

## **Informationen zur Cystinurie-Forschung beim Irish Terrier und Kromfohlrländer**

### **Was ist das Ziel dieser Studie?**

Cystinurie kommt in manchen Hunderassen gehäuft vor und es wurden bereits mehrere Gentests für bestimmte Formen der Cystinurie beim Hund und bei der Katze vom PennGen Labor etabliert. Beim Irish Terrier und Kromfohlrländer hat PennGen eine Androgen-abhängige Cystinurie entdeckt, für die noch kein Gentest verfügbar ist. Die Androgen-abhängige Cystinurie entwickelt sich nur in Gegenwart von männlichen Geschlechtshormonen, kommt also nur bei nicht-kastrierten erwachsenen Rüden vor. Bei erkrankten Rüden bilden sich Cystinsteine, die unter Umständen einen lebensbedrohlichen Zustand verursachen können und chirurgisch oder endoskopisch entfernt werden müssen. Im Moment ist nicht völlig geklärt, welcher Erbgang dieser Erkrankung zugrunde liegt, es scheint aber nicht X-chromosomal rezessiv, sondern eher komplex oder autosomal rezessiv vererbt zu sein. Die Forschung ist stark erschwert, da weibliche Tiere nie Cystinurie zeigen, und männliche Tiere nur eine Prädisposition mit unterschiedlicher Steinbildungstendenz aufweisen. Die molekulargenetische Basis für die Androgen-abhängige Form der Cystinurie ist bisher weitgehend unbekannt und besonders schwierig zu erforschen.

In Zusammenarbeit zwischen der Universität Bern und der University of Pennsylvania möchten wir diese Erkrankung gerne näher erforschen und einen Gentest entwickeln, mit dem Risikotiere (bevor sie Cystinurie zeigen oder Steine bilden) und Anlageträger sicher erkannt werden können. Wir arbeiten auch mit den Laboren von Laboklin und Biocontrol zusammen. Wir bitten Besitzer, Züchter und Tierärzte um die Einsendung von Urinproben (zur Bestimmung des COLA-Werts) und Blutproben (zur DNA-Isolierung für die genetische Analyse).

### **Welche Proben muss ich einsenden? Wie müssen diese entnommen werden?**

Wir benötigen insbesondere Proben von an Cystinurie erkrankten Rüden („Fälle“) und deren Verwandten (Eltern und Geschwister), sowie von gesunden nicht-kastrierten Rüden, die älter als 5 Jahre sind und keine Verwandten mit Cystinurie haben („Kontrollen“). Dafür sind wir auf Ihre Unterstützung angewiesen. Nachfolgend finden Sie einige spezifische Details im Bezug auf die benötigten Proben. Falls Sie einen geeigneten Hund für unsere Studie haben, bitten wir Sie um Proben und die nachfolgend beschriebenen Informationen.

### **Proben und Daten, welche bei den Fällen und deren Verwandten benötigt werden:**

Ein Fall ist definiert als Hund, der zu einem beliebigen Zeitpunkt während seines Lebens mit Cystinurie diagnostiziert worden ist. Die Diagnose kann entweder aufgrund einer Harnsteinanalyse durch ein spezialisiertes Labor (Cystinstein) oder aufgrund erhöhter COLA-Test Resultate in einer Harnprobe gestellt werden (Cystin-Wert > 200 µmol/g Kreatinin oder COLA-Summe > 700 µmol/g Kreatinin). Wir benötigen:

- Blutproben von Fällen
- Blutproben von beiden Eltern und von möglichst allen Wurfgeschwistern der Fälle
- Urin-COLA-Test Resultate von den männlichen intakten (nicht-kastrierten) Verwandten (Vater, falls nicht kastriert und männliche Wurfgeschwister, falls nicht kastriert)
- Ausgefüllter Fragebogen
- Stammbaum (Kopie der Ahnentafel)

**Proben und Daten, welche bei den Kontrollen benötigt werden:**

Kontrollhunde sind ausschliesslich nicht-kastrierte Rüden, die älter als 5 Jahre sind, nie Probleme mit Cystinurie und nie einen erhöhten COLA-Befund hatten. Kontrollhunde dürfen auch keine cystinurischen Hunden in der unmittelbaren Verwandtschaft haben (Eltern, Geschwister, Nachkommen). Wir benötigen:

- Blutproben von Kontrollrüden
- Urin-COLA-Test Resultate von Kontrollrüden
- Ausgefüllter Fragebogen
- Stammbaum (Kopie der Ahnentafel)

Falls Ihr Hund männlich kastriert (chirurgisch oder chemisch) oder weiblich ist, und nicht eng mit einem Fall verwandt ist (Eltern oder Wurfgeschwister), benötigen wir für diese Studie nicht unbedingt eine Probe von Ihrem Hund. Sie können uns aber trotzdem gerne eine Blutprobe für unser Archiv schicken, damit wir diese für zukünftige Forschungsprojekte verwenden können. Besten Dank!

**Informationen zum Einschicken von allgemeinen Blutproben aus Europa an die Universität Bern:**

Wir benötigen:

- EDTA-Blutprobe (möglichst 5 ml, mindestens 2 ml)
- Ausgefülltes und unterschriebenes Einsendeformular
- Stammbaum (Kopie der Ahnentafel)
- Kopien der Steinanalyse(n) und Urin-COLA-Test Resultat(e) vom Fall und seinen männlich intakten Verwandten (falls vorhanden)

**Information zur Urinprobe und zum COLA-Test bei Laboklin und Biocontrol:**

Der COLA-Test wird von Laboklin und Biocontrol aufgrund der Vorgaben von PennGen durchgeführt. Benötigt wird eine Urinprobe von 5-10 ml. Diese sollte am Morgen vor der ersten Mahlzeit sauber gesammelt werden und kann in einem normalen sterilen Urin- oder Serum-Röhrchen verschickt werden. Sollte die Urinprobe länger als 24 Stunden bei Ihnen oder bei Ihrem Tierarzt bleiben, muss diese eingefroren werden. Das allfällige Sediment sollte nicht entfernt werden.

**Wie ist die Forschung zwischen Prof. Dr. Urs Giger (University of Pennsylvania, USA) und Prof. Dr. Tosso Leeb (Universität Bern) koordiniert?**

Prof. Dr. Urs Giger ist Tierarzt und Wissenschaftler und der weltweit führende Experte auf dem Gebiet erblicher Stoffwechselerkrankungen bei Haustieren. Er hat über viele Jahre die Cystinurie klinisch, biochemisch und genetisch untersucht und z.B. die heute anerkannten Grenzwerte des COLA-Tests definiert sowie Gentestes für Cystinurieformen bei anderen Hunderassen entwickelt (PennGen). Prof. Dr. Tosso Leeb verfügt über eine sehr hohe Expertise in Molekulargenetik und ein Labor mit den allermodernsten Geräten für die DNA-Sequenzanalysen. Deshalb werden die meisten genetischen Laborexperimente in Bern durchgeführt. Alle Blutproben aus Europa sollen nach Bern geschickt und dort zentral gesammelt werden. Alle Daten werden regelmässig zwischen den beiden Instituten ausgetauscht. Frau med. vet. Sarah Kiener ist Doktorandin am Institut für Genetik in Bern.

**Wer kann mir helfen, wenn ich Fragen zur Forschung oder Probeneinsendung habe?**

Wenn Sie Fragen oder Bemerkungen in Bezug auf diese Studie haben, zögern Sie nicht, das Institut für Genetik der Universität Bern zu kontaktieren. Direkte Ansprechperson bezüglich Probeneinsendung: Sarah Kiener (Tierärztin), Institut für Genetik, Email: [sarah.kiener@vetsuisse.unibe.ch](mailto:sarah.kiener@vetsuisse.unibe.ch), Tel. +41 (0)31 684 25 24. Alle Daten werden selbstverständlich vertraulich behandelt.