

CYU - Cystinurie Typ I

Englisch: Cystinuria

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

Abkürzung: CYU

Synonyme: -

Rassen: Landseer
Neufundländer

Erbgang: autosomal rezessiv

Betroffenes Gen: *SLC3A1 - Solute carrier family 3 member 1*

Mutation: Basenaustausch C > T (Punktmutation)

Beschreibung: Die Cystinurie ist eine genetisch bedingte Stoffwechselerkrankung, die in verschiedenen genetischen Varianten vorkommt und unterschiedliche genetische Grundlagen hat. Die Typ I Cystinurie bei den Rassen der Neufundländer und Landseer wird autosomal rezessiv vererbt. Auch beim Labrador Retriever erfolgt eine autosomal rezessive Vererbung, allerdings ist die genetische Ursache hier eine Andere (wird auch zur Typ I-Form gezählt). In der Rasse der Australian Cattle Dogs folgt die Erkrankung einer dominanten Vererbung.

Bei der Typ I Cystinurie kommt es zu einer verstärkten Ausscheidung der Aminosäuren Cystin, Arginin, Lysin und Ornithin über den Urin. Aufgrund des Gendefekts fehlt den betroffenen Hunden ein Transportprotein, welches vom *SLC3A1*-Gen hergestellt wird und die genannten Aminosäuren aus dem Urin zurück ins Blut transportiert (Henthorn et al. 2000). Verglichen mit den anderen Aminosäuren besitzt das Cystin eine sehr schlechte Wasserlöslichkeit. Es kommt zur Bildung von Kristallen, also Nieren- oder Blasensteinen, die die Harnwege blockieren können. Trotz chirurgischer Entfernung bilden sich meist bereits innerhalb eines Jahres erneut Cystinsteine.

Die Erkrankung ist in der Rasse der Neufundländer am besten untersucht (Henthorn et al. 2000), konnte aber in über 60 anderen Rassen (Osborne et al. 1999) nachgewiesen werden. Je nach Cystinurie Typ ist das durchschnittliche Alter beim ersten Auftreten der Blasensteine unterschiedlich.

Symptome: Durch den genetischen Defekt kommt es zu häufigen wiederkehrenden Blasenentzündungen (Cystitis), vermehrtes Vorkommen von roten Blutkörperchen im Urin (Hämaturie) und einem verstärkten schmerzhaften Harndrang bei Absetzen von nur geringen Mengen Urin (Strangurie). Die Bildung von Steinen in der Harnblase, im Harnleiter oder den Nieren können zu einer teilweisen oder vollständigen Harnblockade führen. Die Typ I-Form wie sie bei den Neufundländern, Landseern und den Labrador Retrievern zu finden ist, zeigt eine sehr frühe Entwicklung, bereits mit 4 bis 6 Monaten (Bovee et al. 1974, Casal et al. 1995, Ling et al. 1998). Bei anderen Formen der Cystinurie liegt das Durchschnittsalter deutlich höher, nämlich bei 4 und 5 Jahren, in

Einzelfällen bereits bei eineinhalb Jahren (Ling et al. 1998). Auch die Cystinausscheidung ist reduziert verglichen zur Typ I-Form und Unterschiede sind zwischen den Geschlechtern zu finden, was die Steinbildung betrifft. Die Steinhäufigkeit ist bei Rüden größer, was auf die unterschiedliche Anatomie der Harnröhre zurückzuführen ist (Bovee et al. 1974, Casal et al. 1995, Ling et al. 1998).

Genetische Ursache: Der ursächliche genetische Defekt für die Cystinurie ist im Gen *SLC3A1* auf dem Chromosom 10 zu finden (Henthorn et al. 2000). Die Veränderung kommt durch einen Basenaustausch zu Stande, indem an einer definierten Position im Gen ein Cytosin durch ein Guanin ersetzt wurde. Aufgrund dieses Austausches kann das Transportprotein, welches Cytosin aus dem Harn in die Blutbahn transportiert, nicht mehr funktionierend hergestellt werden.

Vererbung: Die Cystinurie wird autosomal rezessiv vererbt (Casal et al. 1995). Betroffene Neufundländer und Landseer besitzen zwei veränderte Genkopien und sind somit homozygot für die Mutation. Das bedeutet, dass sowohl die mütterliche, als auch die väterliche Kopie des *SLC3A1*-Gens die genetische Veränderung aufweisen müssen damit es zu einem Ausbruch der Erkrankung kommt.

Zuchtrelevanz: Bei autosomal rezessiven Erbgängen sind Anlageträger zwar 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 erkrankte (affected) Nachkommen. Dies bedeutet aber nicht, dass Anlageträger generell aus der Zucht ausgeschlossen werden müssen. Vielmehr muss sichergestellt sein, dass der Zuchtpartner CYS-frei (clear) ist.

Mittels genetischem Test, welcher basierend auf den angeführten 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 ermöglicht dem Züchter eine genaue Planung zukünftiger Verpaarungen.

Genotypen: Nachfolgende Genotypen können für die Cystinurie gegeben sein:

N / N
CYU-frei (clear)
Der Hund besitzt 2 normale Gene und kann keine Cystinurie entwickeln bzw. kein krankes *SLC3A1*-Gen an seine Nachkommen weitergeben.

N / CYU
CYU-Anlageträger (carrier)
Der Hund besitzt 1 normales Gen und 1 verändertes *SLC3A*-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.

CYU / CYU
CYU-Merkmalsträger (affected)
Der Hund besitzt 2 veränderte *SLC3A1*-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 per Mail bzw. auf Wunsch per Post zugesendet.

Literatur: Bovee, K. C., Thier, S. O., Rea, C., and Segal, S. (1974) Renal clearance of amino acids in canine cystinuria. *Metabolism: clinical and experimental* 23, 51-58
Casal, M. L., Giger, U., Bovee, K. C., and Patterson, D. F. (1995) Inheritance of cystinuria and renal defect in Newfoundlands.

Journal American Veterinary Medical Association 207, 1585-1589

Ling, G. V., Franti, C. E., Ruby, A. L., Johnson, D. L., and Thurmond, M. (1998) Urolithiasis in dogs. I: Mineral prevalence and interrelations of mineral composition, age, and sex. American journal of veterinary research 59, 624-629

Osborne, C. A., Sanderson, S. L., Lulich, J. P., Bartges, J. W., Ulrich, L. K., Koehler, L. A., Bird, K. A., and Swanson, L. L. (1999) Canine cystine urolithiasis. Cause, detection, treatment, and prevention. The Veterinary clinics of North America. Small animal practice 29, 193-211, xiii

Henthorn, P. S., Liu, J., Gidalevich, T., Fang, J., Casal, M. L., Patterson, D. F., and Giger, U. (2000) Canine cystinuria: polymorphism in the canine SCL3A1 gene and identification of a nonsense mutation in cystinuric Newfoundland dogs. Human genetics 107, 295-303