



## **Die Genetik der dilatativen Cardiomyopathie bei Neufundländern**

Übersetzung eines englischen Fachvortrags von:

Dukes McEwan Joanna

The R(D)SVS Hospital for Small Animals, University of Edinburgh, Easter Bush, nr. Roslin, Midlothian EH25 9RG. Scotland UK.

Ins Deutsche übertragen von S. und P. Buschhoff

### **Einführung**

Bei der caninen dilatativen Cardiomyopathie (DCM) wurde lange Zeit eine familiäre Erkrankung mit einer erblichen Komponente vermutet, da das Vorkommen der DCM hauptsächlich in bestimmten Hunderassen auffiel und innerhalb derer in spezifischen Familien. Zum Vergleich: bei der humanen DCM wurde vor nicht allzu langer Zeit die Möglichkeit einer familiär bedingten Krankheit diskutiert. Das familiäre Auftreten der caninen DCM wurde aufgezeigt bei Boxer, Dobermann, Irischer Wolfshund und Portugiesischer Wasserhund. In den meisten Fällen hat sich die Aufklärung des Vererbungsmodus als sehr schwierig erwiesen, trotzdem vermuten die meisten Autoren einen **autosomal dominanten Erbgang** (mit einer beschriebenen Ausnahme beim Portugiesischen Wasserhund: hier handelt es sich um einen autosomal rezessiven Erbgang) .

### **Humane familiäre DCM**

Bei der humanen DCM geht man laut verschiedener Studien bei 20-30% der Fälle von einer familiären Erkrankung aus, die hauptsächlich mit autosomal dominanter Eigenschaft weitergegeben wird, obwohl auch X-chromosomale, mitochondriale (matrilineale), autosomal rezessive und *polygenetische Ebgänge* vorgeschlagen wurden. In bestimmten großen Familien war eine Analyse der genetischen Zusammenhänge möglich, wodurch eine Vielzahl von verschiedenen Genorten mit dem Erbgang in Zusammenhang gebracht werden konnte. Die humane DCM ist sowohl genotypisch als auch phänotypisch betrachtet eine heterogene Erkrankung. Obwohl auch beteiligte Gene auf dem X-Chromosom identifiziert wurden, treten sie dennoch gehäuft im Zusammenhang mit anderen Krankheitskomplexen auf, wie z.B. Dystrophin (Muskelschwund), STA (Gen-Produkt Emerin), ... . Die Bestimmung der Gene im Zusammenhang mit autosomal dominanten Genorten bei der DCM ohne Krankheitsausprägung hat sich als sehr langsam und schwierig erwiesen

Ein Ein-Gen-Defekt, wie auch immer, wird in Zusammenhang mit der humanen DCM gebracht, mit zwei verschiedenen Mutationen in dem ACTC-Gen (Herz-Aktin-Gen).



## **Die Genetik der dilatativen Cardiomyopathie bei Neufundländern**

Diese Entdeckung, genau wie die der Defekte in Verbindung mit der X-chromosomalen Cardiomyopathie und die Hinweise, die durch experimentelle Tierversuche (Kaninchen) bei der DCM gefunden wurden, lassen vermuten, dass verschiedene Fehlbildungen im Cytoskelett mit der allgemein bekannten Form der DCM in Verbindung gebracht werden können.

### **Das Hunde-Genom und die Genkartierung**

Der Fortschritt bei der Entwicklung einer Genkarte des Hundes hat sich als langsam erwiesen. Zum Einen, weil Hunde eine große Anzahl kleiner Chromosomen haben ( $2n=78$ ), wobei aber nur die Autosomen 1-21 bestimmt werden.

(...)

Wie auch immer, es ist die zweite Generation einer Hunde-Gen-Karte veröffentlicht worden. [http://www.fhcr.org/science/dog\\_genome/dog.html](http://www.fhcr.org/science/dog_genome/dog.html)

### **Familiäre DCM beim Neufundländer**

DCM tritt beim Neufundländer in Europa relativ häufig auf. Eine dreijährige EKG-Studie bei Hunden dieser Rasse in England ergab eine gehäufte Rassendisposition. DCM tritt bei Neufundländern relativ harmlos auf, selten findet man Symptome vor dem 8. Lebensjahr, die durch eine relativ lange verdeckte Vorphase mit unnormalen Abweichungen im EKG gekennzeichnet ist, die sich im Verlauf der Erkrankung zu typischen Merkmalen der DCM entwickeln. Der relativ kleine Genpool in England, die vielen Inzuchten, die Vielzahl der Erbkrankheiten und das Fehlen von vollständigen Familieninformationen machte eine schlüssige Bestimmung des Erbganges unmöglich.

Ein autosomal dominanter Erbgang ist am wahrscheinlichsten, da keine Geschlechtsdisposition auffiel. Alternierende Generationsfolge trat nur sehr selten auf und die Übertragung der Erkrankung trat sowohl von väterlicher als auch von mütterlicher Seite auf und wurde unabhängig vom Geschlecht der Nachkommen vererbt. Der Test zum Nachweis eines bestimmten Vererbungsmodus wies einen autosomal dominanten Erbgang mit reduzierter Durchdringung aus. Andere Methoden der Segregationsanalyse waren unschlüssig. (...)

### **Ergebnis:**

**DCM ist eine familiär bedingte Erbkrankheit bei den Neufundländern in England, der wahrscheinlich ein autosomal dominanter Erbgang zu Grunde liegt.**