

## **Gentest auf Craniomandibuläre Osteopathie (CMO) in drei Schottischen Terrier Rassen** (Stand 1. Dezember 2012)

### **Hintergrund**

Die Craniomandibuläre Osteopathie (CMO) ist eine proliferative, nicht-neoplastische Knochenerkrankung (kein Tumor) der Schädelknochen und des Unterkiefers. Die Erkrankung beginnt ab einem Alter von ca. 4 bis 7 Monaten. Die betroffenen Tiere zeigen unterschiedlich starke Schmerzen bei der Futterraufnahme sowie beidseitig eine mehr oder weniger starke Schmerzhaftigkeit der Kiefergelenksregion bei Berührungen des Kopfes. Gelegentlich zeigen an CMO erkrankte Hunde hohes intermittierendes Fieber von 3 bis 4 tägiger Dauer. Die Krankheit verläuft in mehreren Schüben entsprechend der Knochenproliferationsphasen (ca. alle 2 bis 4 Wochen). Röntgenaufnahmen liefern in der Regel eine zuverlässige Diagnose anhand von sichtbaren Knochenzubildungen insbesondere im Bereich des Unterkiefers. Die Krankheit ist nicht heilbar, häufig wird eine symptomatische Behandlung z.B. mit Kortikosteroiden durchgeführt. Ab einem Alter von ca. einem Jahr bilden sich die Knochenveränderungen in der Regel wieder zurück. Obwohl der primäre Krankheitsprozess nicht zum Tod führt, wurden einige an CMO erkrankte Hunde aufgrund starker Schmerzen und Unterernährung (infolge der Unfähigkeit zu fressen) eingeschlafert.

Die Krankheit wurde in Europa vor gut 50 Jahren erstmals beschrieben und ist international auch als 'mandibular periostitis', 'Westie jaw', 'Scottie jaw' und 'lion's jaw' bekannt. Es gibt prädisponierte Hunderassen, insbesondere sind West Highland White Terrier und mit ihm nahe verwandten Rassen wie Cairn und Scottish Terrier betroffen. Bei anderen Hunderassen tritt die CMO Erkrankung nur vereinzelt auf. Mehrere Studien berichten, dass die CMO familiär gehäuft auftritt und vermutlich einem monogenen Erbgang folgt.

### **Genetik**

In Zusammenarbeit zwischen Prof. Cord Drögemüller (Institut für Genetik, Vetsuisse-Fakultät der Universität Bern, Schweiz) und Prof. Hannes Lohi (Department of Veterinary Biosciences and Research Programs Unit, Molecular Medicine, der Universität Helsinki und Folkhälsan Research Center, Finnland) wurde die CMO bei Cairn, West Highland White und Scottish Terriern molekulargenetisch untersucht. Zunächst wurde im Rahmen einer sogenannten genomweiten Assoziationsstudie mit 10 an CMO erkrankten und 41 gesunden Hunden der Rasse West Highland White Terrier die Lage der ursächlichen Mutation auf einen kleinen Abschnitt auf dem Hundechromosom 5 eingegrenzt. Weitere Experimente mit zusätzlichen an CMO erkrankten Hunden der Rassen Cairn, West Highland White und Scottish Terrier zeigten, dass diese Tiere zumindest eine, meistens jedoch zwei Kopien des mit CMO assoziierten Chromosomenabschnitts aufweisen.

Anschliessend haben wir das vollständige Genom eines an CMO erkrankten West Highland White Terriers entschlüsselt. Die detaillierte Analyse dieser Daten ermöglichte uns die ursächliche Mutation für die CMO in den drei untersuchten Terrier-Rassen zu identifizieren. Diese Mutation verändert den kodierenden Bereich eines Gens auf dem Hundechromosom 5 und führt zur Ausbildung eines defekten Proteins.

Inzwischen haben wir insgesamt 75 an CMO erkrankte und 400 gesunde Hunden der drei Hunderassen genotypisiert. Insgesamt 63 der an CMO erkrankten Tiere (84%) tragen zwei Kopien der kausalen Mutation und sind somit reinerbig (homozygot). Bei den 12 weiteren erkrankten Hunden weisen 10 eine Kopie der kausalen Mutation auf und sind somit mischerbig (heterozygot). Diese Zahlen können mit einem autosomal monogen dominanten Erbgang mit unvollständiger Penetranz erklärt werden. Zwei Hunde, bei denen CMO diagnostiziert wurde tragen die Mutation nicht. Möglicherweise wurde bei diesen Tieren die CMO fälschlicherweise diagnostiziert oder die CMO Erkrankung dieser beiden Einzelfälle hat andere, uns unbekannte genetische oder nicht-genetische Ursachen. Da die von uns entdeckte Mutation eine unvollständige Penetranz und möglicherweise eine unterschiedliche Expressivität, welche die verschiedenen Schweregrade der Erkrankung erklärt, aufweist, zeigen zahlreiche Hunde, die diese Mutation tragen keine sichtbaren Anzeichen einer CMO Erkrankung. Wir haben aus allen drei Rassen Hunde ohne Angaben zu einer CMO Erkrankung getestet und dabei alle drei möglichen Genotypen für die CMO Mutation nachgewiesen. Bei insgesamt 303 West Highland White Terrier betrug die Häufigkeit des mutierten Allels 36%. Es ist anzunehmen, dass gesunde Hunde, die eine oder zwei Kopien der CMO Mutation tragen, wahrscheinlich laufend in der Zucht eingesetzt werden. Somit lässt sich die beobachtete hohe Frequenz der CMO Mutation im Vergleich zur geringen Anzahl bekannter CMO erkrankter Hunde innerhalb der drei Terrier-Rassen erklären.

Hunde die homozygot für die Mutation sind, also zwei Kopien aufweisen, haben ein vergleichsweise höheres Risiko an CMO zu erkranken als Hunde die heterozygot für die Mutation sind. Aber auch diese heterozygoten Tiere, die nur eine Kopie tragen, weisen ein gewisses Risiko auf an CMO zu erkranken. Im Moment können wir jedoch noch keine genauen Aussagen über das jeweilige Erkrankungsrisiko der homozygoten und heterozygoten Tiere machen. Dazu stehen uns derzeit noch zu wenig CMO diagnostizierte Hunde zur Verfügung. Weiterhin haben wir momentan keine Hinweise darauf, dass der Schweregrad der CMO Erkrankung mit dem Genotyp (eine oder zwei Kopien der Mutation) zusammenhängt. Die Entwicklung der CMO Erkrankung ist abhängig vom Genotyp, aber offensichtlich durch andere unbekannte genetische und/oder nicht-genetische (Umwelt-) Faktoren beeinflusst. Die CMO Mutation, die wir identifiziert haben, kann in den drei untersuchten Hunderassen z.B. in Verbindung mit unbekanntem sogenannten „modifizierenden“ Mutationen anderer Gene interagieren. Diese weiteren Mutationen sind für sich höchstwahrscheinlich harmlos, können jedoch die CMO Krankheit verschlimmern, wenn sie gemeinsam mit der CMO Mutation auftreten. Wir nehmen an, dass diese unbekanntem weiteren Mutationen relativ häufig in den drei Terrier-Rassen vorkommen. Es ist daher vermutlich eher selten, dass ein Tier zwei Kopien der CMO Mutation trägt und keine dieser „modifizierenden“ Mutationen aufweist und somit gesund bleibt. Unsere Forschungsergebnisse lassen vermuten, dass es in sehr seltenen Fällen noch weitere mögliche

Ursachen für die CMO in diesen Rassen geben kann. Somit können wir rein formal nicht zu hundert Prozent sicherstellen, dass alle CMO erkrankten Hunde durch den Nachweis der von uns identifizierten CMO Mutation entdeckt werden.

## **Gentest**

Die von uns entdeckte Mutation ermöglicht erstmals eine gezielte Selektion von Hunden, die die CMO Mutation nicht aufweisen und hat einen hohen diagnostischen Nutzen bei CMO verdächtigen Tieren. Daher können interessierte Besitzer, Züchter und Tierärzte bei Hunden der Rassen Cairn, West Highland White und Scottish Terrier ab dem 1. Dezember 2012 diese Mutation untersuchen lassen. Der Preis für ein Testergebnis beträgt 100 CHF oder 100 EUR (**Stand April 2015**).

Antragsformular sowie nähere Angaben zum Test befinden sich auf unserer Internetseite:  
[http://www.genetics.unibe.ch/content/dienstleistung/hund/index\\_ger.html](http://www.genetics.unibe.ch/content/dienstleistung/hund/index_ger.html)

Der direkte Gentest weist die von uns identifizierte ursächliche Mutation für CMO bei Cairn Terriern, Scottish Terriern und West Highland White Terriern nach. Wir untersuchen eine spezifische DNA-Sequenzveränderung in einem bestimmten Gen, die die CMO verursacht. Jeder Hund bekommt eine Kopie dieses Gens von seiner Mutter und eine Kopie von seinem Vater. Die Kombination der beiden Kopien eines Hundes wird als sein Genotyp bezeichnet. Die drei möglichen Genotypen lauten CMO-0, CMO-1 und CMO-2.

**CMO-0 (frei):** Diese Tiere haben zwei normale Kopien des untersuchten Gens und sind mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit CMO frei.

**CMO-1 (geringes Risiko):** Diese Tiere tragen **eine Kopie** der CMO Mutation und eine normale Kopie des untersuchten Gens. Es kann nicht gesagt werden von welchem Elternteil welche Kopie stammt. Diese CMO-1 Hunde weisen ein relativ geringes Risiko auf selber an CMO zu erkranken. CMO-1 Hunde werden an etwa die Hälfte ihrer Nachkommen die mutierte Form des Gens weitergeben und an die andere Hälfte ihrer Nachkommen die normale Form des Gens. CMO-1 Zuchttiere werden bei Verpaarung mit freien CMO-0 Tieren etwa 50% Nachwuchs mit geringem Risiko (CMO-1) und etwa 50% freien Nachwuchs (CMO-0) haben.

**CMO-2 (hohes Risiko):** Diese Tiere tragen **zwei Kopien** der CMO Mutation und erkranken mit einer relativ hohen Wahrscheinlichkeit an CMO (über 57% der bislang von uns untersuchten Hunde mit zwei Kopien der CMO Mutation waren nachweislich erkrankt). Tierärzte und Züchter sollten sich bewusst sein, dass der CMO-2 Genotyp nicht vollständig penetrant ist. CMO-2 Hunde werden eine Kopie des mutierten Gens an alle ihre Nachkommen weitervererben.

Der Gentest wird effektiv dazu beitragen die Anzahl CMO erkrankter Hunde in den drei Rassen zu vermindern. Wir raten dringend davon ab CMO-2 Hunde weiterhin für die Zucht einzusetzen. Wertvolle CMO-1 Hunde können jedoch zur Zucht eingesetzt werden, wenn sie mit homozygot freien CMO-0 Hunden verpaart werden. Ein radikaler Zuchtausschluss aller Träger zum jetzigen Zeitpunkt würde die genetische Basis innerhalb der Rassen zu stark einengen und könnte sehr leicht zu einer Häufung anderer Erbkrankheiten führen. Wertvolle CMO-1 Zuchttiere sollten momentan weiter eingesetzt werden und werden bei Verpaarung mit freien CMO-0 Tieren 50% freien Nachwuchs haben, aus welchem dann die Tiere mit den gewünschten Eigenschaften für folgende Generationen ausgewählt werden können.

Wir ermutigen insbesondere Besitzer von klinisch an CMO erkrankten Hunde Proben einzusenden. Blutproben von betroffenen Hunden, von denen Röntgenbildern vorliegen, werden kostenlos getestet. Entsprechende Tiere können uns helfen, die noch offene Frage nach dem Ausmass der unvollständigen Penetranz, d.h. des Erkrankungsrisikos der CMO-1 und CMO-2 Hunde, zu beantworten. Ausserdem ermöglichen dies Proben eine weitere Erforschung möglicher anderer Ursachen der CMO in den drei Terrier Rassen.

### **Danksagung**

Wir möchten uns bei allen Personen bedanken, die durch ihre Arbeit zum Gelingen dieses Forschungsprojekts beigetragen haben. Unser besonderer Dank gilt allen Hundebesitzern, Züchtern und Tierärzten, die durch das Einsenden von Blutproben und weiteren Angaben unsere Forschung ermöglicht haben.