

DEB - Dystrophische Epidermolysis Bullosa

Englisch: Dystrophic epidermolysis bullosa
Recessive dystrophic epidermolysis bullosa

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

Abkürzung: DEB

Synonyme: Rezessive dystrophische Epidermolysis bullosa

Rassen: Golden Retriever

Erbgang: autosomal rezessiv

Betroffenes Gen: *COL7A1 - Kollagen-Typ-VII alpha 1*

Mutation: Basenaustausch G > A (Punktmutation)

Beschreibung: Die dystrophische Epidermolysis bullosa - DEB - ist bisher bei den Hunderassen Akita Inu (Nagata et al. 1995) und Golden Retriever (Palazzi et al. 2000) beschrieben worden. Der ursächliche genetische Defekt ist bisher nur in der Golden Retrievern identifiziert worden.

Die dystrophische Epidermolysis bullosa ist eine angeborene Hautkrankheit, bei der es zu Spaltbildungen zwischen Lederhaut (Dermis) und Oberhaut (Epidermis) unterhalb der Basalmembran (Lamina densa) mit Entzündungen kommt. Neben einer generalisierten Neigung zur Blasenbildung zeigen sich vor allem am vorderen Rumpf (ventrales Abdomen) kleine weiße Zysten (Milien, Hautgrieß, Grießkörner) und Hautrötungen.

Die DEB wird durch eine Mutation im *COL7A1*-Gen verursacht. Kollagen-Typ-VII Komplexe lagern sich zu sogenannten Ankerfibrillen zusammen, die zur Anheftung der hornbildenden Zellen (Keratinocyten) beitragen. Dies Keratinocyten machen in etwa 90 % der Zellen in der oberen Hautschicht (Epidermis) aus. Untersuchungen an betroffene Golden Retriever zeigen eine veränderte Verteilung sowie einen Mangel an Ankerfibrillen (Palazzi et al. 2000, Magnol et al. 2005) in den Keratinocyten (Baldeschi et al. 2003). Dies wiederum führt zu einer Ablösung der oberen Hautschicht von der darunter liegenden Schicht.

Symptome: Erste Anzeichen, wie punktförmige Blutergüsse unter der Zunge und im harten Gaumen, die sich zu großen, mehrfach an verschiedenen Stellen auftretenden (multifokalen) Geschwüren und blutgefüllten Blasen entwickeln, treten bereits zum Zeitpunkt der Geburt auf. Erste klinische Anzeichen betreffen die Schleimhäute des oberen Verdauungstraktes einschließlich der Speiseröhre und der Lippen. Die übrige Haut ist hingegen weniger schwerwiegend geschädigt. Mit zunehmendem Alter gehen die aktive Blasenbildung sowie Hautgrieß und Läsionen zurück, während jedoch die Erosionen in der Mundhöhle und der Speiseröhre bestehen bleiben, welche zu Schwierigkeiten bei der Futtermittelaufnahme und in der Folge zu Wachstums- und Gewichtsrückstand führen. Die Funktion des Mageneingangs ist durch fibröse Narbenbildungen schwer gestört, sodass die betroffenen Hunde an einem ständigen Rückfluss (Reflux) leiden. Des Weiteren ist ein Ausfallen der Krallen zu

beobachten. (Palazzi et al. 2000, Magnol et al. 2005).

Genetische Ursache: Grund für die genetisch bedingte dystrophische Epidermolysis bullosa - DEB - ist eine Mutation im *Col7A1*-Gen auf dem Hundechromosom 20. Durch den Austausch der Base Guanin gegen ein Adenin an einer bestimmten und für das Gen wichtigen Position, der sogenannten konservierten Position, kann das *Col7A1*-Protein nicht mehr korrekt und voll funktionsfähig hergestellt werden. Die Produktion (Expression) des *Col7A1*-Proteins durch die Mutation selbst ist nicht beeinträchtigt und ist in ausreichender Menge vorhanden.

Vererbung: Die genetisch bedingte dystrophische Epidermolysis bullosa - DEB - beim Hund wird autosomal rezessiv vererbt (Palazzi et al. 2000). 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 *Col7A1*-Gens die genetische Veränderung aufweisen müssen. Männliche und weibliche Tiere können gleichermaßen von der Erkrankung betroffen sein. Anlageträger (carrier), also Tiere die nur eine veränderte Kopie besitzen, werden mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht von der Erkrankung betroffen sein. Durch die genetische Testung von Hunden auf Veränderungen im *Col7A1*-Gen kann festgestellt werden, ob ein Hund frei (free), Anlageträger (carrier) oder Merkmalsträger (affected) von der DEB ist.

Zuchtrelevanz: Bei autosomal rezessiven Erbgängen sind Anlageträger in der Regel selbst nicht erkrankt, können aber den Gendefekt mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % an die 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 DEB-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 Erkenntnissen 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 dystrophische Epidermolysis bullosa - DEB - gegeben sein:

N / N
DEB-frei (clear)
Der Hund besitzt 2 normale Gene und kann keine DEB entwickeln bzw. kein krankes *Col7A1*-Gen an seine Nachkommen weitergeben

N / DEB
DEB-Anlageträger (carrier)
Der Hund besitzt 1 normales Gen und 1 verändertes *Col7A1*-Gen (heterozygot). Die Veränderung wird mit hoher Wahrscheinlichkeit keinen Einfluss auf die Gesundheit haben. Das veränderte Gen wird mit 50%iger Wahrscheinlichkeit an die Nachkommen weitergegeben

DEB / DEB
DEB-Merkmalsträger (affected)
Der Hund besitzt 2 veränderte *Col7A1*- Gene (homozygot) 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: Nagata, M., Shimizu, H., Masunaga, T., Nishikawa, T., Nanko, H., Kariya, K., Washizu, T. und Ishida, T. (1995): Dystrophic form of inherited epidermolysis bullosa in a dog (Akita Inu). *Br J Dermatol* 133 (6) 1000-3.
Palazzi, X., Marchal, T., Chabanne, L., Spadafora, A., Magnol, J.P. und Meneguzzi, G. (2000): Inherited dystrophic epidermolysis

bullosa in inbred dogs: A spontaneous animal model for somatic gene therapy. *J Invest Dermatol* 115 (1) 135-7.
Magnol, J.P., Pin, D., Palazzi, X., Lacour, J.P., Gache, Y. und Meneguzzi, G. (2005): [Characterization of a canine model of dystrophic bullous epidermolysis (DBE). Development of a gene therapy protocol]. *Bull Acad Natl Med* 189 (1) 107-19; discussion 119-21.