

FORSCHUNGSPROJEKT: gPRA



Gabriele Dekomien (Juni 2006)

RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM
Humangenetik
Prof. Dr. med. Jörg Thomas Epplen
Universitätsstraße 150, 44780 Bochum

Inhalt

-  **gPRA, Hintergründe und Diagnose**
-  **Aktuelles zum gPRA-Projekt**
-  **Unterstützung des Forschungsprojekts**
-  **Kontaktinformation**
-  **Links**
-  **Abkürzungen**
-  **Literatur**
-  **Tabellen**
-  **Abbildungen**



gPRA, Hintergründe und Diagnose

Verbreitung

Generalisierte progressive Retina Atrophie (gPRA) ist eine vererbte Augenerkrankung bei Hunden. Dieses kontinuierlich fortschreitende Augenleiden führt im Endstadium immer zur Blindheit. Anfang des 20ten Jahrhunderts wurde die Erkrankung erstmals in Europa bei den Gordon Settern beschrieben und ist heute in vielen Hunderassen für die Züchter ein großes Problem. gPRA ist eine Erkrankung der Netzhaut (Retina). Dieses Gewebe befindet sich auf der Innenseite des hinteren Augapfels und enthält die Sehsinneszellen (Stäbchen und Zapfen; Abbildung 1 + 2). Diese sog. Photorezeptorzellen absorbieren das durch die Augenlinse gebündelte Licht und verwandeln es durch eine Reihe von chemischen Reaktionen in elektrische Nervensignale. Die Signale der verschiedenen Nervenzellen der Retina werden dann über den Sehnerv zum Gehirn weitergeleitet und dort zu einem wahrnehmbaren Bild verarbeitet. Die Stäbchen sind spezialisiert auf die Signalaufnahme im Dämmerlicht. Die Zapfen dagegen sind zuständig für die Verarbeitung des Tageslichts und für das Farbsehen. Bei der gPRA gehen gewöhnlich zuerst die Stäbchen zugrunde und im späteren Stadium der Erkrankung auch die Zapfen. Beim Menschen gibt es ein der gPRA gleichartiges Erkrankungsbild, die sog. Retinitis Pigmentosa (RP).

Krankheitssymptome

In allen Hunderassen werden die gleichen Krankheitsmerkmale beobachtet. Im Anfang der Erkrankung ist bei betroffenen Hunden Nachtblindheit und der Verlust der Anpassung des Sehvermögens an das Dämmerlicht erkennbar. Nach und nach zeigen sich Seheinschränkungen auch bei Tageslicht. Dies ist bei den Hunden am unsicheren Verhalten in der normalen Umwelt erkennbar. Zur gleichen Zeit kommt es zur Erweiterung der Pupillen, verursacht durch eine verstärkte Lichtreflexion der reduzierten Retina im Innern der Augen. Oft verändert sich zusätzlich die Augenlinse, sie trübt ein und wird undurchsichtig. Es entsteht somit ein Katarakt.

Krankheitsbeginn

Es gibt verschiedene Formen der gPRA. Sie unterscheiden sich in den einzelnen Rassen durch den differierenden Krankheitsbeginn und durch die Progressionsrate (Krankheitsdauer von Krankheitsbeginn bis zur Blindheit). Hunderassen, bei denen ein früher Erkrankungsbeginn beobachtet wird, sind Collie, irischer Setter, norwegischer Elchhund und Zwergschnauzer. In diesen Hunderassen wird die Erkrankung durch veränderte oder gehemmte Entwicklung der Sehzellen in der Netzhaut verursacht. Ein späterer Krankheitsbeginn zeigt sich bei den Zwergpudeln, den englischen und amerikanischen Cocker Spaniern und den Labrador Retrievern. gPRA-Anlageträgern dieser Rassen sieht man in ihrer frühen Entwicklung die Erkrankung nicht an. Sie sind noch frei von Symptomen. Die Erkrankung entwickelt sich bei diesen Hunden erst nach der Fortpflanzungsreife.

Diagnose

Die Diagnose "gPRA" wird durch eine augenärztliche Untersuchung gestellt. Ein Tierarzt erweitert den Hunden mit Augentropfen die Pupillen und untersucht mit einem augenärztlichen Instrument, dem indirekten Ophthalmoskop, die Netzhaut. Bei verschiedenen Formen der gPRA findet der Tierarzt die folgenden ophthalmologischen Veränderungen:

- erhöhte Reflexion des Fundus (die Innenseite des Augenhintergrundes, der Netzhaut anliegend),
- verminderte Durchmesser und Verzweigungen der retinalen Blutgefäße,
- Schrumpfung des sichtbaren Bereichs des optischen Nervis (nervöse Verbindung der Netzhaut zum Gehirn)

Der Krankheitsbeginn ist spezifisch für die verschiedenen Rassen. Wenn ein Hund diese o.g. Veränderungen zeigt, ist dies ein sicheres Zeichen, dass er in absehbarer Zeit seine Sehkraft verlieren wird. Die Diagnose kann noch durch ein Elektroretinogramm (ERG) bestätigt werden. Hierbei werden die elektrischen Ströme gemessen, die von der Retina ausgehen, ähnlich dem Elektrokardiogramm (EKG) zur Untersuchung der Herzfunktion. Es bestehen zwei Unterschiede zum EKG:

- Das ERG kann nur die Antwort auf einen Lichtblitz aufzeichnen, zeigt also nur eine kurze Momentaufnahme der Nervensignale.
- Der Hund muss narkotisiert werden, um eine ganz genaue Aufzeichnung zu gewährleisten.

Bei allen an PRA erkrankten Hunden sind die Signale des ERGs stark verringert oder ausgelöscht. Das ERG kann für die frühe Diagnose oder spezifische PRA-Formen angewendet werden. So können PRA-Hunde schon erkannt werden, bevor klinische Merkmale offensichtlich sind. Wichtig für die genaue Auswertung und Interpretation der ERG-Muster ist die Kenntnis des Krankheitsbeginns und -verlaufs in den einzelnen Rassen, um die Veränderungen im ERG den spezifischen PRA-Dysfunktionen zuordnen zu können. Somit sollten mit den Untersuchungen nur Tierärzte betraut werden, die sich auf Augenkrankheiten bei Hunden spezialisiert haben, wie z.B. die Tierärzte des Dortmunder Kreises (DOK).

Genetik und Vererbung

Bis auf wenige Ausnahmen ist die gPRA in allen Hunderassen nach jetzigem Erkenntnisstand eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung. Das bedeutet, dass ein erkrankter Welpen eine defekte Gen-Kopie vom Vater und eine defekte Gen-Kopie von der Mutter erhalten haben muss, also beide Elternteile eines erkrankten Tieres eine defekte Gen-Kopie tragen oder selbst an gPRA erkrankt sind. Da erkrankte Hunde zwei defekte Gen-Kopien besitzen sind alle Nachkommen eines an gPRA erkrankten Hundes wiederum Träger einer defekten Gen-Kopie (Abbildung 3).

Den vier gPRA-Formen mit frühem Krankheitsbeginn, rcd1 in irischen Settern, rcd2 in Collis, rcd3 in Cardigan WelshCorgies, und erd in norwegischen Elchhunden, lassen sich Mutationen in unterschiedlichen Genen zuordnen. Die prcd PRA-Variante, die durch einen späten Krankheitsbeginn gekennzeichnet sind, tritt bei 12 Rassen (Amerikanischer & Englischer Cocker Spaniel, American Eskimo Dog, Australian Cattle Dog, Australian Stumpy Tail Cattle Dog, Chesapeake Bay Retriever, Entlebucher Sennenhunde, Labrador Retriever, Zwerg- & Toypoodel, Nova Scotia Duck Tolling Retriever und Portugisischer Wasser Hund) auf und es ist in allen Rassen das gleiche Gen mutiert.

Bei den Sibirischen Huskys und den Samoyede wird die PRA X-chromosomal vererbt. Somit erben männliche Nachkommen von an gPRA erkrankten Müttern auf jeden Fall ein defektes X-Chromosom. Da sie kein zweites X- sondern ein Y-Chromosom besitzen, welches den Defekt nicht ausgleichen kann, werden diese Nachkommen stets erkranken. Trägerinnen nur eines defekten X-Chromosoms geben den Gendefekt und somit die Erkrankung mit 50%tiger Wahrscheinlichkeit an die männlichen Nachkommen weiter. Weibliche Nachkommen an XPRA erkrankter Mütter und Väter sind als sichere XPRA-Träger anzusehen (Abbildung 4).

2002 wurde von Kijas *et al.* beim englischen Mastiff und Bullmastiff eine autosomal dominant vererbte PRA identifiziert, die durch eine Mutation im Rhodopsin verursacht ist. Das bedeutet, dass nur ein Elternteil erkrankt sein muss, um die Erkrankung an das Kind weiterzugeben.

In einigen Rassen, wie z.B. den Minischnauzern, Saarloos, Teckeln und Zwergpudeln, werden gPRA-Formen beobachtet, die durch Krankheitsverlauf und -beginn unterscheidbar sind. Außerdem zeigten Gentestuntersuchungen zur gPRA bei Minischnauzern und Zwergpudeln durch die Firma Optigen bei erkrankten Hunden negative Ergebnisse. Daher ist die Wahrscheinlichkeit groß, dass in diesen Rassen zwei verschiedene gPRA-verursachende Mutationen vorkommen.

Aktuelles zur gPRA-Forschung

Das gPRA-Forschungsprojekt beschäftigt sich mit der Suche nach Mutationen in Kandidatengen, die für den Ausbruch der Krankheit gPRA verantwortlich sind. Es gibt eine große Anzahl von Genen, die für Proteine codieren, die in den Funktionsablauf des Sehens eingebunden sind. Diese Proteine sind in verschiedenen Bereichen des Sehvorgangs unbedingt notwendig. Wenn eines dieser Proteine in der wichtigen Funktionsfolge defekt ist, führt es immer zu dem gleichen Krankheitsbild, der gPRA.

Hunderassen werden gewöhnlich durch wenige ausgesuchte Tiere gegründet, die die für die Rasse wichtigen Merkmale tragen. Durch ein oder wenige dieser Gründertiere wurden spezifische gPRA-verursachende Mutationen in die Hunderasse eingeführt. Durch Rassenbildung, also Kreuzung von verwandten Tieren, die die rassenspezifischen Merkmale tragen, verbreitete sich das defekte Gen in der Population (Rasse) und führte zum häufigen Auftreten von betroffenen Nachkommen mit zwei defekten Genkopien.

Hier am Institut für Humangenetik sollen anhand mehrerer Strategien Mutationen in Kandidatengen definiert werden, die jeweils für gPRA in verschiedenen Rassen verantwortlich sind. Die Auswahl der Kandidatengene erfolgt einerseits prioritär gemäß bekannter Mutationen bei den mannigfaltigen Formen der humanen Retinitis Pigmentosa. Bisher haben wir bei bis zu 33 Hunderassen (s. Tabelle 1) Mutationen in 26 Genen als Ursache der gPRA ausgeschlossen. Zusätzliche Kandidatengen-Bereiche für gPRA werden durch Kopplungsstudien in informativen Stammbäumen der verfügbaren Hundepopulation definiert. Für diese Untersuchung werden die entsprechenden DNAs mit Mikrosatelliten und anderen informativen Markern genomweit nach gPRA-gekoppelten Loci untersucht.

Wenn das für die Rasse spezifische gPRA-ursächliche Gen bekannt ist, kann ein molekulargenetischer Test entwickelt werden. Für die Zucht können somit gPRA-Anlageträger frühzeitig auf Genomebene erkannt werden. Der Gefahr, dass gesunde Mutations-Träger miteinander gekreuzt werden, kann somit begegnet werden. (Abbildung arErbgang). Mit Hilfe eines solchen genetischen Tests ist es also möglich, das Erkrankungsrisiko in der jeweiligen Rasse, für die das gPRA Gen bekannt ist, auf ein Minimum zu reduzieren. Für die Hunderassen Irischer Setter (Clements *et al.*, 1993), Cardigan Welsh Corgi (Petersen und Sargan, 1998), Minischnauzer (Zhang *et al.*, 1999) und Sloughi (Dekomien *et al.*, 2000) konnten inzwischen direkte DNA-Tests für die gPRA etabliert werden. Bei den Irischen Settern (*rcd1*) wurde eine Punktmutation im Codon 807 des *cGMP-PDEB*-Gens identifiziert. Diese Mutation führt zu einem Stopcodon, wodurch ein verkürztes, funktionsloses Genprodukt entsteht. Die gPRA-ursächliche Mutation bei den Cardigan Welsh Corgi wurde im *cGMP-PDE6A*-Gen nachgewiesen. Beim Sloughi

verursacht eine 8 bp-Insertionsmutation im *PDE6B*-Gen die gPRA, die hier im Institut für Humangenetik identifiziert wurde und wofür eine Diagnostik angeboten wird.

Für die procd PRA-Variante, die die Amerikanischer & Englischer Cocker Spaniels, American Eskimo Dogs, Australian Cattle Dogs, Australian Stumpy Tail Cattle Dogs, Chesapeake Bay Retriever, Entlebucher Sennenhunde, Labrador Retriever, Zwerg- & Toypoodel, Nova Scotia Duck Tolling Retriever und Portugisischer Wasser Hunde betrifft, wird seit Juni 2005 eine direkte Genomanalysen kommerziell angeboten (<http://www.optigen.com>). Das Gen und die eigentliche PRA-verursachende Mutation sind jedoch noch nicht veröffentlicht.

Eine Deletionsmutation im *RPE65*-Gen führt zur congenitalen stationären Nachtblindheit bei Briards. Diese Diagnose kann hier im Institut für Humangenetik auf molekularer Ebene bestätigt werden. Außerdem werden heterozygote Träger der Erkrankung erkannt.

Unterstützung des Forschungsprojekts

Das Forschungsprojekt kann nur mit der Unterstützung hilfsbereiter Hundehalter und Züchter durchgeführt werden, die bereit sind, Blut (oder Augen) ihrer (betroffenen) Hunde für die Mutationssuche in den Kandidatengenomen für gPRA zur Verfügung zu stellen. Aus der Tabelle 1 wird ersichtlich, dass oft nur die DNA weniger Tiere einer Rasse für die molekulargenetischen Untersuchungen eingesetzt werden kann. Deshalb sind wir sehr daran interessiert weitere Blutproben erkrankter und nicht erkrankter Hunde aller Rassen zu erhalten. Für die Kopplungsanalysen ist es wichtig, informative Stammbäume zu haben. Das bedeutet, dass wir neben den Blutproben erkrankter Tiere auch das ihrer Vollgeschwister, Eltern und wenn möglich der Großeltern benötigen.

Um die Erfolgsaussichten des gPRA-Forschungsprojekts zu erhöhen, benötigen wir dringend mindestens ein Auge von einem erst seit kurzem an gPRA erkrankten Hund und einem gesunden Hund. Es könnten dann Untersuchungsmethoden angewandt werden, die höchstwahrscheinlich schneller zu dem erwünschten Erfolg, nämlich Mutationen in PRA-Genen zu identifizieren, führen würden. Hunde, die an der PRA leiden müssen nicht eingeschläfert werden denn meist kommen diese Hunde und ihre Halter mit dem Augenleiden zurecht. Sollte jedoch ein Hund mit der Augenkrankheit gPRA im Anfangsstadium eingeschläfert werden müssen, wäre es für das Forschungsprojekt von großer Bedeutung, wenn uns die Augen zur Verfügung gestellt würden.

Informationen für das Versenden von Blutproben (und Augen)

Blutproben:

Pro Hund ca. 5-10 ml Blut abnehmen und in sog. EDTA-Röhrchen gut mischen (keine Heparin-Blutröhrchen), ungekühlt, zusammen mit dem Namen des Hundes, der Kopien seiner Ahnentafeln und Befundbogen der Augenuntersuchung umgehend an die unten angegebene Adresse schicken. Sollte eine längere Lagerung nicht zu vermeiden sein, Blut bei -20°C einfrieren, dann aber auf Trockeneis verschicken. Eingefrorenes Blut darf bis zur Weiterverarbeitung nicht auftauen.

Augen gestorbener, an gPRA erkrankter Hunde:

Je weniger weit fortgeschritten die Erkrankung, d.h., je funktionsfähiger die Retina noch ist, desto besser eignen sich die Augen für die beabsichtigten Untersuchungen. Es können nur Augen frisch verstorbener oder verunglückter Tiere verwendet werden. Das

entnommene Auge muss sofort aufgeschnitten und nach Entfernung des Glaskörpers in absolutem Äthanol fixiert werden. Das Auge mit dem Alkohol vollständig bedecken und in ein dicht zu verschließendes Kunststoffgefäß geben (ungekühlt). Bitte vermerken Sie den genauen Zeitpunkt (Datum und Uhrzeit) der Präparation des Auges auf dem Gefäß. Das Gefäß bitte gut gepolstert verpacken (z.B. mit Styroporflocken) und zusammen mit dem augenärztlichen Befund umgehend an unten angegebene Adresse schicken.

Kontaktinformation

Dr. Gabriele Dekomien
Telefon: +49 234/32-25764
E-Mail: gabriele.dekomien@rub.de

Adresse: Ruhr-Universität
Humangenetik
Gabriele Dekomien
Universitätsstraße 150
44780 Bochum

Fax: +49 234/32-14196

Links

- ⇒ Optigen (<http://www.optigen.com/>)
- ⇒ Gesellschaft für Diagnostik genetisch bedingter Augenerkrankungen bei Tieren e.V. (**DOK**) (<http://www.dok-vet.de/>)
- ⇒ The Canine Diversity Project (<http://www.canine-genetics.com/>)
- ⇒ The American Kennel Club (**AKC**) (<http://www.akc.org/>)
- ⇒ PRA Today von Gregory Acland und Gustavo Aguirre (<http://www.sheepdog.com/diseases/pramenu.html>)

Abkürzungen

bp = Basenpaar

cGMP-PDEB/A = cyclische Guanosinmonophosphat-Phosphodiesterase Beta/Alpha-Untereinheit

prcd = progressive rod cone dysplasia

rcd = rod cone dysplasia

RPE65 = retinales Pigmentepithel 65

RAPD = random amplified polymorphic DNA

Literatur

- Dekomien G., Klein W., Epplen J.T. (1998) Polymorphisms in the canine rod transducin gene and exclusion as cause for generalised progressive retinal atrophy (gPRA), *Journal of Experimental Animal Science* 39: 86-90.
- Klein W., Dekomien G., Holmes N., Epplen J.T. (1998) Evaluation of ROM1 as a candidate gene in generalised progressive retinal atrophy in dogs; *Animal Genetics* 29, 316-8.
- Dekomien G., Runte M., Godde R., Epplen J.T. (2000) Generalized progressive retinal atrophy of Sloughi dogs is due to an 8-bp insertion in exon 21 of the PDE6B gene. *Cytogenet Cell Genet.* 90:261-7.
- Runte M., Dekomien G., Epplen J.T. (2000) Evaluation of RDS/Peripherin and ROM1 as candidate genes in generalised progressive retinal atrophy and exclusion of digenic inheritance. *Anim Genet.* 31:223-7.
- Dekomien G., Epplen J.T. (2000) Exclusion of the PDE6A gene for generalised progressive retinal atrophy in 11 breeds of dog. *Anim Genet.* 31:135-9.
- Dekomien G, Epplen JT. (2002) The canine Phosphodiesterase gene: characterization of the exon-intron structure and exclusion as a candidate gene for generalized progressive retinal atrophy in 11 dog breeds. *Mol Vis* 8:138-142.
- Dekomien G, Epplen JT. (2002) Screening of the arrestin gene in dogs afflicted with generalized progressive retinal atrophy. *BMC Genet* 3:12.
- Dekomien G, Epplen JT. (2002) The canine Recoverin (RCV1) gene: a candidate gene for generalized progressive retinal atrophy. *Mol Vis* 8:436-441.
- Dekomien G., Epplen J.T. (2003) Analysis of PDE6D and PDE6G genes for gPRA mutation in dogs. *Genet. Sel. Evol.* 35:445-456.
- Lippmann T., Dekomien G., Pasternack S.M., Reinartz B.S., Santos E.J., Epplen J.T. (2005) Long- and short-haired Weimaraner dogs represent two populations of one breed. *Electrophoresis* 26(9):1668-72.
- Clements P.J.M., Petersen-Jones S.M., Sargan D.R. & Bhattacharya S. (1993) Confirmation of the rod cGMP phosphodiesterase β -subunit (PDEB) nonsense mutation in affected rcd-1 Irish setters in the UK and development of a diagnostic test; *Current Eye Research* 12, 861-6.
- Gu W., Acland G.M., Langston A.A., Ostrander E.A., Aguirre G.D., Ray K. (1998) Identification of a RAPD marker linked to progressive rod-cone degeneration in dogs; *Mammalian Genome* 9: 740-4.
- Kijas JW, Cideciyan AV, Aleman TS, Pianta MJ, Pearce-Kelling SE, Miller BJ, Jacobson SG, Aguirre GD, Acland GM. (2002) Naturally occurring rhodopsin mutation in the dog causes retinal dysfunction and degeneration mimicking human dominant retinitis pigmentosa. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 99(9):6328-33.
- Petersen-Jones S.M., Entz D.D., Sargan D.R. (1999) cGMP phosphodiesterase- α mutation causes progressive retinal atrophy in the Cardigan Welsh corgi dog; *Investigative Ophthalmology and Visual Science*; 40:1637-44.
- Zhang Q, Baldwin VJ, Acland GM, Parshall CJ, Haskel J, Aguirre GD, Ray K. (1999) Photoreceptor dysplasia (pd) in miniature schnauzer dogs: evaluation of candidate genes by molecular genetic analysis. *J Hered.* 90(1):57-61.

Tabellen

Tabelle 1: DNA-Proben von verschiedenen Hunderassen im gPRA-Projekt.

Rasse (Abkürzung)	Σ DNA-Proben	erkrankte Hunde
Afghanischer Windhund (AW)	7	1
Airedale-Terrier (AT)	12	4
Akita INU (Aki)	3	1
Amerikanischer Cocker Spaniel (ACS)	2	1
Australian Cattle dogs* (AC)	22	3
Berger des Pyrénées (BDP)	50	0
Berner Sennenhund (BS)	1	1
Bologneser (BO)	1	1
Chesapeake Bay Retriever* (CBR)	4	1
Colli* (Co)	4	2
Conton de Tulear (CdT)	8	4
Curly Coated Retriever (CCR)	1	1
Englischer Cocker Spaniel (ECS)	23	7
Entlebucher Sennenhund (ES)	60	26
Glen of Imaalterrier (GIT)	9	6
Golden Retriever (GR)	47	4
Irish Setter (IRS)	3	0
Jack Russel Terrier (JRT)	1	1
Kuvasz (Ku)	30	3
Kuvasz/Viszla (KV)	1	1
Labrador Retriever* (LR)	145	5
Löwchen (Lö)	21	5
Neufundländer (NF)	2	1
Polnischer Niederungshütehund (Pon)	1	1
Rottweiler (Ro)	1	1
Saarloos/Wolfshund (Sa)	160	10
Saluki (Sal)	5	1
Schapendoes (SD)	80	15
Schnauzer (MS/RS)	2	2
Scottish Terrier (ScT)	1	1
Sloughi (Sl)	245	5
Springer Spaniel (SP)	1	1
Teckel* (Te)	103	26
Tibet Mastiff* (TM)	2	0
Tibet Terrier* (TT)	96	2
Yorkshire Terrier* (YT)	2	0
Zwergpudel* (ZP)	77	50
Summe	1233	194

* DNA einzelner Hunde für Mutationsanalysen verbraucht

Stand: 25.11.2004

Abbildungen

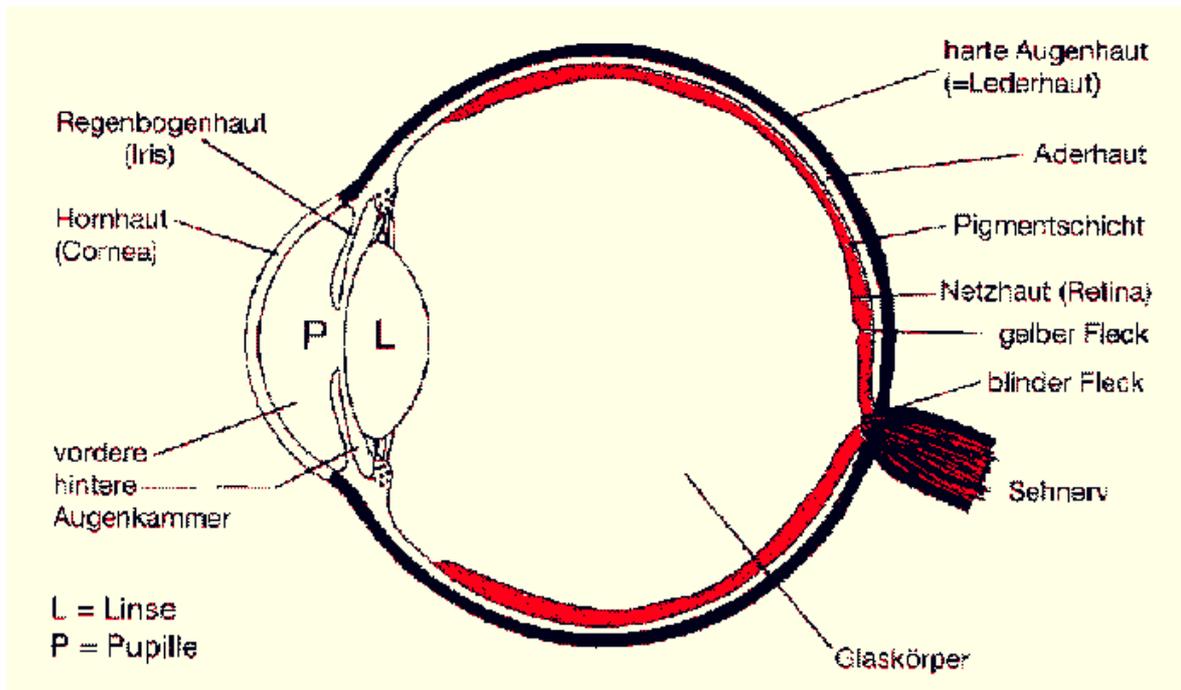


Abbildung 1: Querschnitt Auge

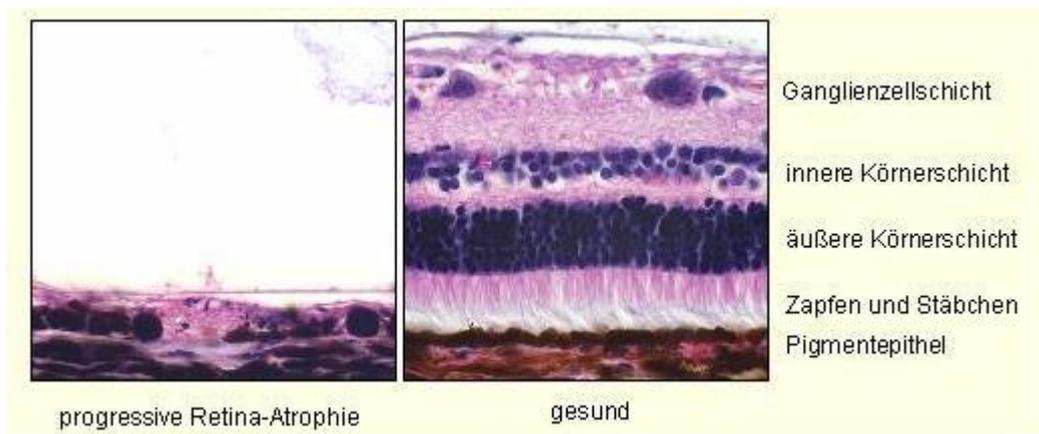
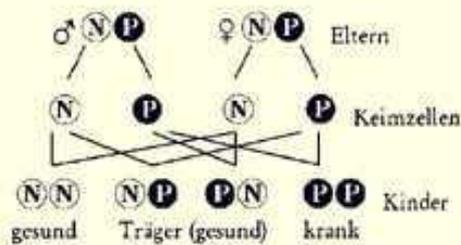


Abbildung 2: Retina des Hundes

(mit freundlicher Genehmigung von Frau Dr. Elisabeth Petrasch-Parwez)

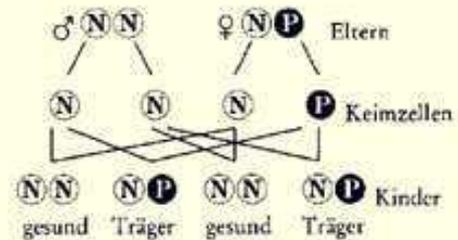
Vererbungsvarianten gPRA: autosomal rezessiver Erbgang

Eltern heterozygot,
gPRA-Träger, gesund



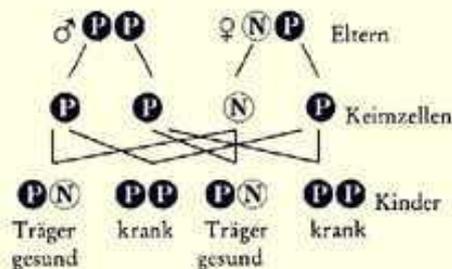
50% heterozygot, gPRA-Träger, gesund
25% homozygot, krank
25% homozygot, gesund

Vater homozygot, gesund
Mutter heterozygot, gPRA-Träger,
gesund



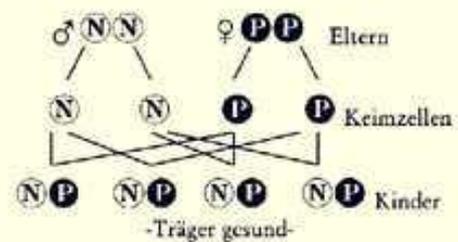
50% homozygot, gesund
50% heterozygot, gPRA-Träger, gesund

Vater homozygot, krank
Mutter heterozygot, gPRA-Träger,
gesund



50% heterozygot, gPRA-Träger
50% homozygot, krank

Vater homozygot, gesund
Mutter homozygot, erkrankt



100% heterozygot, gPRA-Träger

homozygot = zwei normal-Allele
+ zwei gPRA-ursächliche Allele

● = gPRA-ursächliches Allel

○ = normal-Allel

heterozygot = ein normal Allel
+ ein gPRA-ursächliches Allel

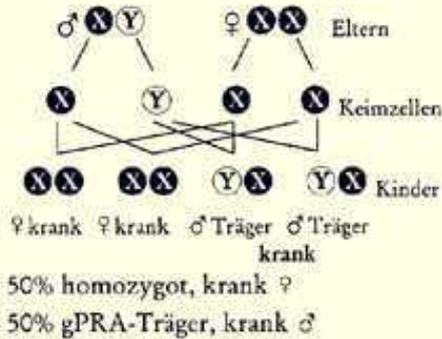
♂ = Vater

♀ = Mutter

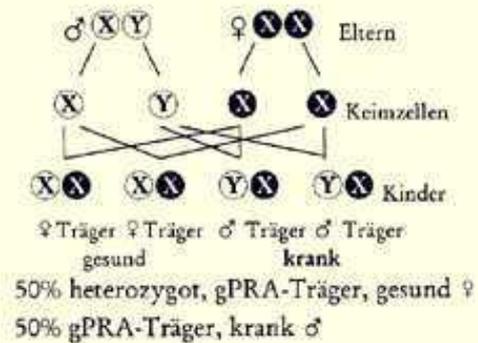
Abbildung 3: Autosomal rezessiver Erbgang

Vererbungsvarianten XPRA: X-chromosomal rezessiver Erbgang

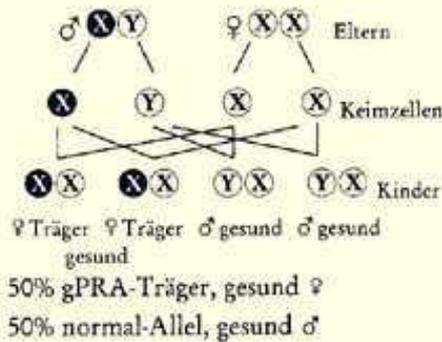
Vater gPRA-Träger, krank
Mutter, homozygot, krank



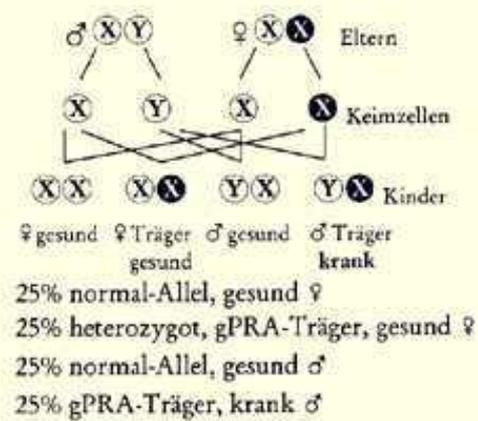
Vater gesund
Mutter homozygot, krank



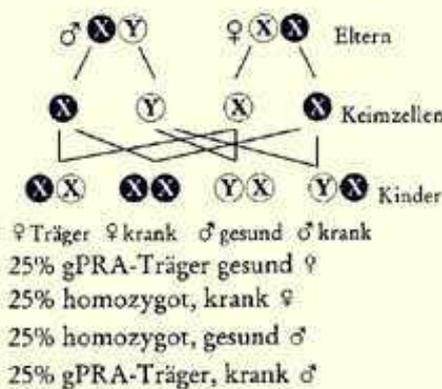
Vater, gPRA-Träger, krank
Mutter, homozygot, gesund



Vater gesund
Mutter, heterozygot, gPRA-Träger



Vater gPRA-Träger, krank
Mutter, gPRA-Träger, gesund



- X^{gPRA} = gPRA-ursächliches Allel, X-Chromosom
- X = normal-Allel, X-Chromosom
- Y = normal-Allel, Y-Chromosom
- ♂ = männlich
- ♀ = weiblich

Abbildung 3: X-chromosomal rezessiver Erbgang