

CMR1 - Multifokale Retinopathie

Englisch: Multifocal Retinopathy
Canine multifocal retinopathy
Bestrophinopathy

Testdauer: 7 - 10 Tage (ab Probeneingang im Labor)

Abkürzung: CMR1

Synonyme: Hereditäre Netzhautdystrophie

Rassen: Amerikanische Bulldogge
Australian Shepherd
Bordeauxdogge
Bulldogge, Englische
Bulldogge, Französische
Bullmastiff
Cane Corso
Dogo Canario Mastiff
Pyrenäenberghund

Erbgang: autosomal rezessiv

Betroffenes Gen: *BEST 1 - Bestrophin 1*
siehe auch: *VMD2 - Vitelliform macular dystrophy*

Mutation: Basenaustausch C > T (Punktmutation)

Beschreibung: Die multifokale Retinopathie ist eine angeborene nicht-entzündliche Augenerkrankung, genauer gesagt eine Erkrankung der Retina. Die Netzhaut befindet sich im Inneren des Auges und besteht aus mehreren Schichten, unter anderem auch aus der Photorezeptorschicht. In dieser sind die sogenannten Stäbchen und Zapfen, also die Sehsinneszellen zu finden. Dank dieser wird das Sehen bei Helligkeit oder bei Nacht ermöglicht, genauso wie die Wahrnehmung von Farben und kleiner Objekte. Unterhalb der Retina liegt eine weitere Zellschicht, die als Retinapigmentepithel (RPE) bezeichnet wird. Bei der multifokalen Retinopathie treten Flecken im Augenhintergrund auf sowie die Ablösung der Netzhaut und Retinapigmentepithelschicht.

Das *BEST1*-Gen stellt den Bauplan für die Herstellung des gleichnamigen Proteins Bestrophin bereit. Die genaue Funktion von Bestrophin ist bisher unbekannt, es dürfte aber eine wichtige Rolle beim Sehprozess spielen. Es ist im Retinapigmentepithel zu finden, welche für die Unterstützung und Versorgung der Netzhaut zuständig ist. Bestrophin dürfte dort als Kanal dienen, durch welchen Substanzen (Chloridionen) transportiert werden. Durch die genetische Veränderung kommt es zu einem Verlust der Funktion von diesen Kanälen und somit zu einer Anreicherung der genannten Substanzen (Kunzelmann et al. 2007). Es wird angenommen, dass dies zu einer Ansammlung von Wasser führt und dadurch eine Ablösung der Retinapigmentepithelschicht bewirkt wird (Guziewicz et al. 2007).

Symptome: Bereits im Alter von 3 bis 6 Monaten treten bei betroffenen Hunden erste klinische Symptome auf, die als graubraune runde bis ovale Flecken im Augenhintergrund erkennbar sind. Dabei handelt es sich um Ablösungen der Netzhaut. Mit der Zeit verfärben sich diese dunkler und werden grau-pink. In einem Zeitraum von etwa 3 Jahren kommt es zu keinen nennenswerten Veränderungen des Zustandes. Basierend auf dem Verhalten der Tiere ist davon auszugehen, dass vorerst keine Einschränkungen beim Sehen gegeben sind (Grahn et al. 1998).

Genetische Ursache: Grund für die genetisch bedingte multifokale Retinopathie ist eine Mutation im Gen *BEST1* auf dem Hundechromosom 18. Durch den Austausch der Base Cytosin gegen ein Thymin an einer bestimmten Position im Gen kann das Bestrophin-Protein nicht mehr vollständig hergestellt werden (Guziewicz et al. 2007).

Vererbung: Die multifokale Retinopathie wird autosomal rezessiv vererbt (Grahn et al. 1998). Damit es tatsächlich zu einem Ausbruch der Erkrankung kommt, müssen zwei veränderte Genkopien vorliegen. Das bedeutet, dass sowohl die mütterliche, als auch die väterliche Kopie des *BEST1*-Gens die genetische Veränderung aufweisen müssen. Männliche und weibliche Tiere können gleichermaßen von der Erkrankung betroffen sein. Anlageträger, also Tiere die nur eine veränderte Kopie besitzen, werden mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht von der Erkrankung betroffen sein.

Zuchtrelevanz: Bei autosomal rezessiven Erbgängen sind Anlageträger in der Regel selbst nicht erkrankt, können aber den Gendefekt mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % an ihre Nachkommen weitergeben. Würden demnach 2 Anlageträger miteinander verpaart werden, entstehen aus dieser Zucht zu 25 % erkrankte (affected) Nachkommen. Dies bedeutet aber nicht, dass Anlageträger generell aus der Zucht ausgeschlossen werden müssen. Vielmehr muss sichergestellt sein, dass der Zuchtpartner CMR1-frei (clear) ist. Hunde, die keine Überträger der Mutation sind, haben kein erhöhtes Risiko, betroffene Welpen zu bekommen.

Mittels genetischem Test, welcher basierend auf den wissenschaftlichen Arbeiten in unserem Labor durchgeführt wird, kann eine Veränderung des verantwortlichen Gens eindeutig nachgewiesen werden. Die daraus gewonnenen Informationen über die genetische Veranlagung des untersuchten Tieres ermöglichen dem Züchter eine genaue Planung zukünftiger Verpaarungen.

Genotypen: Nachfolgende Genotypen können für die multifokale Retinopathie gegeben sein:

N / N
CMR1-frei (clear)
Der Hund besitzt 2 normale Gene und kann keine multifokale Retinopathie entwickeln bzw. kein krankes *BEST1*-Gen an seine Nachkommen weitergeben.

N / CMR1
CMR1-Anlageträger (carrier)
Der Hund besitzt 1 normales Gen und 1 verändertes *BEST1*-Gen. Die Veränderung wird mit hoher Wahrscheinlichkeit keinen Einfluss auf die Gesundheit haben. Das veränderte Gen wird mit 50%iger Wahrscheinlichkeit an die Nachkommen weitergegeben.

CMR1 / CMR1
CMR1-Merkmalsträger (affected)
Der Hund besitzt 2 veränderte *BEST1*-Gene und wird ab einem bestimmten Alter von der Erkrankung selbst betroffen sein. Die veränderten Gene werden mit 100%iger Wahrscheinlichkeit an die Nachkommen weitergegeben.

Testablauf: Die Analysen werden in unserem Labor basierend auf Mundschleimhautabstrichen des zu testenden Tieres durchgeführt. Das Testresultat wird Ihnen per Mail bzw. auf Wunsch per Post zugesendet.

Literatur:

- Grahn, B. H., Philibert, H., Cullen, C. L., Houston, D. M., Semple, H. A., and Schmutz, S. M. (1998) Multifocal retinopathy of Great Pyrenees dogs. *Veterinary Ophthalmology* 1, 211-221
- Guziewicz, K. E., Zangerl, B., Lindauer, S. J., Mullins, R. F., Sandmeyer, L. S., Grahn, B. H., Stone, E. M., Acland, G. M., and Aguirre, G. D. (2007) Bestrophin gene mutations cause canine multifocal retinopathy: a novel animal model for best disease. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 48, 1959-1967
- Kunzelmann, K., Milenkovic, V. M., Spitzner, M., Soria, R. B., and Schreiber, R. (2007) Calcium-dependent chloride conductance in epithelia: is there a contribution by Bestrophin? *Pflügers Archiv : European Journal of Physiology* 454, 879-889