

## **Leonberger Polyneuropathie (LPN): Stand der Forschung, September 2012**

Cord Drögemüller & Tosso Leeb, Universität Bern

Zusammen mit den Kolleginnen und Kollegen von der Universität Minnesota forschen wir nach wie vor unverändert intensiv an den Ursachen für die genetisch bedingte Leonberger Polyneuropathie (LPN). Seitdem wir im Jahr 2010 die LPN1 Mutation identifizieren konnten, bieten wir (sowie unser Partnerlabor in den USA) den „LPN1“-Gentest als Dienstleistung für interessierte Züchter an. Inzwischen wurden allein in Bern mehr als 2600 Leonberger für LPN1 typisiert. Unter den eingesandten Proben wurden etwa 15% LPN1-Anlageträger (D/N) diagnostiziert (siehe Anhang).

Für die LPN1 bleiben unsere Empfehlungen unverändert: Wir gehen davon aus, dass jeder Hund, der im LPN1-Gentest als betroffen (D/D) getestet wird, sehr früh eine schwere Form der LPN entwickelt, d.h. mit klinischen Symptomen, die in der Regel bis zum dritten, allerspätestens vierten Lebensjahr sichtbar werden. Daher sollten Verpaarungen so geplant werden, dass auf keinen Fall D/D Welpen geboren werden. Es besteht ein gewisses Risiko, dass LPN1-Anlageträger (D/N) später im Leben ebenfalls leichte Symptome entwickeln, aber uns liegen nicht genügend Daten vor, um dieses Risiko sicher quantifizieren zu können. Daher empfehlen wir keinen absoluten Zuchtausschluss für D/N-Tiere, jedoch eine gewisse Vorsicht und sorgfältige Abwägung aller Aspekte bevor solche Tiere in der Zucht verwendet werden. Auf jeden Fall sollten D/N-Tiere nur mit getesteten N/N-Tieren verpaart werden.

Im Jahr 2011 konnten wir einen zweiten Genort „LPN2“ für LPN identifizieren und seine chromosomale Position ermitteln. Unsere bisherigen Anstrengungen unter Einsatz etablierter Methoden die ursächliche Mutation dieser weiteren LPN Form aufzuklären waren leider nicht erfolgreich. Daher haben wir uns in diesem Fall für den Einsatz einer neuen, umfassenderen Technik entschieden, welche die Möglichkeit bietet das gesamte Genom (die vollständige Erbsubstanz) eines Individuums innerhalb weniger Wochen zu entschlüsseln. Das dazu notwendige Grossgerät konnte dank der Unterstützung seitens des Schweizerischen Nationalfonds im Frühjahr 2012 am Institut für Genetik der Universität Bern erfolgreich installiert werden. In der Zwischenzeit haben wir hiermit zwei gut charakterisierte PN erkrankte Leonberger analysiert. Dabei entstehen sehr umfangreiche Datensätze, deren Auswertung im Hinblick auf PN assoziierte DNA-Varianten uns im Moment beschäftigt.

Die Situation im Fall der LPN2 Mutation ist somit leider noch unverändert, denn Mutationen die Erbkrankheiten hervorrufen, sind manchmal relativ offensichtlich und dann entsprechend leichter zu finden. Andere Mutationen sind weniger offensichtlich und dann entsprechend schwieriger zu finden. Im Falle von LPN1 hatten wir es mit einer Mutation zu tun, die wir wenige Wochen nach der Kartierung im Genom identifizieren konnten. Bei LPN2 handelt es sich leider um einer weniger offensichtliche Mutation, nach der wir jetzt anhand umfangreicherer Daten vertieft suchen.

Weiterhin vermuten wir, dass es noch mindestens einen weiteren Genort für LPN geben muss („LPN3“). Dazu haben wir bislang DNA-Proben von insgesamt 120 LPN-erkrankten Hunden, die frei von der LPN1-Mutation sind, mit dem aktuellen SNP-Chip mit 170'000 Markern genotypisiert. Die Analysen ergaben eine Bestätigung der chromosomalen Lage der LPN2 Mutation, jedoch leider keinen klaren Hinweis auf das Vorhandensein eines einzelnen weiteren verantwortlichen Genorts. Diese Resultate weisen darauf hin, dass wir eventuell bei den erkrankten Hunden verschiedene PN-Subformen, die wir leider klinisch nicht unterscheiden können, vermengen, und somit keinen Fortschritt bei der Kartierung erzielen. Darunter könnte zum Beispiel auch eine vermutlich erblich bedingte Erkrankung des zentralen Nervensystems, die sogenannte Leukoencephalomyelopathie (LEMP) fallen, die vor wenigen Jahren von Neuropathologen und Klinikern unserer Kleintierklinik erstmals beim Leonberger beschrieben worden ist. Hunde mit LEMP zeigen schwere neurologische Krankheitsanzeichen beginnend im ersten oder zweiten Lebensjahr. Momentan liegen uns 6 bestätigte Fälle mit LEMP vor, die wir für die genomweite SNP-Markergenotypisierung zur möglichen Kartierung im Hundegenom einsetzen möchten.

Für den Erfolg unserer Forschung bleibt es auch in Zukunft äusserst wichtig, dass wir weiterhin Blutproben und Angaben zum Gesundheitszustand der Hunde erhalten. Bitte benachrichtigen Sie uns, falls sich der Gesundheitszustand eines Hundes ändert, von dem wir eine Blutprobe haben (z.B. Hunde, bei denen ein LPN1 Gentest durchgeführt wurde). Falls ein Hund, der nicht D/D für die LPN1 Mutation ist, Krankheitssymptome zeigt, bitten wir darum, dass alle diagnostischen Möglichkeiten ausgeschöpft werden und möglichst auch die histopathologische Untersuchung einer Muskel/Nerven-Probe entweder anhand einer Biopsie oder post mortem durchgeführt wird, um die LPN-Diagnose wirklich sicher bestätigen zu können.

Wir bedanken uns bei allen Hundebesitzern und Züchtern sowie bei unseren Kooperationspartnern für die gewährte Unterstützung unserer Forschung.

Land	N/N	D/N	D/D	Total
D	543	100	4	647
CH	295	53	3	351
NL	199	45	7	251
F	168	37	2	207
SF	171	14		185
CZ	153	21		174
S	154	14	1	169
I	117	18		135
B	88	13		101
NO	72	10		82
PL	45	1		46
DK	34	8		42
UK	29	7	1	37
LV	19	14		33
AT	19	11		30
HU	29	1		30
SK	19	3		22
RUS	19	3		22
IR	10	3		13
EST	8	2	1	11
E	8	1		9
BRA	3	3		6
USA	2	1	1	4
LT	3			3
UKR	1	1		2
<b>Total</b>	<b>2208</b>	<b>384</b>	<b>20</b>	<b>2612</b>