

Labrador retriever

Voor de labrador retriever werden 6 DNA testen beschikbaar in het publiek domein uitgevoerd. Het betreft centronucleaire myopathie (CNM), exercise-induced collapse (EIC), hemofilie B (H-B) vermeld in het projectvoorstel werd niet uitgevoerd omdat met de enige beschreven methode (Southern blotting) geen onderscheid te maken is tussen Wt/Wt en Wt/- en werd vervangen door hyperuricosuria (HUU; urolithiasis), myotubulaire myopathie (X-linked) (XLMTM), narcolepsie (NA), en progressieve rod-cone degeneratie (PRCD). Voor elk van de aandoeningen wordt vermeld hoeveel dieren (n) werden getest.

Genotypering van de mutatie ([GenBank:NC_006591.3] nt 55268184 ic) in *DNMI* die aanleiding geeft tot EIC (Patterson et al., 2008), de mutatie ([GenBank:NC_006594.3] nt 22620881: G/A) in *HCRT2* die aanleiding geeft tot NA (Lin et al., 1999) en de (TGC>TAC) mutatie in het 2de codon van het *PRCD* gen die aanleiding geeft tot PRCD (Zangerl et al., 2006) gebeurde via PCR-RFLP (restrictie fragment polymorfisme). Genotypering van de c.616G>T mutatie in *SLC2A9* die aanleiding geeft tot HUU (Bannasch et al., 2008) en de mutatie ([GenBank:NC_006621.3] nt 118885117: C/A) in *MTMI* die aanleiding geeft tot XLMTM (Beggs et al., 2010) gebeurde via een TaqMan assay. Genotypering van de 249-bp insertie vanaf positie ([GenBank:NC_006584.3] nt 19371989) in *PTPLA* die aanleiding geeft tot CNM (Pelé et al., 2005) gebeurde via PCR gevolgd door gelelektroforese.

Samenvattende tabel resultaten labrador retriever. *Wt = wild type of het normale allel. Mut = het mutante, ziekteverwekkende allel. Wt/Mut dieren zijn heterozygote dragers. Voor recessieve aandoeningen zijn ze zelf niet aangetast, maar ze geven de mutatie door aan 50% van hun nakomelingen.*

Frequentie %	CNM	EIC	HUU	(XL)MTM*	NA	PRCD
Wt/Wt	98,6	72,0	100,0	100,0	100,0	76,9
Wt/Mut	1,4	22,4	0,0	0,0	0,0	19,4
Mut/Mut	0,0	5,6	0,0	0,0	0,0	3,7
Wt	99,3	83,2	100,0	100,0	100,0	86,6
Mut	0,7	16,8	0,0	0,0	0,0	13,4

*(XL)MTM is een X-chromosoom gebonden aandoening. Mannelijke dieren zijn hemizygoot Wt/- of Mut/-

Centronucleaire myopathie (CNM) is een autosomaal recessieve spieraandoening die wordt veroorzaakt door een mutatie in het *PTPLA* gen (Pelé et al., 2005).

In onze studie werden 2 dragers aangetroffen op 143 geteste dieren, wat neerkomt op een frequentie van het mutant allel van 0,7%. Dit staat in schril contrast met de resultaten gevonden door Maurer en medewerkers (2012). Zij analyseerden meer dan 7000 labradors afkomstig uit 13 verschillende landen. Ze stelden een hoge frequentie van het mutant allel

vast in het VK (20,3%), de VS (17,7%) en Canada (13%). De frequentie in wat ze aanduiden als continentaal Europa bedraagt eveneens 20,3%. Het is niet duidelijk welke landen hierin vervat zitten noch hoeveel dieren uit elk land afkomstig zijn. Ook kloppen de opgegeven cijfers in de tekst niet met wat ze weergeven in hun tabel 3 en figuur 3. Er lijken geen dieren uit België opgenomen te zijn in deze studie. Hoe dan ook is de aangetroffen frequentie van het mutant allel veel hoger dan wat wij in onze studie vonden en werd in het VK eerder een gelijkaardig hoog percentage aangetroffen (Owczarek-Lipska et al., 2011).

Maurer en medewerkers (2012) konden ook aantonen dat verschillende aangetaste dieren in Duitsland en Frankrijk afstammen van enkele kampioenen uit het VK en dat de mutatie wellicht daar zijn oorsprong heeft en zich nadien over de ganse wereld heeft verspreid. Er werd ook een frequentiebepaling uitgevoerd in Italië en deze auteurs verkregen een resultaat dat meer in lijn ligt met onze bevindingen, namelijk 0,47% (Gentilini et al., 2011).

De sterke regionale verschillen zijn waarschijnlijk terug te voeren tot het (veelvuldig) gebruik van dieren met een oorsprong in lijnen van het VK. Hoewel de frequentie van CNM in België momenteel laag lijkt is de oorsprong van de dieren in het geschetste verband zeker een aandachtspunt.

Exercise-induced collapse (EIC) is een autosomaal recessief overervende neuromusculaire aandoening die wordt veroorzaakt door een mutatie in het *DNMI* (dynamine) gen. Voor het overige normale dieren krijgen tijdens zware inspanning spierproblemen doordat de communicatie met de zenuwen uitvalt (Patterson et al., 2008).

In onze studie werden 8 aangetaste (5,6%) en 32 dragers (22,4%) aangetroffen op een totaal van 143 getypeerde labrador retrievers of een frequentie van de mutatie van 16,8%.

In de studie van Broeckx en medewerkers (2013) werden 19 homozygoot mutante dieren (29%) en 16 (25%) dragers aangetroffen op een totaal van 65 geteste dieren. Dit komt neer op een frequentie van het mutant allel van 42%. Het opvallend hoge percentage aangetaste dieren (29%) in deze studie in vergelijking met onze resultaten (5,6%) en twee onafhankelijke studies in de VS (3% en 9,9%, zie hieronder) en het feit dat er een sterke afwijking van het Hardy-Weinberg evenwicht was, wijst op een bias in de sampling in deze studie. Een mogelijke verklaring voor deze bias kan zijn dat de stalen oorspronkelijk werden verzameld voor een studie naar heupdysplasie en dat daardoor vooral dieren geselecteerd op conformatie/show werden opgenomen in de testpopulatie. Zoals hieronder is aangegeven werd bij een studie in de VS een hogere frequentie van EIC vastgesteld bij labradors geselecteerd op conformatie/show dan bij labradors gehouden voor andere doeleinden.

In een studie op 400 dieren in de VS werd de frequentie van EIC aangetaste dieren vastgesteld op 3% en het aantal dragers van de mutatie op 37% (Patterson et al., 2008).

In een onafhankelijke studie in de VS werd het aantal aangetaste dieren bepaald op 9,9% en het aantal dragers op 37,2% (Minor et al., 2011). Deze auteurs deelden de geteste labradors ook op volgens “functie” in vier groepen: conformatie/show, pet, jacht en service. De hoogste frequentie aangetaste dieren werd gevonden in de groep conformatie (13,6%) en de laagste in de groep service (1,8%). De groepen jacht en pet zaten daar tussenin met respectievelijk 4,8% en 2,9%. Wat betreft het aantal dragers waren de groepen conformatie en jacht ongeveer

gelijk (37,9% en 38%) en ook hier was de groep service het laagst (17,9%). Het aantal dragers in de groep pet was ongeveer 28%.

Hyperuricosuria (HUU; urolithiasis) is een autosomaal recessieve aandoening van de urinewegen die wordt veroorzaakt door een mutatie in het *SLC2A9* gen (Bannasch et al., 2008). Bij een uitgebreide screening van meer dan 3000 honden behorend tot 127 verschillende rassen werd de mutatie, naast de dalmatiër waar alle dieren homozygoot mutant zijn, aangetroffen in 10 rassen waaronder de Duitse herder en labrador retriever (Karmi et al., 2010). Deze auteurs schatten de frequentie van het mutante allel bij de labrador retriever op 0,26% (1 drager op 384 geteste dieren).

In onze studie werd het mutant allel niet aangetroffen bij 143 geteste dieren. We kunnen dus aannemen dat de frequentie van het mutant allel heel laag is in de labrador retriever in België.

Myotubulaire myopathie (XLMTM; myotubulaire myopathie 1) is een X chromosoom gebonden recessieve aandoening die bijgevolg meer wordt aangetroffen bij mannelijke dan vrouwelijke dieren. De spieraandoening wordt veroorzaakt door een mutatie in het *MTM1* gene coderend voor het myotubularine spiereiwit (Beggs et al., 2010).

De oorzakelijke mutatie werd in onze studie niet aangetroffen (n = 143). Er zijn in de wetenschappelijke literatuur geen frequentiegegevens beschikbaar over de MTM1 mutatie in andere landen.

Narcolepsie (NA) is een autosomaal recessief overervende slaapstoornis die wordt veroorzaakt door een mutatie in het *HCRTR2* gen (Lin et al., 1999).

De oorzakelijke mutatie werd in onze studie niet aangetroffen (n = 143). Er zijn in de wetenschappelijke literatuur geen frequentiegegevens beschikbaar over de NA mutatie in andere landen.

Progressieve rod-cone degeneratie (PRCD) is een autosomaal recessieve oogaandoening die bij de labrador retriever wordt veroorzaakt door een mutatie in het *PRCD* gen (Zangerl et al., 2006).

In onze studie werden 5 aangetaste (mut/mut) en 26 dragers (wt/mut) aangetroffen op een totaal van 134 geteste dieren. Dit komt overeen met een frequentie van het mutante PRCD allel van 13,4%. Deze relatief hoge frequentie is wellicht mede te verklaren door het feit dat PRCD een late onset aandoening is. De symptomen zetten zich pas op latere leeftijd door waardoor er dikwijls reeds met de dieren werd gefokt voor de aandoening tot uiting komt. Er zijn in de wetenschappelijke literatuur geen frequentiegegevens beschikbaar over de PRCD mutatie bij labrador retrievers in andere landen.

Fokadvies

De geteste mutaties verantwoordelijk voor HUU, NA en XLMTM werden niet aangetroffen in onze studie. Het routinematig opnemen van deze DNA-testen in fokprogramma's heeft dan ook weinig zin.

Vanwege de hoge frequentie van zowel de EIC mutatie (16,8%) als de PRCD mutatie (13,4%) is het aan te raden om beide DNA-testen op te nemen bij het opstellen van fokschema's om de frequentie geleidelijk aan te doen dalen. De hoge frequentie betekent ook dat best dragers en eventueel ook homozygoten niet systematisch uit de fok geweerd worden om de genetische diversiteit niet in het gedrang te brengen. Genotypering in combinatie met een weloverwogen partnerkeuze is de aangewezen manier om de frequentie geleidelijk aan terug te dringen. We willen hierbij ook nog opmerken dat labrador retrievers die werden geselecteerd op conformatie blijkbaar een hoger risico lopen op EIC (cfr Minor et al., 2011).

Hoewel de frequentie van de CNM mutatie laag is (0,7%) in de Belgische populatie van labrador retrievers, is enige behoedzaamheid hier aangewezen. Deze lage frequentie staat immers in schril contrast met de hoge frequentie opgemerkt in meerdere andere landen en vooral in het VK (>20%). We raden dan ook aan om de CNM DNA-test te laten uitvoeren in combinatie met die voor EIC en PRCD, zeker wanneer dieren vanuit het buitenland of uit lijnen met connecties in het VK worden betrokken bij de fok.