroffene Hunde sollten entweder von der Zucht ausgeschlossen oder ausschließlich mit freien Hunden (Genotyp N/N) verpaart werden. Im weitesten Sinne gesehen ist es jedoch eine rein kosmetische Erkrankung, welche aber durch Sekundärinfektionen und schmerzhafte, blutende Fissuren verkompliziert und somit für das Tier sehr unangenehm werden kann.

Erste Symptome treten meist bei sehr jungen Tieren im Alter von 6 Monaten bis zu 2 Jahren auf. Hunde beiderlei Geschlechts und aller Haarfarben (beige, schwarz, chocolate) sind betroffen. Klinisch äußert sich die nasale Parakeratose in einer Anhäufung von gräulich bis bräunlichem keratinösem Zelldetritus am dorsalen Nasenspiegel. Selten finden sich auch schuppige, krustige Läsionen am Nasenrücken und an den Sohlenballen im Sinne einer Hyperkeratose. Meist sind jedoch die Hyperkeratose und die Depigmentierung auf das Planum nasale beschränkt. Die betroffenen Hunde sind sonst klinisch gesund.

Die wichtigsten Differentialdiagnosen für die HNPBK sind Pemphigus erythematosus und foliaceus, systemischer oder diskoidaler Lupus erythematodes, Staupe, Zink-responsive Dermatitis, Leishmaniose, metabolische epidermale Nekrose (hepatokutanes Syndrom), primäre seborrhoische Dermatitis und die idiopathische nasale Hyperkeratose (betrifft meist ältere Hunde, keine Rasseprädisposition) (Scott et al., 2001).

Die Diagnose wird aufgrund des Signalements, der Anamnese (eventuell Wurfgeschwister oder Elterntiere betroffen), anhand des klinischen Bildes und des Ausschlusses möglicher anderer Differentialdiagnosen gestellt. Eine sichere Diagnosestellung ist durch eine dermatohistopathologische Untersuchung und/oder via Gentest zu stellen. Die für die Hereditäre Nasale Parakeratose (HNPBK) verantwortliche Mutation wurde erstmalig von der Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Tosso Leeb, Universität Bern, beschrieben. Es handelt sich dabei um eine Mutation im SUV39H2 Gen, welches die Expression eines spezifischen Enzyms (Histon 3 Lysin 9 [H3K9] Methyltransferase) steuert. Dieses Enzym ist wesentlich an der Differenzierung und dem Reifungsprozess der Keratinozyten beteiligt. Die Studie von Jagannathan et al., 2013 fand heraus, dass der Phänotyp der HNPBK nicht durch eine Hyperproliferation, sondern durch eine veränderte und verzögerte Enddifferenzierung der Keratinozyten verursacht ist. Die komplette Erneuerung der Epidermis beträgt beim Mensch 40-56 und beim Hund normalerweise zirka 22 Tage. Bei dem Erkrankungsbild der hereditären nasalen Parakeratose findet man Zellkerne im Stratum corneum und eine

Anhäufung von Eiweiß-ähnlicher Flüssigkeit („serum lakes“) vor, während hingegen bei einem Hund mit einem physiologischen Keratinisierungsprozess keine Nuclei mehr im Stratum corneum zu finden sind. Diese Nuclei sind bei der HNPK zusammen mit der Parakeratose auch in der Pathohistologie zu sehen (Senter et al., 2002).

Eine spezifische Therapie ist nicht bekannt. Eine symptomatische topische Behandlung mit Vitamin E-Präparaten, Vaseline, Propylenglykol- oder Salicylsäurehaltigen Produkten kann bei der Auflösung der trockenen Borken helfen und zu einer Verbesserung des klinischen Bildes führen. Es handelt sich dabei jeweils um lebenslange Behandlungsmaßnahmen. Bei bereits vorliegenden Sekundärinfektionen sollte der Einsatz von topischen oder systemischen Antibiotika stattfinden. In einer Studie verbesserte sich das klinische Bild um 85% bei 2 Hunden, welche hochdosiert Prednison oral (2 mg/kg alle 24 Stunden) erhielten. Beide Hunden entwickelten nach Beendigung der Glukokortikoid-Therapie wieder ein Rezidiv (Peters et al., 2003). 8 Hunde dieser Studie (Peters et al., 2003) erhielten nach dem positiven Biopsie-Ergebnis eine topische Therapie mit einem Propylenglykol-Wasser-Gemisch. Alle Patienten zeigten eine gute klinische Antwort (85 – 90% Verbesserung), aber eine Dauertherapie war in allen Fällen erforderlich. Ein Hund reagierte zufriedenstellend auf die topische Behandlung mit weißer Vaseline, welche alle 12 Stunden appliziert wurde. Fälle von Spontanremissionen ohne therapeutisches Einwirken konnten bislang noch nicht beobachtet werden. Ungeachtet welche Therapie eingesetzt wird, keine Hundenase wurde wieder zu 100% normal bzw. in den eigentlichen Ursprungszustand versetzt. Die orale Verabreichung von Antibiotika, Zink, Vitamin E, Vitamin A und Omega-6/Omega-3 Fettsäuren brachte nicht den gewünschten Erfolg, was sich auch weitestgehend mit einer vorangegangenen Studie von Page et al. (2003) deckt. Page et al. (2003) untersuchten 18 Hunde (14 Labrador Retriever, 4 Labrador-Mischlinge) mit hereditärer nasaler Dermatitis und deren Therapieansätze. Die Hunde sprachen nicht auf die orale Gabe von Zinkmethionin (n = 3), Cephalixin (n = 4), Retinol (n = 1) oder lokalem

Tretionin (n = 1) an. Eine Besserung der Läsionen wurde in dieser Studie nur mit lokalem Vitamin E (n = 2), Vaseline (n = 2) und Propylenglykol (n = 5) erreicht.

### Ichthyose

Rasse: Golden Retriever

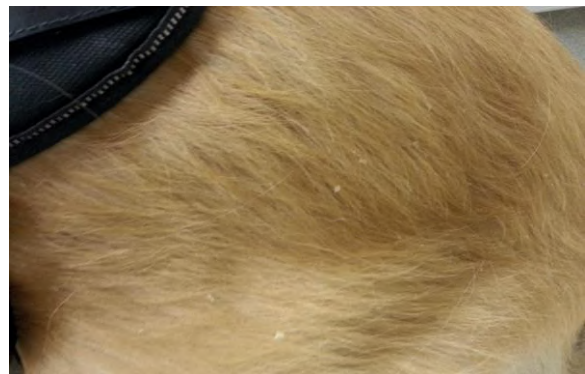
Erbgang: autosomal-rezessiv

Testdauer: 1-2 Wochen nach Erhalt der Probe.

Material: Für den DNA-Test wird 1 ml EDTA-Blut benötigt. Alternativ ist auch die Einsendung eines Backenabstriches möglich.

Die Ichthyose ist eine angeborene Keratinisierungsstörung mit spezieller Prädisposition für verschiedene Rassen (West Highland White Terrier, Cavalier King Charles Spaniel, Dobermann, Jack Russel Terrier, Norfolk Terrier, Yorkshire Terrier) und den Golden Retriever, für welchen auch ein Gentest verfügbar ist.

Die Erkrankung manifestiert sich bereits bei der Geburt, indem festanhaltende Schuppen klinisch zu sehen sind, welche in großen Flecken abschilfern. Die Haut präsentiert sich meist auch erythematös oder haarlos. Zusätzlich kann auch eine Hyperkeratose des Ballens oder Nasenspiegels vorliegen.



### D-Lokus Dilution (Verdünnung)

Rasse: alle

Erbgang: autosomal-rezessiv

Testdauer: 1-2 Wochen nach Erhalt der Probe.

Material: Für den DNA-Test wird 1 ml EDTA-Blut benötigt.

Alternativ ist auch die Einsendung eines Backenabstriches möglich.

Die CDA (Color Dilution Alopecia, Farbmutantenalopezie) ist eine Follikeldystrophie bei Tieren mit verdünnter Fellfarbe (z.B. blau, rehfärbig). Es entwickeln jedoch nicht alle Tiere mit verdünnter Fellfarbe diese Erkrankung! Es sind vor allem Hunderassen mit diesen Farben betroffen: Yorkshire Terrier, Zwergpinscher, Dogge, Whippet, Italienisches Windspiel, Saluki, Chow Chow, Dackel, Silky Terrier, Boston Terrier, Neufundländer, Berner Sennenhund, Shetland Sheepdog, Schipperke, Chihuahua, Pudeln, Irish Setter. Bei der Geburt sind diese Hunde unauffällig. Die ersten klinischen Symptome wie Hypotrichose (Fell beginnt am Rücken auszudünnen), Alopezie und Sekundärinfektionen äußern sich zwischen sechs Monaten und zwei Jahren. Ein wichtiges Erkennungsmerkmal ist, dass nur die farbverdünnten Areale betroffen sind. **Der Gentest ist nur ein Test für die Fellfarb-Verdünnung, aber kein direkter Nachweis einer CDA.** Eine Mutation im D-Lokus bedeutet nicht zwangsläufig, dass es jemals zu einer CDA kommen muss, hingegen liegt bei Hunden mit einer CDA immer eine Mutation im D-Lokus vor. Eine CDA kann in einer Hausstanz pathologisch aus veränderten Lokalisationen bei phänotypisch erkrankten Tieren nachgewiesen werden. Eine Aussage zu einem späteren Auftreten der Erkrankung kann nicht getroffen werden.

#### Digitale Hyperkeratose

Rasse: Bordeauxdogge, Irish Terrier und Kromfohlländer

Erbgang: autosomal-rezessiv

Testdauer: 1-2 Wochen nach Erhalt der Probe.

Material: Für den DNA-Test wird 1 ml EDTA-Blut benötigt. Alternativ ist auch die Einsendung eines Backenabstriches möglich.

Erste Symptome dieser Erkrankung zeigen sich ab einem Alter von 4-9 Monaten: die Ballen werden zunehmend spröder, bis sich Risse und Brüche zeigen, welche die Eintrittspforten für Sekundärinfektionen darstellen können. Die Ballen sind nicht länger rund und elastisch, sondern wirken eher platt. Außerdem kann es zu Wucherungen, den sog. Hornzapfen, kommen. Die Krallen

wachsen übermäßig schnell, wodurch diese nicht physiologisch abgelaufen werden können und sich somit in weiterer Folge verformen. Aufgrund der Symptome wird diese Erkrankung auch als „Corny feet“ bezeichnet. Der Kromfohländerwelpen zeigt bereits unmittelbar nach der Geburt, jedoch nur für wenige Stunden, ein samtartiges gewelltes Fell

(Kräusel- oder Persianerfell), Monate später ist das Fell deutlich gekräuselt und die Tastaare nach vorne unten gebogen bzw. dann sogar korkenzieherartig gedreht. Auf Lebensdauer und –qualität hat diese Erkrankung bei guter Pflege der Ballen und Krallen kaum einen Einfluss. Jedoch ist der Pflegeaufwand größer als bei einem gesunden Hund. Die Erkrankung ist auch bei anderen Rassen bekannt, der Gentest aber zurzeit nur für die erwähnten Rassen etabliert.

#### Existierende Gentests zu seltenen Erkrankungen

- Congenitale Hypothyreose (CGH) beim Spanischen Wasserhund
- Ektodermale Dysplasie/Skin Fragility Syndrom (ED/SFS) beim Chesapeake Bay Retriever
- Junctional Epidermolysis Bullosa beim Deutsch Kurzhaar
- Dry Eye Curly Coat Syndrome beim Cavalier King Charles Spaniel
- Musladin-Lueke Syndrom beim Beagle
- Zwergenwuchs beim Deutschen Schäferhund, Saarloos Wolfshund, Tschechoslowakischen Wolfshund

#### Gentests in Forschung

- Alopezia X beim Spitz
- Atopische Dermatitis beim Labrador und Golden Retriever
- Disproportionierter Zwergenwuchs beim Hovawart, Golden und Labrador Retriever
- Hypothyreose beim Hovawart
- Sebadenitis beim Hovawart
- Symmetrische Lupoide Onychodystrophie (SLO) beim Rhodesian Ridgeback