

Interpretation der LPN1 Gentestergebnisse (Stand Juni 2017)

LPN1-N/N: Ihr Hund ist **frei** von der LPN1-Mutation für Polyneuropathie. Das bedeutet, dass Ihr Hund zwei normale Kopien des untersuchten Gens hat, was auch als homozygot normal oder homozygot Wildtyp bezeichnet wird. Das LPN1-NN Ergebnis schliesst jedoch nicht aus, dass Ihr Hund evtl. eine andere Form einer Polyneuropathie (z.B. LPN2) hat oder Träger für eine andere Polyneuropathie-Mutation ist.

LPN1-D/N: Träger / möglicherweise Betroffen Hund hat ein normale Kopie sowie eine mutierte Kopie des untersuchten LPN1 Gens, was auch als heterozygot bezeichnet wird. Das Ergebnis schliesst nicht aus, dass Ihr Hund an der LPN1-Polyneuropathie oder einer anderen Form einer Polyneuropathie (z.B. LPN2) erkrankt. LPN1-D/N Träger 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.

LPN1-D/D: Ihr Hund hat zwei Kopien des mutierten LPN1 Gens, was auch als homozygot **betroffen** oder LPN1-homozygot bezeichnet wird. Betroffene Hunde entwickeln eine schwere Form der Polyneuropathie, die normalerweise vor Vollendung des dritten Lebensjahrs (im Durchschnitt mit 1.9 Jahren) sichtbar wird. Betroffene Hunde werden eine Kopie des mutierten Gens an alle ihre Nachkommen weitervererben.

Weitere Informationen zu LPN1

Wir untersuchen eine spezifische DNA-Sequenzveränderung im *ARHGEF10* Gen, die die LPN1-Polyneuropathie verursacht. Diese Untersuchung ist daher ein sogenannter direkter Gentest. Im Gegensatz dazu werden bei sogenannten indirekten Gentests oder Markertests DNA-Sequenzen untersucht, die nicht ursächlich für die zu testende Krankheit sind und die daher weniger genau als direkte Gentests sind. **Ca. 11% aller Fälle mit Polyneuropathie beim Leonberger weisen den LPN1-D/D Genotyp auf.**

Wir benutzen den Buchstaben D („defekt“) für die mutierte Form des LPN1 Gens und den Buchstaben N („normal“) für die normale Form des LPN1 Gens. Jeder Hund bekommt eine Kopie dieses Gens von seiner Mutter und eine Kopie von seinem Vater. Die Kombination der N- oder D-Kopien eines Hundes wird als sein Genotyp bezeichnet. Die drei möglichen LPN1 Genotypen lauten dementsprechend N/N, D/N und D/D (siehe oben). Nahezu alle LPN1-D/D Hunde entwickeln eine schwere Form der Polyneuropathie, die vor Vollendung des dritten Lebensjahrs sichtbar wird. Hunde mit dem LPN1-N/N Genotyp entwickeln keine LPN1-Polyneuropathie, können aber unter Umständen von anderen Formen der Polyneuropathie (z.B. LPN2) betroffen sein. **Derzeit sind rund 24% aller von uns untersuchten unklaren Polyneuropathiefälle beim Leonberger LPN1-D/N.** Die Häufigkeit der D/N Hunde unter den uns vorliegenden gesunden Hunden, liegt bei 12.5%. Die uns vorliegenden betroffenen LPN1-D/N Hunde entwickelten eine Polyneuropathie im Durchschnitt im Alter von 6 Jahren.

Da weitere Formen genetisch bedingter Polyneuropathien beim Leonberger vorkommen, kann der genaue Vererbungsmodus der LPN1 nicht mit absoluter Sicherheit bestimmt werden. Es erscheint möglich, dass die LPN1 Mutation dominant wirkt, mit einem Effekt auf die Krankheit in Abhängigkeit von der Anzahl vorliegender Kopien (mehr Kopien = gravierenderer Krankheitsverlauf). Falls die LPN1 Mutation rezessiv vererbt wird, könnte eine Polyneuropathie-Erkrankung bei Hunden mit den LPN1-Genotypen N/N oder D/N durch andere Ursachen (z.B. LPN2) erklärt werden. Unabhängig vom Vererbungsmodell

lässt nur die Anpaarung von LPN1-D/N oder LPN1-D/D Hunden einen Welpen mit LPN1-D/D Genotyp entstehen, die dann an der früh im Leben auftretenden, hochgradigen LPN1 Form erkranken.

Alle möglichen LPN1 Genotypwahrscheinlichkeiten für die Zucht: Von allen **rot** dargestellten Verpaarungen wird **abgeraten!**

LPN1-Genotypen der Eltern	Wahrscheinlichkeit für LPN1-N/N Welpen	Wahrscheinlichkeit für LPN1-D/N Welpen	Wahrscheinlichkeit für LPN1-D/D Welpen
N/N x N/N	100%	0%	0%
N/N x D/N	50%	50%	0%
N/N x D/D	0%	100%	0%
D/N x D/N	25%	50%	25%
D/N x D/D	0%	50%	50%
D/D x D/D	0%	0%	100%

LPN1 Zuchttempfehlung

Im Moment ist es uns nicht möglich das individuelle Erkrankungsrisiko von LPN1-D/N Hunden zu bestimmen. Wir können nicht genau sagen warum einige LPN1 Anlageträger an Polyneuropathie erkranken. Einerseits könnte das Vorhandensein einer Kopie der LPN1-Mutation die Ursache darstellen, andererseits könnte eine weitere (bislang unbekante) Form der Polyneuropathie, oder eine Kombination von beiden, zugrunde liegen.

Solange wir nicht abschliessend darüber entscheiden können, ob LPN1-D/N Hunde eine Polyneuropathie entwickeln, empfehlen wir keinen systematischen Zuchtausschluss aller LPN1 Anlageträger. Wir raten dazu, alle Wurfgeschwister aus einer Anpaarung von LPN1-N/N und LPN1-D/N Hunden für LPN1 zu genotypisieren, und danach möglichst LPN1-N/N Welpen für die Zucht auszuwählen, soweit alle weiteren Selektionskriterien erfüllt sind. In einer globalen Kohorte von mehr als 7000 Leonbergers wurden ungefähr 12% LPN1-D/N Hunde bestimmt. Anlageträger (LPN1-D/N) können jedoch im Einzelfall weiterhin zur Zucht eingesetzt werden, wenn sie mit homozygot freien Hunden (LPN1-N/N) verpaart werden. Ein absoluter Zuchtausschluss aller LPN1 Anlageträger könnte die ohnehin schmale genetische Basis der Leonberger mitunter zu stark einengen und somit zu einer Häufung anderer Erbkrankheiten führen. Sehr wertvolle LPN1-D/N Zuchttiere sollten daher momentan weiter eingesetzt werden können. Diese werden bei Verpaarung mit freien LPN1-N/N Tieren 50% freien Nachwuchs haben, aus welchem dann die Tiere mit den gewünschten Eigenschaften für folgende Generationen ausgewählt werden können.

Bei der Zuchtplanung von Leonbergern müssen nunmehr die LPN1, LPN2 und LEMP Genotypen berücksichtigt werden. LPN1 betroffene Hunde (D/D) sollten generell nicht eingesetzt werden. Neu sollte bei jeder zukünftigen Anpaarung zuvor überprüft werden, ob zumindest eines der beiden zukünftigen Elterntiere LEMP und LPN1 frei (N/N) ist, sowie beide Eltern LPN2 frei (N/N) sind.

Schlusswort zur Vorsicht

Seit Einführung des LPN1 Gentests wurde die Polyneuropathie nicht völlig aus der Leonberger-Population eliminiert. Der LPN1 Gentest erkennt nur einen von mehreren genetischen Risikofaktoren. Daher ist es möglich, dass Hunde mit einer anderen Form der Polyneuropathie (z.B. LPN2) sogar aus Verpaarungen von zwei LPN1-N/N freien Hunden resultieren. Der LPN1-Gentest kann jedoch zuverlässig eine schwere Form der Polyneuropathie verhindern und die Gesamthäufigkeit von Polyneuropathie beim Leonberger deutlich senken. Idealerweise geschieht das parallel zur Beachtung des LPN2 Genotyps sowie der Beachtung eines einwandfreien Gesundheitsstatus beider Eltern.

Interpretation der LPN2 Gentestergebnisse (Stand Juni 2017)

LPN2-N/N: Ihr Hund ist **frei** von der LPN2-Mutation für Polyneuropathie. Das bedeutet, dass Ihr Hund zwei normale Kopien des untersuchten Gens hat, was auch als homozygot normal oder homozygot Wildtyp bezeichnet wird. Das LPN2-N/N Ergebnis schliesst jedoch nicht aus, dass Ihr Hund evtl. eine andere Form einer Polyneuropathie (z.B. LPN1) hat oder Träger für eine andere Polyneuropathie-Mutation ist.

LPN2-D/N: Hund hat ein normale Kopie sowie eine mutierte Kopie des untersuchten LPN2 Gens, was auch als heterozygot **betroffen** oder **empänglich** bezeichnet wird. Das Ersterkrankungsalter von LPN2 betroffenen Hunden liegt im Durchschnitt bei 6 Jahren, weist jedoch eine sehr starke Variation auf. LPN2-D/N 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.

LPN2-D/D: Hund hat zwei Kopien des mutierten LPN2 Gens, was auch als homozygot **betroffen** oder LPN2-homozygot **empänglich** bezeichnet wird. Die wenigen uns bekannten betroffenen LPN2-D/D Hunde entwickeln eine Form der Polyneuropathie, die im Durchschnitt mit 4,5 Jahren sichtbar wird. Betroffene Hunde werden eine Kopie des mutierten Gens an alle ihre Nachkommen weitervererben.

Weitere Informationen zu LPN2

Wir untersuchen eine spezifische DNA-Sequenzveränderung im *GJA9* Gen, die die LPN2-Polyneuropathie verursacht. Diese Untersuchung ist daher ein sogenannter direkter Gentest. Im Gegensatz dazu werden bei sogenannten indirekten Gentests oder Markertests DNA-Sequenzen untersucht, die nicht ursächlich für die zu testende Krankheit sind und die daher weniger genau als direkte Gentests sind. Die LPN2 Mutation wird **autosomal dominant mit unvollständiger Penetranz** vererbt. Dominant bedeutet, dass eine Kopie der LPN2-Mutation genügt um die Erkrankung zu verursachen, jedoch im Einzelfall diese Hunde auch lange oder für immer unauffällig bleiben (reduzierte Penetranz). Diese Mutation erklärt ca. 20% Fälle mit Polyneuropathie beim Leonberger.

Wir benutzen den Buchstaben D („defekt“) für die mutierte Form des LPN2 Gens und den Buchstaben N („normal“) für die normale Form des LPN2 Gens. Jeder Hund bekommt eine Kopie dieses Gens von seiner Mutter und eine Kopie von seinem Vater. Die Kombination der N- oder D-Kopien eines Hundes wird als sein Genotyp bezeichnet. Die drei möglichen LPN2 Genotypen lauten dementsprechend N/N, D/N und D/D (siehe oben). Hunde mit dem LPN2-N/N Genotyp entwickeln keine LPN2-Polyneuropathie, können aber unter Umständen von anderen Formen der Polyneuropathie (z.B. LPN1) betroffen sein.

Alle LPN2-D/N und D/D Hunde haben die genetische bedingte Empfänglichkeit eine Polyneuropathie (LPN2) zu entwickeln. Das LPN2 Erkrankungsalter weist jedoch eine sehr starke Variation auf. Einzelne LPN2 betroffene Hunde zeigen bereits mit einem Jahr Anzeichen einer Polyneuropathie, andere Fälle erst in einem Alter von bis zu 10 Jahren. Ungefähr 60% der Hunde mit LPN2 D/N oder D/D Genotyp zeigten eine Polyneuropathie in den ersten 8 Lebensjahren. Im Laufe ihres Lebens zeigen vier von fünf LPN2 D/N oder D/D getestete Hunde Anzeichen einer Polyneuropathie. Der Schweregrad einer Polyneuropathie bei den Eltern erlaubt keine Rückschlüsse auf den Verlauf einer Polyneuropathie bei der Nachzucht. In der Vergangenheit wurden daher zahlreiche LPN2 betroffene/empfängliche

Hunde in der Zucht eingesetzt, bevor sie selber, wenn überhaupt, zum Teil erst spät im Leben erkrankten.

Alle möglichen LPN2 Genotypwahrscheinlichkeiten für die Zucht: Von allen **rot** dargestellten Verpaarungen wird **abgeraten!**

LPN2-Genotypen der Eltern	Wahrscheinlichkeit für LPN2-N/N Welpen	Wahrscheinlichkeit für LPN2-D/N Welpen	Wahrscheinlichkeit für LPN2-D/D Welpen
N/N x N/N	100%	0%	0%
N/N x D/N	50%	50%	0%
N/N x D/D	0%	100%	0%
D/N x D/N	25%	50%	25%
D/N x D/D	0%	50%	50%
D/D x D/D	0%	0%	100%

LPN2 Zuchttempfehlung

In Anbetracht der dominanten Vererbung und des vergleichsweise seltenen Vorkommens (ca. 6%) raten wir zu einem **Ausschluss aller LPN2-D/N und LPN2-D/D** Leonberger von der Zucht. Nur so kann die Erzeugung von LPN2 erkrankten Nachkommen verhindert werden. Wir raten generell dazu, dass möglichst **LPN2-N/N** Hunde **für die Zucht** eingesetzt werden.

Bei der Zuchtplanung von Leonbergern müssen nunmehr die LPN1, LPN2 und LEMP Genotypen berücksichtigt werden. LPN2 betroffene/empfängliche Hunde (D/D und D/N) sollten generell nicht eingesetzt werden. Neu sollte bei jeder zukünftigen Anpaarung zuvor überprüft werden, ob zumindest eines der beiden zukünftigen Elterntiere LEMP und LPN1 frei (N/N) ist.

Schlusswort zur Vorsicht

Auch durch die Einführung des LPN2 Gentests wird die Polyneuropathie leider nicht völlig aus der Leonberger-Population eliminiert. Der LPN2 Gentest erkennt nur einen von mehreren genetischen Risikofaktoren. Daher ist es möglich, dass Hunde mit einer anderen Form der Polyneuropathie (z.B. LPN1) sogar aus Verpaarungen von zwei LPN2-N/N freien Hunden resultieren. Der LPN2-Gentest kann jedoch zuverlässig eine Form der Polyneuropathie verhindern und die Gesamthäufigkeit von Polyneuropathie beim Leonberger spürbar senken. Idealerweise geschieht das parallel zur Beachtung des LPN1 Genotyps sowie der Beachtung eines einwandfreien Gesundheitsstatus beider Eltern.