

## Juvenile Nierendysplasie (JRD) beim Boxer Cox-2 und JRD beim Boxer von Prof. Irene Sommerfeld-Stur (Veterinärmedizinische Universität Wien)

Die JRD (Juvenile Nierendysplasie) ist eine genetisch bedingte Entwicklungsstörung der Nieren, bei der die Nierenglomeruli und -tubuli, die für die von der Niere zu leistende Filterarbeit verantwortlich sind, in einem fötalen Entwicklungsstadium stecken bleiben. Damit können sie nach der Geburt ihre Aufgabe nicht erfüllen.

Der Anteil der fötalen Filtereinheiten kann beim von JRD betroffenen Einzeltier recht unterschiedlich hoch sein, die klinischen Konsequenzen ergeben sich aus dem Ausmaß fötaler Strukturen. Ist nur ein geringer Anteil fötaler Strukturen vorhanden kann die Niere ihre Funktion weitgehend erfüllen, größere Anteile fötaler Strukturen führen je nach dem Ausmaß früher oder später zu Nierenversagen.

Eines der Gene, die an der Entwicklung der Niere entscheidend beteiligt sind, ist das Cox-2-Gen. Es erfüllt seine Funktion fast ausschließlich während der Embryonalentwicklung, nach der Geburt verliert es an Bedeutung bzw. hat es Funktionen in anderen Bereichen. Eine Assoziation zwischen dem Cox-2-Gen und der Nierenentwicklung ist von anderen Spezies bekannt. So weiß man, dass Mäuse, bei denen das Cox-2-Gen künstlich ausgeschaltet wurde (Knock-Out-Mäuse) die Symptome einer Nierendysplasie zeigen.

Einer kanadischen Forschergruppe um Dr. Mary Whiteley ist es nun gelungen beim Hund Mutationen im Cox-2-Gen nachzuweisen, die in einem ursächlichen Zusammenhang mit der JRD bei verschiedenen Rassen stehen.

Es sind insgesamt drei Mutationen des ursprünglichen Wildtypgens, die gefunden wurden und die bei Tieren mit nachgewiesener JRD in homozygoter oder heterozygoter Form auftreten. Die mutierten Gene werden mit Nummern von 1 bis 3 bezeichnet, das Wildtypgen wird mit „wt“ bezeichnet.

Es sind daher folgende Genotypen möglich 1) wt/wt 2) 1/wt 3) 2/wt 4) 3/wt 5) 1/1 6) 1/2 7) 1/3 8) 2/2 9) 2/3 10) 3/3

Da alle drei mutierten Gene in gleicher Weise in einem ursächlichen Zusammenhang mit JRD stehen, und um in der Diagnostik die Schreibweise zu vereinfachen werden nur drei Genotypen angegeben:

Clear (entspricht dem Genotyp wt/wt)

Carrier (entspricht den Genotypen 1/wt, 2/wt, 3/wt)

Homozygot mutant (entspricht den Genotypen 1/1, 1/2, 1/3, 2/2, 2/3, 3/3)

Das Problem, das beim züchterischen Umgang mit der Erkrankung und dem verfügbaren Gentest berücksichtigt werden muss ist, dass im Fall des Cox-2-Gens kein einfach rezessiver Erbgang vorliegt sondern ein dominanter Erbgang mit unvollständiger Penetranz und unvollständiger Expressivität.

Das bedeutet folgendes:

Hunde, die sicher keine JRD haben sind Hunde mit dem Genotyp wt/wt (=Clear). Das schließt aber nicht aus, dass sie eine Nierenerkrankung haben, die auf einer anderen genetischen Grundlage beruht.

Hunde mit den übrigen Genotypen also „Carrier“ und „Homozygot mutant“ können JRD haben, müssen aber nicht, können also auch gesund sein. Und wenn sie JRD haben, können sie sie in unterschiedlichem Ausmaß haben. Sie können also von einzelnen fötalen Glomeruli bis hin zu einer völlig funktionslosen Niere jedes Ausmaß an Dysplasie haben.

Aus dem Ergebnis des Gentests lässt sich also nur sagen, ob sie eines oder zwei der mutierten Gene tragen, nicht aber ob bzw. in welchem Ausmaß sie JRD haben. Es wurde aber bei jedem Hund, der eine durch Biopsie nachgewiesene JRD unterschiedlichen Ausmaßes hatte eines der mutierten Gene in homozygoter oder heterozygoter Form nachgewiesen.

Es ist davon auszugehen, dass neben den mutierten Cox-2-Varianten noch andere Faktoren für die individuelle Ausprägung einer JRD verantwortlich sind. Welche das sind, und ob hier andere genetische Faktoren oder Umwelteinflüsse eine Rolle spielen ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht bekannt.

Die sicherste Möglichkeit beim einzelnen Hund festzustellen ob er an JRD leidet ist eine Nierenbiopsie. Mit dieser Methode lässt sich sehr früh feststellen ob bzw. in welchem Ausmaß fötale Filterstrukturen vorhanden sind. Diese Untersuchung muss nur einmal im Leben eines Hundes gemacht werden. Da das Cox-2-Gen ja nur während der Embryonalzeit die Nierenentwicklung beeinflusst, ändert sich nach der Geburt am Ausmaß der fötalen Strukturen nichts mehr.

Die Nierenbiopsie erlaubt beim einzelnen Hund auch eine prognostische Einschätzung der klinischen Konsequenzen. So ist ab einem Anteil von etwa 25% fötaler Strukturen mit einer eingeschränkten Lebenserwartung zu rechnen. Liegen weniger als 10% fötale Strukturen vor, bleibt der betroffene Hund in aller Regel symptomlos.

Die zweite Möglichkeit einer klinischen Diagnose der JRD, die aber wesentlich unsicherer ist und weit später eine Aussage gibt, ist ein Nierenmonitoring durch eine Urinuntersuchung auf Proteinurie bzw. eine entsprechende Blutuntersuchung.

Nach aktuellem Stand (Herbst 2010) sind bisher 150 Boxer auf die Cox-2-Mutationen hin untersucht worden. Davon wurden: 58 mit Clear 56 mit Carrier 36 mit homozygot mutant befundet.

Diese Befunde zeigen eine bereits erschreckend hohe Verbreitung der Mutationen in der Population.

Wollte man nun den sichersten Weg gehen und ausschließlich Tiere mit dem Befund „Clear“ in der Zucht einsetzen, würde das einen Zuchtausschluss von etwa 60% der Population bedeuten. Da beim Boxer ja auch noch diverse andere genetische Probleme vorliegen, wäre diese Vorgehensweise sicher nicht unproblematisch.

Es wären daher folgende Schritte zu empfehlen:

- 1) Jeder zur Zucht vorgesehene Boxer sollte auf seinen Genotyp im Cox-2-Gen untersucht werden.
- 2) Boxer mit dem Befund „Clear“ können zur Zucht eingesetzt werden und sollten auch bevorzugt zu Zucht eingesetzt werden, auch wenn sie Schwächen in anderen Merkmalen zeigen. Dabei sollte immer der Krankheitswert jedes Merkmals beachtet werden. Reine Schönheitsfehler haben einen Krankheitswert von Null und sollten bei Boxern mit dem Genotyp „Clear“ vernachlässigt werden.

- 3) Paarungen sollten bevorzugt zwischen Boxern mit dem Genotyp „Clear“ durchgeführt werden. Jede andere Paarung kann zu Nachkommen mit dem Genotyp „Carrier“ oder sogar „Homozygot mutant“ führen, die JRD haben können.
- 4) Züchterisch wertvolle Boxer mit dem Genotyp „Carrier“ sollten soweit möglich durch Verwandte (Geschwister, Nachkommen) mit dem Genotyp „Clear“ ersetzt werden.
- 5) Wenn Boxer mit dem Genotyp „Carrier“ zur Zucht eingesetzt werden, sollten sie ausschließlich mit dem Genotyp „Clear“ angepaart werden. Unter den Nachkommen sollten dann von Anfang an jene für die Weiterzucht ausgesucht werden, die den Genotyp „Clear“ haben. Bei Boxern mit dem Genotyp „Carrier“, die zur Zucht verwendet werden sollen, könnte man durch eine Nierenbiopsie abklären ob, bzw. wie viele fötale Glomeruli sie haben. Ein Zuchteinsatz ist dann eher vertretbar, wenn entweder keine oder nur ganz wenige fötale Strukturen nachweisbar sind. Beim Lhasa Apso ist es z.B. langjährige züchterische Praxis Hunde mit einem Anteil von mehr als 15% fötaler Nierenstrukturen nicht zur Zucht zuzulassen.
- 6) Sollte eine Nierenbiopsie nicht akzeptabel sein, sollte zumindest kurz vor jedem Zuchteinsatz eine Urinuntersuchung auf Proteinurie gemacht werden.
- 7) Boxer mit dem Genotyp „homozygot mutant“ sollten nach Möglichkeit überhaupt nicht zur Zucht verwendet werden. Wenn doch gelten für sie dieselben Empfehlungen wie für Boxer mit dem Genotyp „Carrier“.
- 8) Eine Untersuchung des Cox-2-Genotyps empfiehlt sich übrigens auch für Hunde, die nicht für die Zucht vorgesehen sind um das Vorliegen einer JRD entweder weitgehend auszuschließen (Befund „Clear“) oder beim Nachweis von mutanten Allelen in homozygoter oder heterozygoter Form durch Nierenbiopsie oder andere klinische Untersuchungen abklären zu können ob beim individuellen Hund eine Form der JRD vorliegt. Für den Fall, dass der Hund tatsächlich von JRD betroffen ist, besteht dann die Möglichkeit durch entsprechende Fütterung bzw. andere therapeutische Maßnahmen die Entwicklung eines Nierenversagens so weit wie möglich hinauszuzögern.
- 9) Das langfristige Ziel für die Zuchtpopulation sollte in jedem Fall die Eliminierung bzw. eine starke Reduzierung der Cox-2-Mutanten sein.

JRD ist eine Erbkrankheit, die für die betroffenen Tiere einen extrem hohen Krankheitswert haben kann. Betroffene Hunde und betroffene Besitzer sind in so einem Fall einem hohen Leidensdruck ausgesetzt. Die Züchterschaft sollte daher alles unternehmen, um das Risiko für das Auftreten von JRD zu reduzieren.

Irene Sommerfeld-Stur

Weitere Ausführungen zum Thema: Parallel zum kanadischen Test laufen Gen-Forschungen zur JRD beim Boxer an der Universität Uppsala (Schweden) in Zusammenarbeit mit einer amerikanischen Universität. Bei diesen Arbeiten ist man ersten Informationen zufolge offenbar auf eine weitere für die JRD verantwortliche genetische Konstellation gestoßen, die sich nach derzeitigem Forschungsstand rezessiv vererbt. Eventuell könnten die schwedischen Forschungsergebnisse weiterführen, die über COX-2 hinausgehenden bisher unbekannt Faktoren, die zur Auslösung der Erkrankung führen (s. Ausführungen von Frau Prof. Sommerfeld-Stur), zu finden.

Den kanadischen Test können Sie direkt bei dogenes bestellen oder im Rahmen einer günstigeren Sammelbestellung gemeinsam mit anderen Züchtern.

[dogenes](#)

Die wissenschaftliche Publikation zum Test finden Sie hier:

[Publikation](#)

mit freundlicher Genehmigung von Mag. art. Kerstin Piribauer