

# Deutscher Windhundzucht- und Rennverband e.V.

Grenzen und Möglichkeiten von DNA-Analysen für die Hundezucht - am Beispiel MyDogDNA



# Was ist ein Gentest eigentlich?

Wikipedia:

"Als DNA-Analyse, auch DNA-Test, DNS-Analyse, DNS-Test, Genanalyse oder Gentest, werden molekularbiologische Verfahren bezeichnet, welche die DNA (deutsche Abkürzung DNS) untersuchen, um Rückschlüsse auf verschiedene genetische Aspekte des Individuums ziehen zu können."

### Was ist ein Gentest eigentlich?

#### Gentest ist nicht gleich Gentest – es gibt:

- DNA-Fingerprint als Abstammungsnachweis
- Gentests auf monogene Erbkrankheiten oder Defekte
- Gentests auf Pharmakogenetik (Medikamentenverträglichkeit)
- Gentests auf Körpermerkmale (Farbe, Felltyp, Größe…)
- Gentests auf DLA-Haplotypen
- Gentests zur Bestimmung des Heterozygotiegrads (genetische Diversität)
- Gentests zur Bestimmung der genetischen
   Verwandtschaftsverhältnisse innerhalb und außerhalb der Rasse

### Genomisches Screening

- Beim genomischen Screening werden nicht nur einzelne bekannte Mutationen oder Marker abgetestet, sondern das gesamte Genom (die gesamte DNA) des Probanden auf das Vorliegen bekannter Genvarianten untersucht
- Durch moderne Untersuchungstechnologie können große Probenzahlen gleichzeitig analysiert werden
  - → relativ kostengünstige Analyse (im Vergleich zu Einzeltests)
- Ein solcher Test kann also Aspekte alle vorgenannten "Tests" enthalten

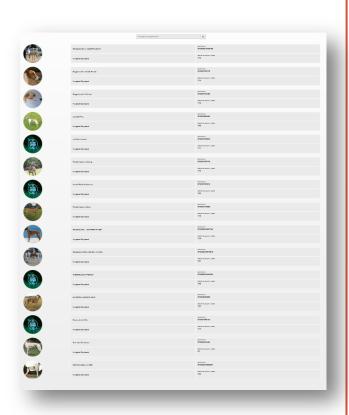
### Labors

- www.mydogdna.com
- www.feragen.at
- www.caninehealthcheck.com
- www.embarkvet.com
- www.optimal-selection.com
- www.wisdompanel.com
- www.vgl.ucdavis.edu

# "Deutsche" Whippets bei MyDogDNA

- Aktuell sind bei MyDogDNA-Profile von gut 450 Whippets hinterlegt, rund 250 sind "öffentlich"
- Davon stammen mehr als 100 von "deutschen Whippets" (Whippets aus deutscher Zucht und / oder mit deutschem Eigentümer)
- 54 der öffentlichen Profile stammen von DWZRV-Whippets, 31 von WCD-Whippets, der Rest aus dem Ausland (CZ, F, FI, IT, LIT, NL, PL, SUI, SWE, UK)
- Mehr als 78 % stammen von "Show-Whippets", gut 13 % von "Renn-Whippets", und gut 8 % von "Halb & Halbs"
- Übrigens: Rund 90 der weiteren Profile stammen aus der Schweiz

#### "Deutsche" Magyar Agárs bei MyDogDNA



- Aktuell sind bei MyDogDNA-Profile von rund 30 40
   Magyar Agárs hinterlegt, 15 sind "öffentlich"
- Davon stammen sieben von "deutschen Magyar Agárs" (Hunde aus deutscher Zucht und / oder mit deutschem Eigentümer)
- Parallel dazu wurden inzwischen mehr als 60 Magyar Agárs beim Labor der UC Davis University einem "Genetic Diversity Testing" unterzogen (Hunde stammen überwiegend aus Finnland)

# **DNA-Fingerprint**



# DNA-Fingerprint (ISAG 2006)

#### Was wird geprüft?

18 – 20 Marker, die bei unterschiedlichen Individuen eine unterschiedliche Länge aufweisen. Stammt ein Tier tatsächlich von seinen angenommenen Elterntieren ab, so müssen diese Marker jeweils entweder mit denen der Mutter oder denen des Vater übereinstimmen.

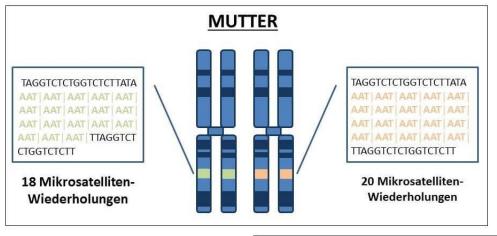
#### Was ist der Nutzen?

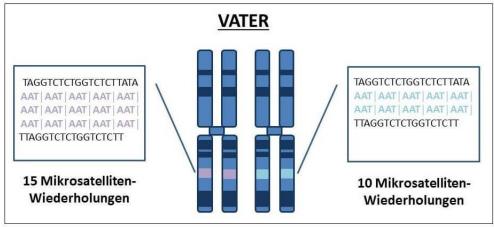
- Abstammungen können be- oder wiederlegt, Pedigrees verifiziert werden.
- Bei Doppelbelegungen ist eine eindeutige Zuordnung der Welpen zum jeweiligen Vater möglich.

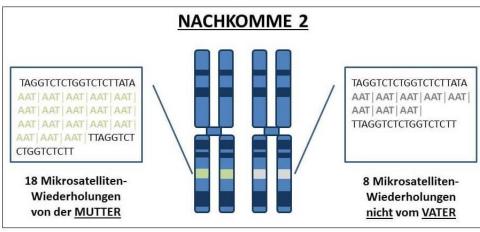
#### Was kann der Test nicht?

Auskunft über Erbinformationen des Individuums liefern.

# DNA-Fingerprint (ISAG 2006)







Quelle: feragen.at

### Krankheitsverursachende Mutationen



16.11.2019 Whippet-Meeting 2019 **12** 

### Gentests auf Erbkrankheiten oder Defekte

Was wird geprüft?

Das Vorhandensein / die Abwesenheit einer bekannten Mutation auf einem definierten Genort.

- Was ist der Nutzen?
  - Anlageträger und genetisch freie Tiere für eine monogene Erbkrankheit können identifiziert und strategisch in der Zucht eingesetzt werden.
- Was kann der Test nicht?
  - Auskunft über die Abstammung eines Tieres liefern.
  - Viele dieser Mutationen sind mehr oder weniger rassespezifisch. Die gleiche Krankheit kann bei verschiedenen Hunderassen vorkommen, es muss aber nicht immer die gleich Mutation zugrunde liegen. Deshalb muss ein solcher Gentest immer für die jeweilige Rasse validiert werden, um eine Aussagekraft zu haben.

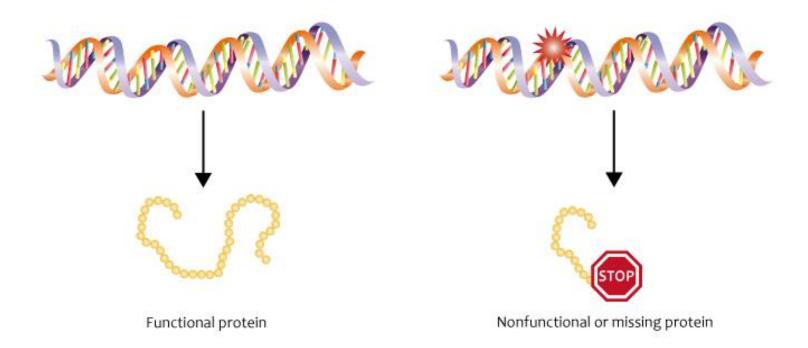
# Was sind Gene eigentlich?

Baupläne für Proteine (Eiweiße):

- Strukturproteine: Baustoffe
- Enzyme: Regulation des Stoffwechsels
- Hormone: Botenstoffe
- Neurotransmitter: Signalübertragung zwischen Nerven und Muskelzellen
- Immunglobuline: Abwehrfunktion
- Transportproteine
- Rezeptoren

16.11.2019 Whippet-Meeting 2019 **14** 

### Mutationen



Quelle: Genomics Education Programme

16.11.2019 Whippet-Meeting 2019 **15** 

### Mutationen

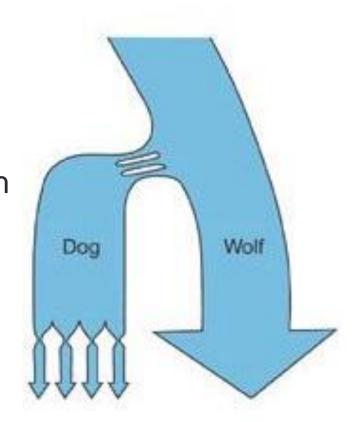
- Fehler bei der Zellkernteilung können (nicht müssen!) zu einer Änderung des "Bauplans" führen
- Passiert das in einer Körperzelle: keine Auswirkung auf die Nachkommen (somatische Mutation)
- Passiert das in einer Keimzelle: Weitergabe an Nachkommen (Keimbahnmutation)

- Mutation kann einen Vorteil (selten) oder einen Nachteil für die Nachkommen bedeuten
- In den meisten Fällen reicht eine "gesunde" Kopie eines Gens aus, um die Funktion aufrechtzuerhalten (rezessive Vererbung)
- Die Krankheit tritt nur auf, wenn beide Kopien des Gens den Defekt tragen
- Jedes Individuum trägt etliche Mutationen, einen "genetisch gesunden" Hund gibt es nicht!
- Daher ist auch das Zuchtziel des DWZRV "Zucht erbgesunder, sozialverträglicher, langlebiger, typvoller Rassehunde" realitätsfremd!

#### Unterscheidung zwischen

- rassespezifischen Mutationen (treten nur bei einer bestimmten Rasse oder deren Mischlingen auf)
- speziesspezifischen Mutationen (treten bei vielen Rassen und Mischlingen auf): entwicklungsgeschichtlich sehr alt, entstanden schon vor Aufspaltung in isolierte Rassen

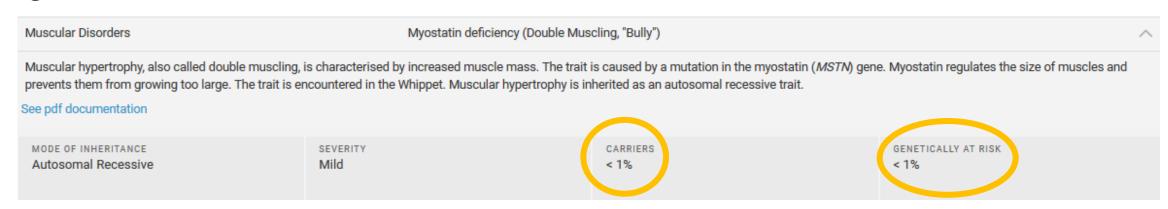
(Beispiel: SOD1-Mutation = Degenerative Myelopathie) in einzelnen Rassen unterschiedlich verbreitet



(nach Lindblad-Toh et al, 2005)

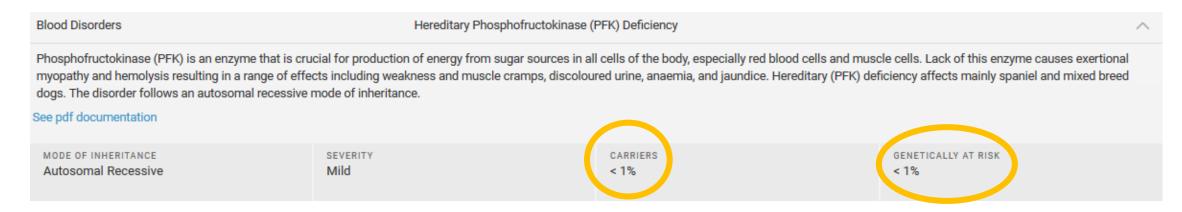
#### Rassespezifische Mutationen für den Whippet:

- Myostatin-Defizienz
- Aktuell 2 Hunde als Carrier erfasst
- Laboklin hat von 2012 bis heute 17 Trägertiere gefunden...und über 600 Tiere getestet.



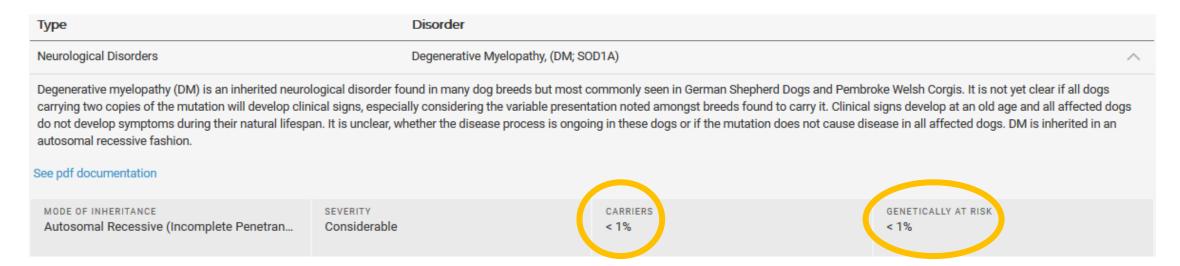
#### Rassespezifische Mutationen für den Whippet:

Phosphofructokinase-Defizienz (????)



#### Rassespezifische Mutationen für den Whippet:

Degenerative Myelopathie (????)



#### Rassespezifische Mutationen für den Whippet:

- (Faktor VII-Defizienz)
- Aktuell 7 Whippets als Carrier erfasst



#### Rassespezifische Mutationen für den Magyar Agár:

- Keine bekannt, PRA-Tests anderer Rassen sind nicht übertragbar
- Aktuell läuft eine Studie in Bern, um genetische Marker für Epilepsie beim Magyar Agár zu finden

### Spezifische Mutationen anderer Rassen

Ist es wirklich sinnvoll, darauf zu testen?

- Für den einzelnen Hund: wenig…
- Für die Rasse: manchmal können unerwartete Mutationen entdeckt werden, die für die Rasse bislang nicht bekannt waren

### Aktuelle Erkenntnisse



RESEARCH ARTICLE

Frequency and distribution of 152 genetic disease variants in over 100,000 mixed breed and purebred dogs

Jonas Donner<sup>1</sup>\*, Heidi Anderson<sup>1</sup>, Stephen Davison<sup>2</sup>, Angela M. Hughes<sup>3</sup>, Julia Bouirmane<sup>1</sup>, Johan Lindqvist<sup>1,4</sup>, Katherine M. Lytle<sup>3</sup>, Balasubramanian Ganesan<sup>3</sup>, Claudia Ottka<sup>1</sup>, Päivi Ruotanen<sup>1</sup>, Maria Kaukonen<sup>5,6,7</sup>, Oliver P. Forman<sup>2</sup>, Neale Fretwell<sup>3</sup>, Cynthia A. Cole<sup>3</sup>, Hannes Lohi<sup>1,5,6,7</sup>



- Genoscoper Laboratories, Helsinki, Finland, 2 Wisdom Health, Waltham-on-the-Wolds, Leicestershire,
   United Kingdom, 3 Wisdom Health, Vancouver, Washington, United States of America, 4 MediSapiens Ltd.,
   Helsinki, Finland, 5 Research Programs Unit—Molecular Neurology, University of Helsinki, Helsinki, Finland,
   Department of Veterinary Biosciences. University of Helsinki, Helsinki, Finland,
   Tolkhälsan Institute of
- 6 Department of Veterinary Biosciences, University of Helsinki, Helsinki, Finland, 7 Folkhälsan Institute of Genetics, Helsinki, Finland

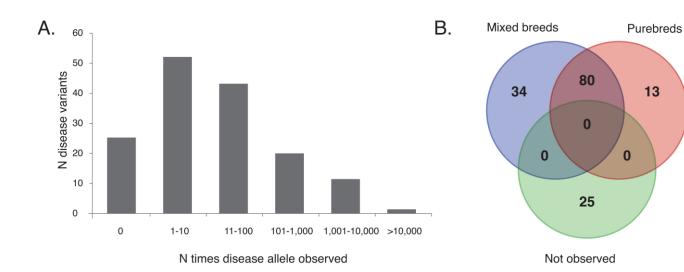
<sup>\*</sup> jonas.donner@genoscoper.com

#### Aktuelle Erkenntnisse

- "Big Data"-Analyse aller eingesendeten DNA-Proben (mydogdna- und Wisdom Panel)
- Proben von 83.000 Mischlingen und 18.000 Rassehunden (FCI/AKC/KC registriert, darunter 91 Whippets)
- Untersuchung auf das Vorliegen von 152 bekannten potentiell krankmachenden Mutationen (spezies- oder rassespezifisch)

16.11.2019 Whippet-Meeting 2019 **26** 

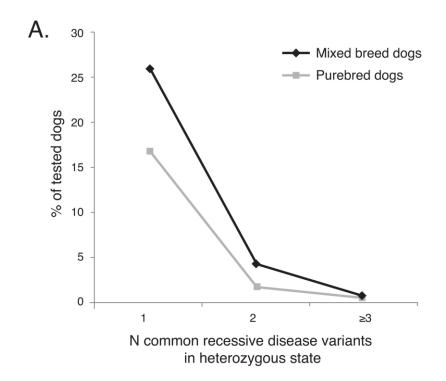
# Ergebnisse

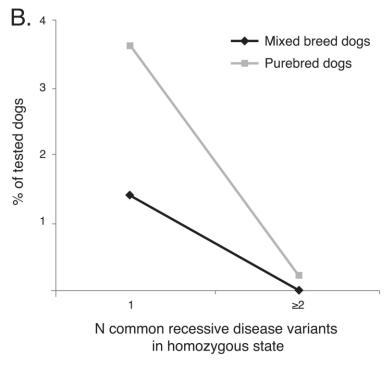


- 80 Mutationen wurden sowohl bei Mischlingen als auch bei Rassehunden gefunden
- 13 Mutationen nur bei Rassehunden
- 34 Mutationen nur bei Mischlingen
- 25 Mutationen konnten im Probenmaterial überhaupt nicht nachgewiesen werden

16.11.2019 Whippet-Meeting 2019 **27** 

# Ergebnisse





- Mischlinge waren 1,6
  mal häufiger als
  Rassehunde Carrier
  eines Defekts
- Rassehunde waren 2,7 mal häufiger homozygot für einen Defekt

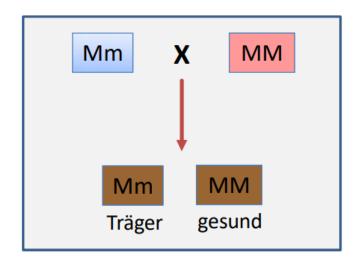
# Schlussfolgerung?

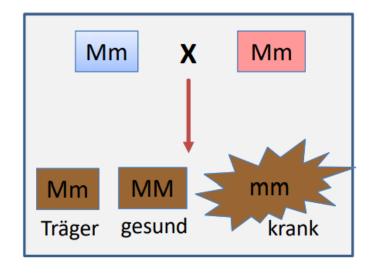
 Sind Mischlinge also "weniger gesund" als Rassehunde, weil bei ihnen häufiger Mutationen gefunden wurden?

#### **Irrtum!**

- Krank wird ein Hund dann, wenn die Mutation homozygot vorliegt die Wahrscheinlichkeit dafür ist durch die überwiegende Linienzucht bei Rassehunden deutlich höher.
- Nicht zu vergessen: es gibt nicht nur die 152 Mutationen, auf die in der Studie getestet wurde, sondern unendlich viel mehr, die bislang noch nicht identifiziert wurden...

### Rezessive Erbkrankheiten





Bei allen Nachkommen ist mindestens ein intaktes Gen vorhanden

→ keine gesundheitlichen Auswirkungen!

Erst wenn der Defekt reinerbig (=homozygot) vorliegt, tritt die Krankheit zutage 16.11.2019 Whippet-Meeting 2019 **30** 

# Einsatz von Anlageträgern in der Zucht

- Genotyp MM: reinerbig frei von einem definierten Defekt
  - → kann mit allen Genotypen angepaart werden, es können keine kranken Welpen fallen!
- Genotyp Mm: Anlageträger
  - → darf ausschließlich mit MM-Zuchtpartnern verpaart werden!
  - → unter dieser Voraussetzung k\u00f6nnen keine kranken Welpen fallen

### Einsatz von Anlageträgern in der Zucht

# Warum es nicht ratsam ist, alle Anlageträger sofort aus der Zucht zu nehmen:

- Massive Einschränkung des Genpools mit der Gefahr der Anreicherung neuer Defekte in der Population – insbesondere wenn auf mehrere Defekte gleichzeitig geachtet werden muss
- Carrier können viele andere, positive Eigenschaften haben, die sie auch an ihre Nachkommen vererben können – diese würden bei einem Zuchtausschluss ebenfalls verlorengehen
- Rezessive Erbkrankheiten sind nicht das einzige Problem, die wir in der Zucht zu berücksichtigen haben – aber inzwischen das am leichtesten in den Griff zu bekommende
- Langfristiges Ziel: schrittweises Zurückdrängen des Anteils von Carriern innerhalb der Population über mehrere Generationen

### Einsatz von Anlageträgern in der Zucht

#### Problem der Zucht mit Carriern:

- Soziale Stigmatisierung der Züchter ("Mit genetisch kranken Hunden zu züchten ist verantwortungslos")
- Aber: Rigoroses Aussortieren von Carriern führt zu einer weiteren Verkleinerung des Genpools!
- Damit wird nur die Folge bekämpft, die eigentliche Ursache aber wird weiter verschlimmert

# Pharmakogenetik



### Pharmakogenetik

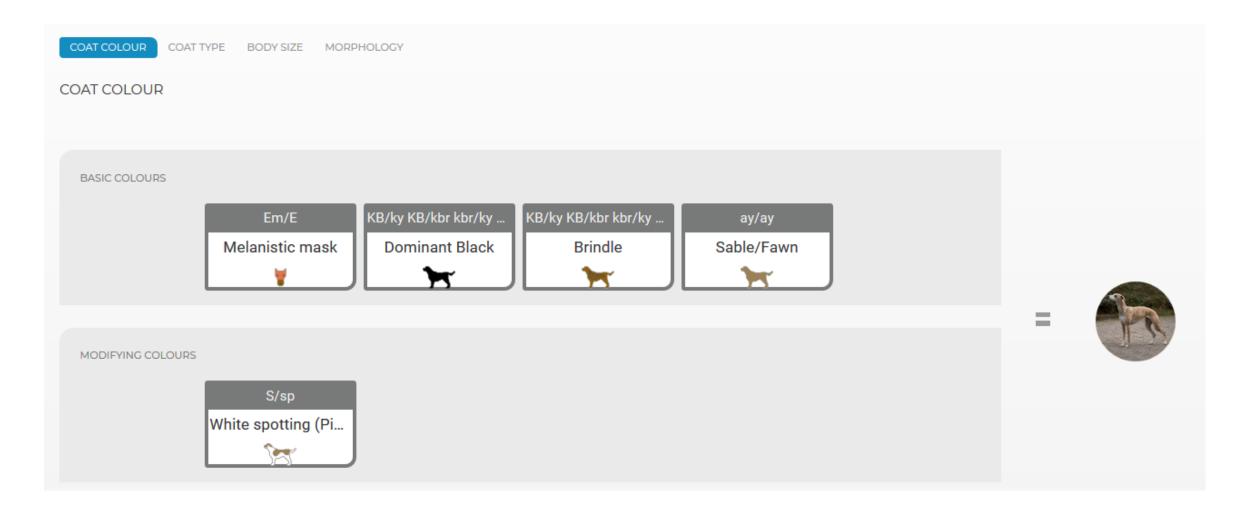
Mutationen können Resorption, Verteilung oder Stoffwechsel bestimmter Medikamente beeinflussen:

- MDR1-Defekt (multi drug resistance): Blut-Hirn-Schranke wird durchlässig
   (v.a. bei britischen Hütehunden und ihren Abkömmlingen Silken Windsprite!)
- Maligne Hyperthermie: Überempfindlichkeit gegenüber Inhalationsnarkose (bei vielen Rassen, dominant vererbt!) – z.B. Greyhound

# Körpermerkmale



### Farben



#### Gentests auf bestimmte Farben

#### Was wird geprüft?

Die Allele auf einem einzelnen oder mehreren Genorten, die für eine bestimmte Grundfarbe oder deren Verteilung zuständig sind.

#### Was ist der Nutzen?

- Es können Vorhersagen über die möglichen Farben / Muster von geplanten Würfen getroffen werden.
- Träger von potenziell risikoreichen Farbgenen (z.B. Merle-Zeichnung) können identifiziert und strategisch verpaart werden.

#### Was kann der Test nicht?

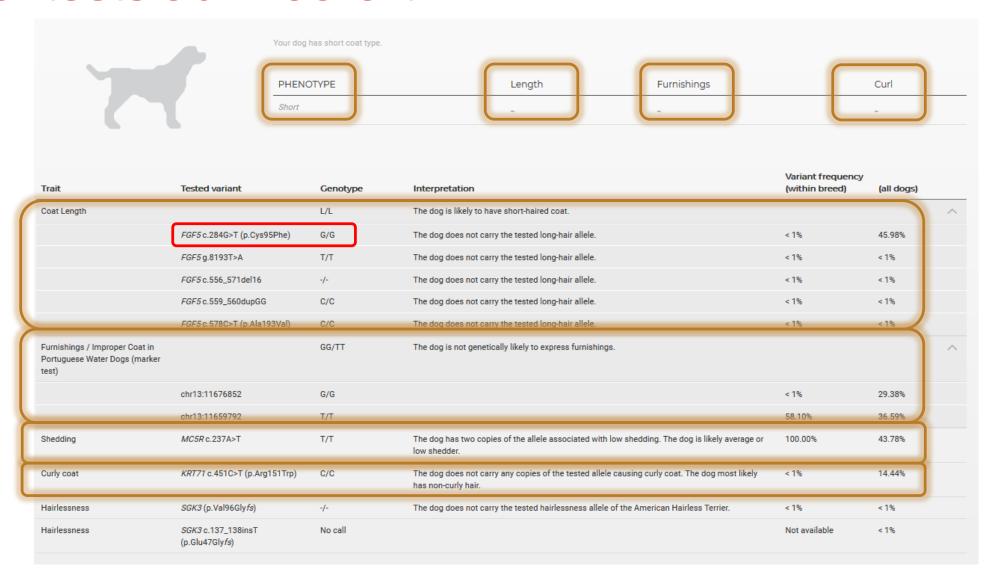
- Nicht für alle Farben / Zeichnungen sind die Allele eindeutig zu bestimmen.
- Einige dieser Allele sind mehr oder weniger rassespezifisch und funktionieren nicht bei allen Rassen gleichermaßen.

#### Gentests auf bestimmte Farben

| Trait  | Tested variant                     | Genotype  | Interpretation   |
|--|------------------------------------|---|--|
| Colour Locus E - Extensions  |                                    | E <sup>m</sup> /E   | The dog is likely to have a dark mask.   |
| Colour Locus B - Brown   |                                    | $B/B \mid\mid B/b^d \mid\mid b^d/b^d$   | The dog doesn't have any of the tested b alleles causing brown pigment.                    |
| Colour Locus K - Dominant Black                                      |                                    | $\begin{array}{l} K^{B}/k^{y}     \; K^{B}/k^{br}     \; k^{br}/k^{y} \\    \; k^{br}/k^{br} \end{array}$ | The dog is genetically dominant black or brindle.  |
| Colour Locus A - Agouti  |                                    | a <sup>y</sup> /a <sup>y</sup>  | The dog is genetically sable.  |
| Colour Locus S - Piebald or extreme white spotting                   |                                    | S/s <sup>p</sup>  | The dog is likely to have solid coat colour or few white spots in its coat.                |
| Colour Locus H - Harlequin   |                                    | h/h   | The dog doesn't have harlequin pattern.  |
| Colour Locus D - Dilution (marker test available for limited breeds) |                                    | D/d   | The dog is likely to be non-dilute. The dog carries dilute coat colour.                    |
| Colour Locus C - Albinism  | Albinism (c <sup>aL</sup> -allele) | C/C   | The dog does not carry the tested mutation for albinism.                                   |
| Colour Locus D - Dilution (d <sup>2</sup> allele)                    | Dilution (d <sup>2</sup> allele)   | No call   |  |
| Colour Locus M - Merle   | Merle (M allele)                   | m/m   | The dog is genetically non-merle and does not carry a $\mathit{S/LV}$ gene SINE insertion. |
| Saddle Tan Pattern   | Saddle Tan (RALY gene dupl.)       | -/-   | The dog may have saddle tan pattern if it has also tan point genotype at the A locus       |



#### Gentests auf Haarart



# Gentests auf morphologische Eigenschaften

#### MORPHOLOGY



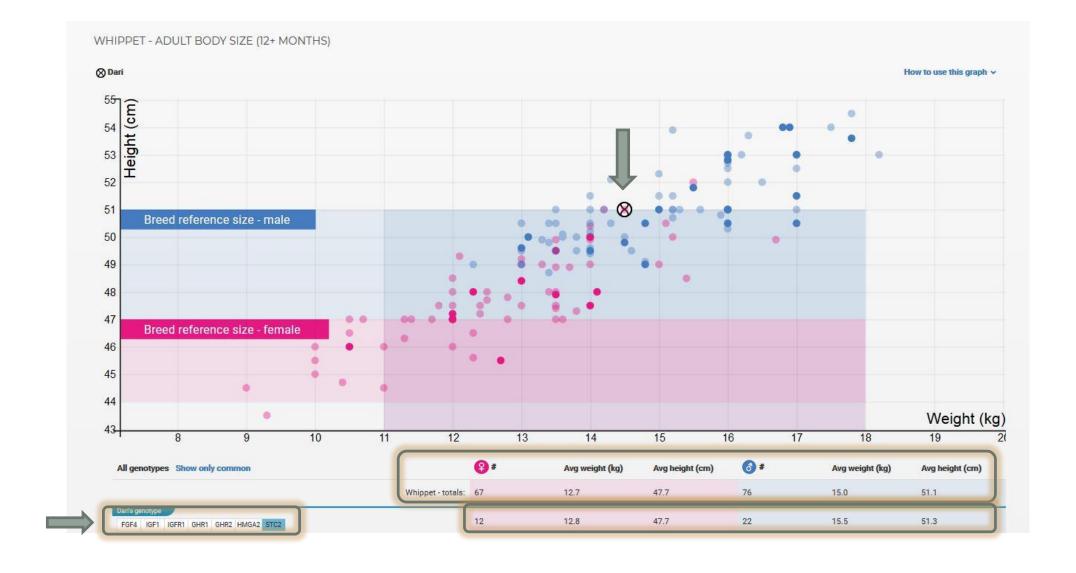
| BMP3 c.1344C>A<br>(p.Phe448Leu)<br>EPAS1 (p.Gly305Ser) | C/C<br>G/G                           | The dog does not carry the tested allele typically associated with shortened head (brachycephaly). The dog is more likely to have an elongated head (dolichocephaly).  The dog does not carry the tested variant associated with adaptation to high altitudes. | < 1%   | 12.60%   |
|--|--------------------------------------|--|--|--|
| EPAS1 (p.Gly305Ser)                                    | G/G                                  |  | < 1%   | < 1%   |
|  |                                      |  |  |  |
| LIMBR1 DC-1  | G/G                                  | The dog does not carry the tested allele associated with hind dewclaws in Asian breeds. The dog is not likely to have hind dewclaws.   | < 1%   | < 1%   |
| LIMBR1 DC-2  | G/G                                  | The dog does not carry the tested allele associated with hind dewclaws in western breeds. The dog is likely not to have hind dewclaws.   | < 1%   | 9.28%  |
| Tc.189C>G (p.lle63Met)                                 | C/C                                  | The dog does not carry the tested bobtail-causing genetic variant. The dog is most likely long-tailed.   | < 1%   | < 1%   |
| chr10:11072007   | T/T                                  | The dog does not carry an allele typically associated with floppy ears.  The dog is more likely to have pricked than floppy ears.  | < 1%   | 38.25%   |
| 7  | IMBR1 DC-2<br>Cc.189C>G (p.Ile63Met) | IMBR1 DC-2 G/G  Cc.189C>G (p.lle63Met) C/C   | in Asian breeds. The dog is not likely to have hind dewclaws.  IMBR1 DC-2 G/G The dog does not carry the tested allele associated with hind dewclaws in western breeds. The dog is likely not to have hind dewclaws.  Tc.189C>G (p.lle63Met) C/C The dog does not carry the tested bobtail-causing genetic variant. The dog is most likely long-tailed.  The dog does not carry an allele typically associated with floppy ears. | in Asian breeds. The dog is not likely to have hind dewclaws.  IMBR1 DC-2 G/G The dog does not carry the tested allele associated with hind dewclaws in western breeds. The dog is likely not to have hind dewclaws.  Tc.189C>G (p.lle63Met) C/C The dog does not carry the tested bobtail-causing genetic variant. The dog is most likely long-tailed.  The dog does not carry an allele typically associated with floppy ears. |

Variant

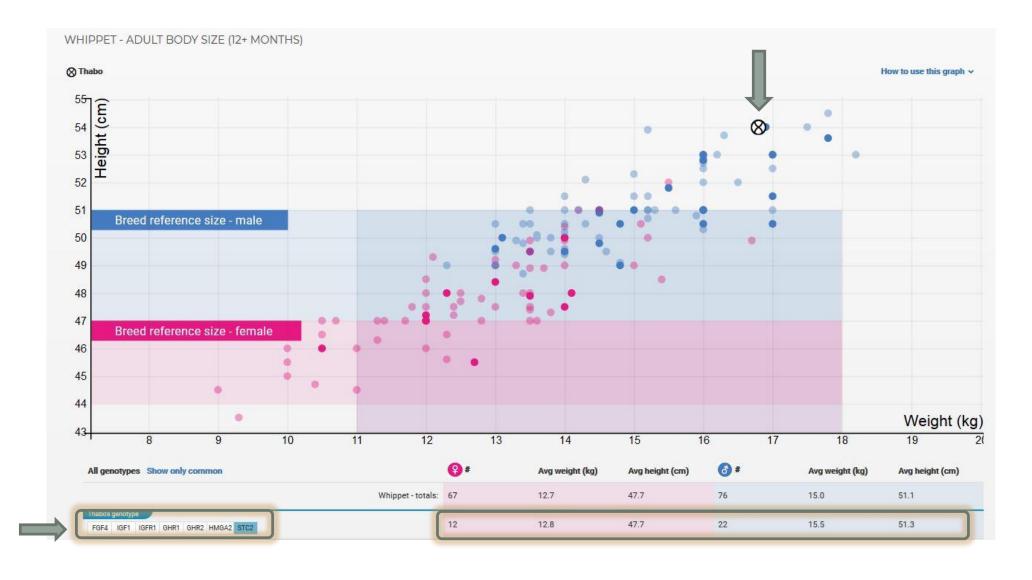
#### Größe

- Größe ist ein komplexes Merkmal, das von vielen Genen und auch von Umwelteinflüssen beeinflusst wird
- Bei MyDogDNA werden 7 bekannte Genorte mit Einfluss auf die Größe getestet. Dabei wird angegeben ob das "ancestral allele" (Wolf) oder das "derived allele" (Variante aufgetreten bei der Entwicklung der Hundezucht) vorliegt – homozygot oder heterozygot
- "ancestral" steht für "eher größer", "derived" für "eher kleiner"
- Eine Mutation *FGF4* ist für Whippets irrelevant, sie steht für Kurzbeinigkeit (Chondrodysplasie)

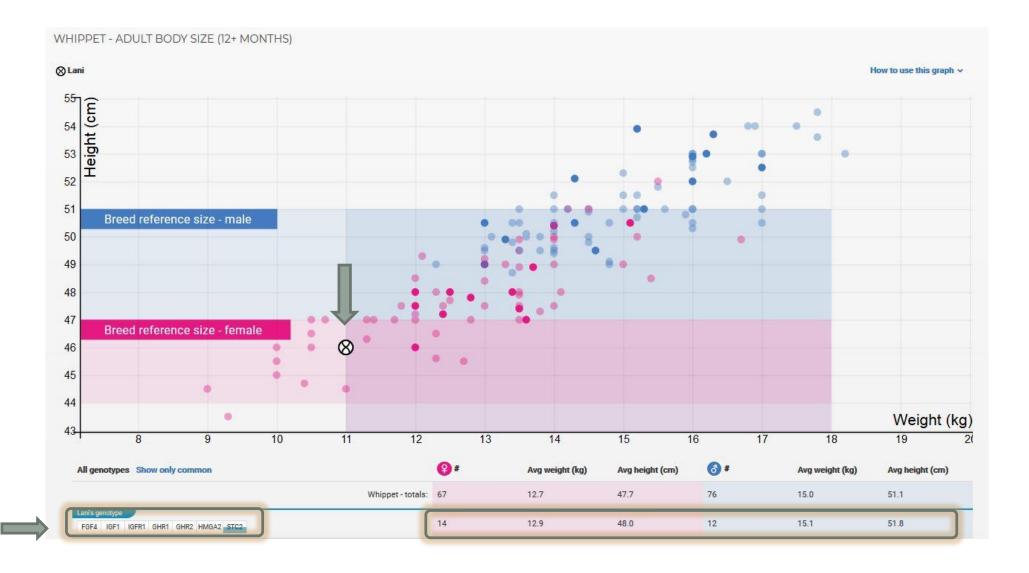
### Größe Rüde I



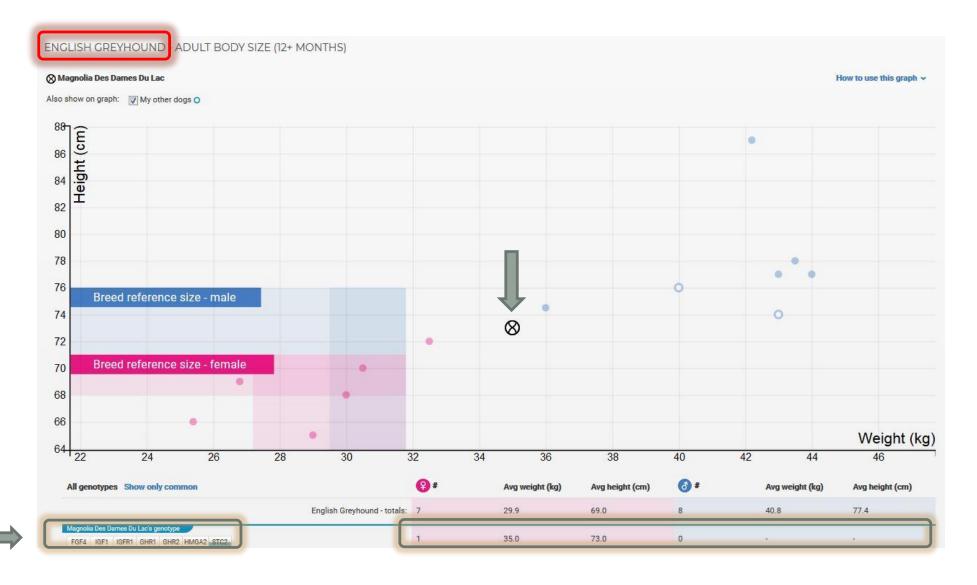
### Größe Rüde II



### Größe Hündin I



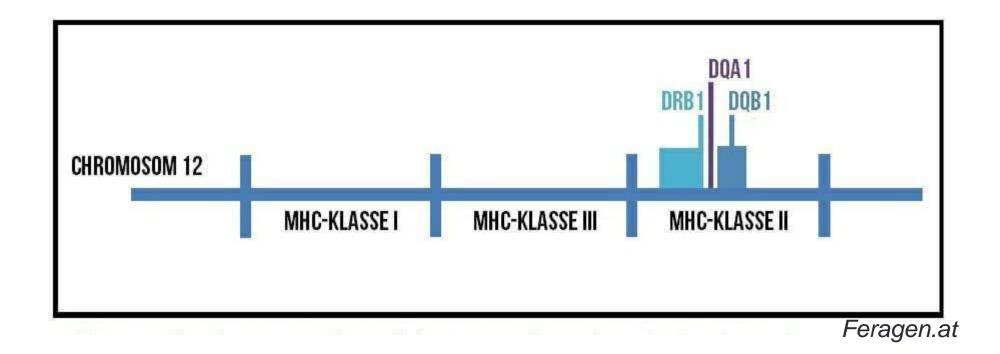
#### Größe Hündin II



#### Größe - Fazit

- Größen-/ Gewichtsangaben bei den einzelnen Hunden beruhen auf Besitzerangaben (→ Nachprüfbarkeit?)
- Zahl der erfassten Hunde reicht bei weitem noch nicht aus, um statistisch belastbare Aussagen über die Korrelation bestimmter Genotypen zu bestimmten Größen zu machen
- Bislang unbekannte/nicht getestete Genorte haben gegebenenfalls einen viel größeren Einfluss auf das Merkmal
- Der Gentest auf diese 6 (7) Allele ist vollkommen ungeeignet, um Voraussagen über die Schulterhöhe zukünftiger Welpen zu machen!

# Gentests auf DLA-Haplotypen



### **DLA-Haplotypen**

- DLA-Komplex: Gruppe von Genen, die für den Bereich der Immunabwehr zuständig sind (Unterscheidung von körpereigenem zu körperfremden Eiweiß)
- Möglichst große Vielfalt ist für die Funktion wichtig
- Bestimmte Haplotypen korrelieren mit Autoimmunerkrankungen und der Neigung zu Allergien
- Feragen-Studie Labrador Retriever: <u>www.feragen.at</u>
  - auffallende Haplotypen-Unterschiede zwischen Show- und Arbeitslinie
  - 75% der homozygoten Tiere stammen aus Showlinie
  - Assoziation bestimmter Haplotypen mit Futtermittelallergien

### **DLA-Haplotypen**

- DLA-Komplex umfasst sehr polymorphe Genorte, die häufig "en bloc" vererbt werden
- Mehr als 170 Haplotypen sind beim Hund bekannt
- Vielfalt bei einzelnen Rassen extrem reduziert, häufig nur im ein- bis zweistelligen Bereich
- Bei etlichen Rassen Assoziationen zu Autoimmunerkrankungen nachgewiesen
  - Diabetes
  - Morbus Addison
  - Sebadenitis
  - AIHA (Autoimmunhämolytische Anämie)
  - Immunmediiertes Rheuma
  - SLO (Symmetrische Lupoide Onychodystrophie)
  - Schilddrüsenunterfunktion
  - SRMA (Steril-eitrige Meningitis-Arteriitis)

#### DLA-Haplotypen beim Whippet

Table 6.6. Common class II DLA<sup>a</sup> haplotypes found in the domestic dog.

| DRB1*<br>allele <sup>b</sup> | DQA1*<br>allele <sup>b</sup> | DQB1*<br>allele <sup>b</sup> | No. of haplotypes<br>(10253) | Haplotype<br>frequency (%) | No. of breeds | Breeds with high<br>frequency (>40%)<br>of this haplotype                 |
|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------|---------------|---|
| 001:01                       | 001:01                       | 002:01                       | 1770                         | 8.65                       | 92            | 10 breeds   |
| 002:01                       | 009:01                       | 001:01                       | 818                          | 4.00                       | 73            | Shetland<br>Sheepdog,<br>Border<br>Terrier                                |
| 004:01                       | 002:01                       | 015:01                       | 571                          | 2.79                       | 21            | Boxer   |
| 006:01                       | 004:01                       | 013:03                       | 548                          | 2.68                       | 20            | Dobermann   |
| 006:01                       | 005:01:1                     | 007:01                       | 2067                         | 10.10                      | 104           | + 5 other<br>breeds; also<br>found in grey<br>wolf                        |
| 006:01                       | 005:01:1                     | 020:01                       | 417                          | 2.04                       | 23            |   |
| 009:01                       | 001:01                       | 008:01:1                     | 775                          | 3.79                       | 84            | Miniature<br>Schnauzer + 3<br>other breeds;<br>also found in<br>grey wolf |
| 011:01                       | 002:01                       | 013:02                       | 389                          | 1.90                       | 28            | German<br>Shepherd<br>Dog   |
| 012:01                       | 001:01                       | 002:01<br>013:03             | 235                          | 1.15                       | 17            | 7200  |
| 012:01                       | 004:01                       | 017:01                       | 1373                         | 6.71                       | 49            | Hovawart  |
| 012:01                       | 004:01                       | 013:03                       | 297                          | 1.45                       | 12            |   |
| 013:01                       | 001:01                       | 002:01                       | 564                          | 2.76                       | 52            |   |
| 015:01                       | 006:01                       | 019:01<br>054:02             | 262                          | 1.28                       | 4             | Samoyed   |
| 015:01                       | 006:01                       | 003:01                       | 750                          | 3.66                       | 57            | Clumber<br>Spaniel,<br>Norwegian<br>Elkhound                              |
| 015:01                       | 006:01                       | 020:02                       | 342                          | 1.67                       | 50            | Weimaraner  |
| 015:01                       | 006:01                       | 023:01                       | 1173                         | 5.73                       | 82            | Poodle,<br>Bichon<br>Frise + 3<br>other breeds                            |
| 015:02                       | 006:01                       | 023:01                       | 1065                         | 5.20                       | 78            | Norwich Terrier,<br>Bulldog   |
| 018:01                       | 001:01                       | 002:01                       | 238                          | 1.16                       | 20            | Bearded Collie  |
| 018:01                       | 001:01                       | 008:02                       | 640                          | 3.13                       | 40            | Whippet,<br>Greyhound,  |

### Gentests auf DLA-Haplotypen

- Was wird geprüft?
   DLA-Allele auf den 3 Genorten DRB1, DQA1, DQB1
- Was ist der Nutzen?
  - Identifikation des DLA-Haplotyps eines Zuchthundes
  - Die Ergebnisse von Zuchtpartnern k\u00f6nnen abgeglichen und Wurfplanungen in Hinblick auf m\u00f6glichst unterschiedliche Genkombinationen vorgeschlagen werden (insbesondere Abkl\u00e4rung ob man bestimmte enge Verpaarungen evtl. doch "wagen" kann) – wichtig z.B. bei Allergien / Autoimmunerkrankungen in der Linie
  - In Zukunft: evtl. Abklärung von Risiko-Haplotypen (rassespezifisch)

# Gentests auf genetische Diversität



### Gentests auf genetische Diversität

#### Was wird geprüft?

Zwischen 33 und 170000 (!) Marker, anhand derer abgelesen wird, wie hoch der Grad an doppelten (homozygoten) und unterschiedlichen (heterozygoten) "Ausführungen" an den jeweiligen Genorten ist.

#### Was ist der Nutzen?

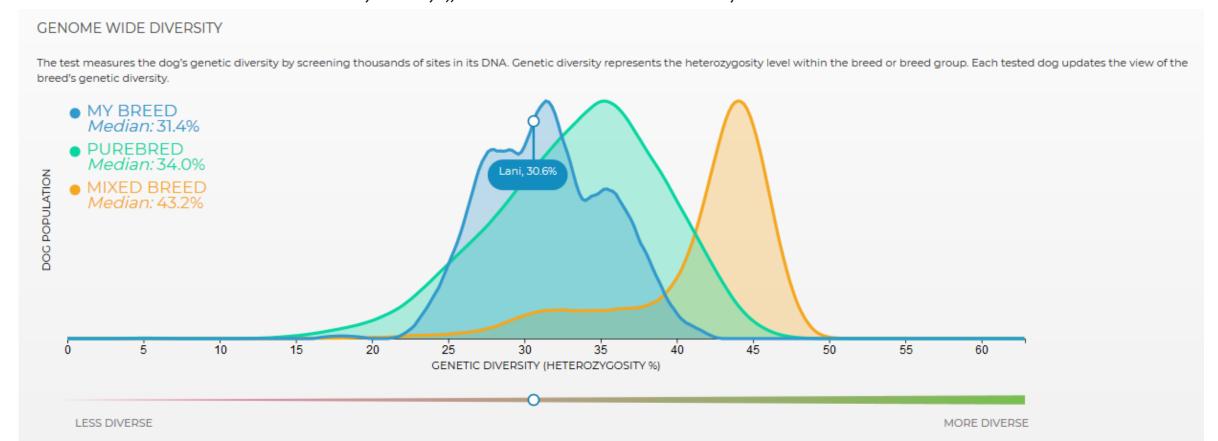
- Man erhält Auskunft, wie hoch die genetische Diversität eines Individuums tatsächlich ist (je mehr Marker, desto genauer).
- Diese tatsächlich gemessene Diversität ist deutlich zutreffender als geschätzte Inzuchtkoeffizenten.
- Die Ergebnisse von Zuchtpartnern können abgeglichen und Wurfplanungen im Hinblick auf genetische Diversität optimiert werden.

#### Was kann der Test nicht?

- Eine Aussage über die Veranlagung für bestimmte Erbkrankheiten treffen.
- · Auskunft über die Abstammung eines Tieres liefern.

### Genetische Diversität Whippet

- Aktueller Median "deutscher Whippets": 30,5 % (Spanne von 22,9 40,7 %)
- Median Rennlinie: 37,6 %; "Halb & Halb": 35 %, Showlinie: 29 %



# Genetische Diversität Greyhound

#### GENOME WIDE DIVERSITY

The test measures the dog's genetic diversity by screening thousands of sites in its DNA. Genetic diversity represents the heterozygosity level within the breed or breed group. Each tested dog updates the view of the breed's genetic diversity.

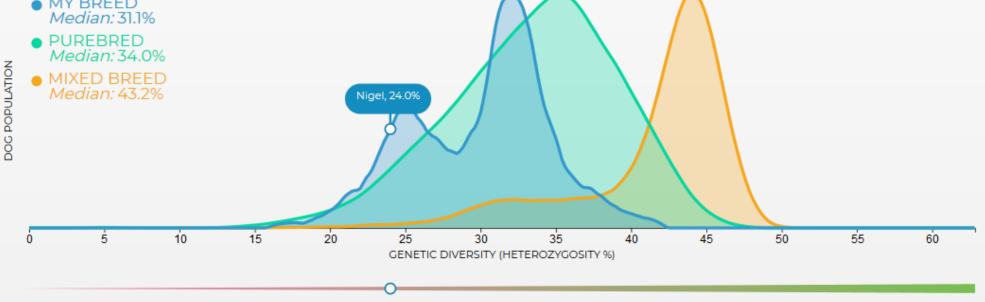
Show on the diversity graph

My other dogs within breed 0

MY BREED

Median: 31.1%

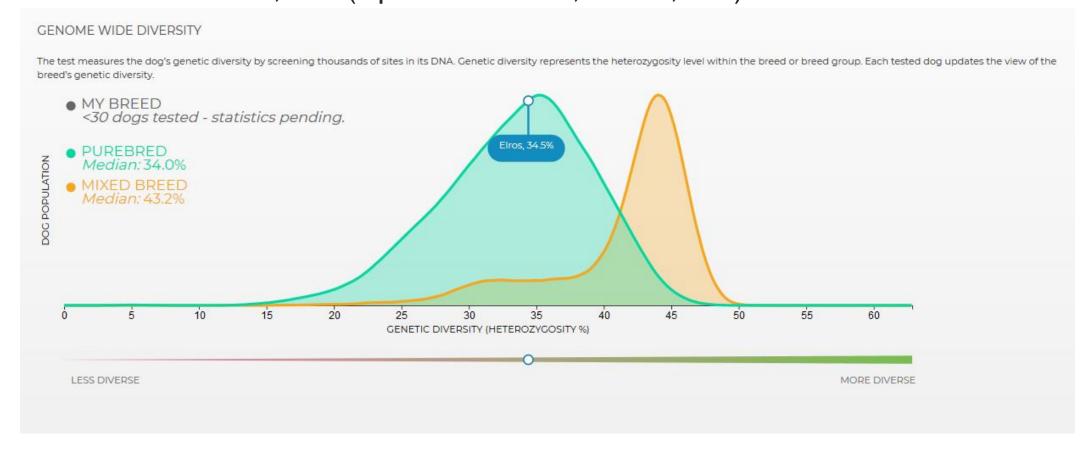
PUREBRED



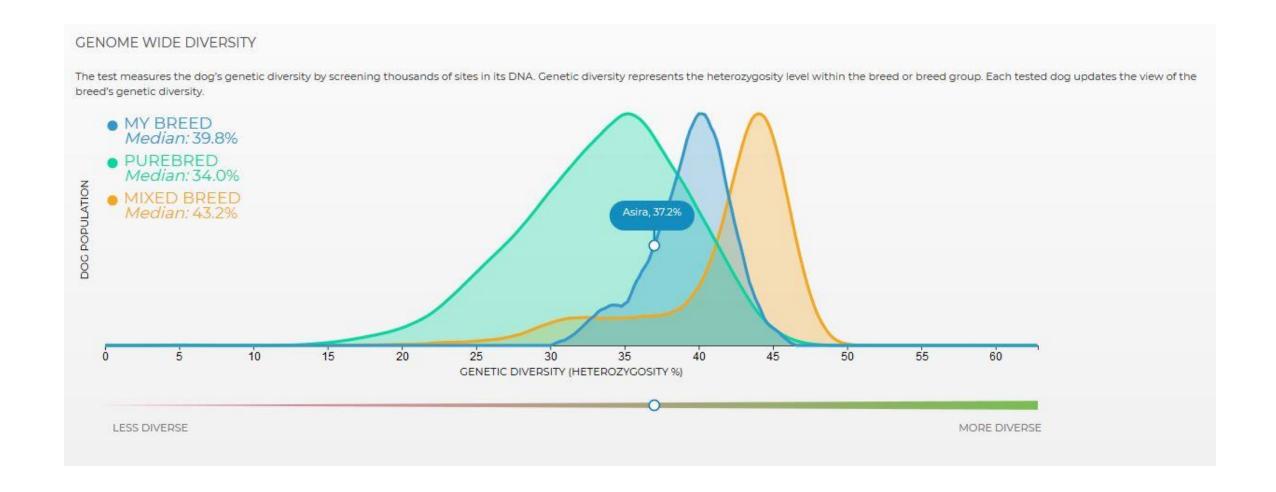
LESS DIVERSE MORE DIVERSE

# Genetische Diversität Magyar Agár

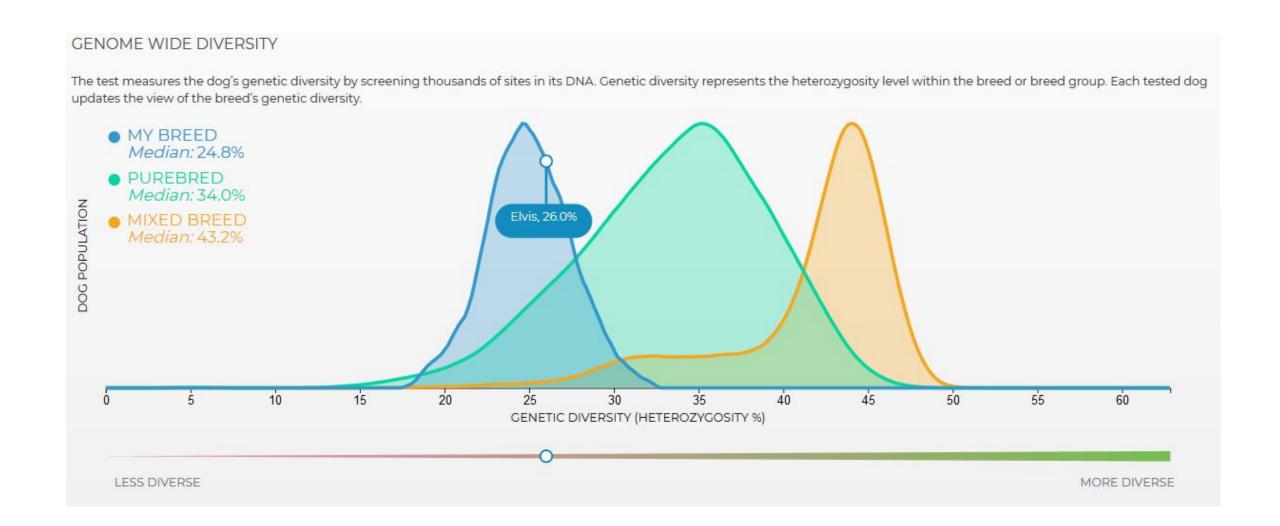
- Bisher nur 15 Profile veröffentlicht
- Aktueller Median 38,3 % (Spanne von 29,5 41,3 %)



# Genetische Diversität Galgo Español



#### Genetische Diversität Deerhound



# Wie können wir den Grad der Homozygotie einschätzen?

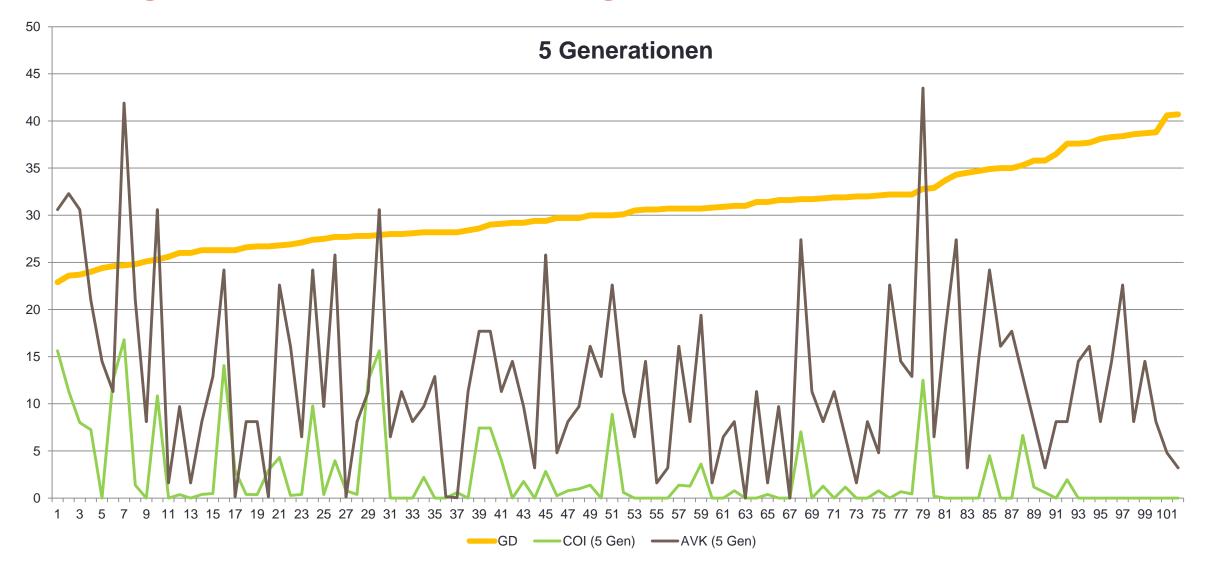
#### Inzuchtkoeffizient:

- Maß für die Wahrscheinlichkeit der Homozygotie an einem Genort oder
- Anteil homozygoter Genorte bei einem Hund

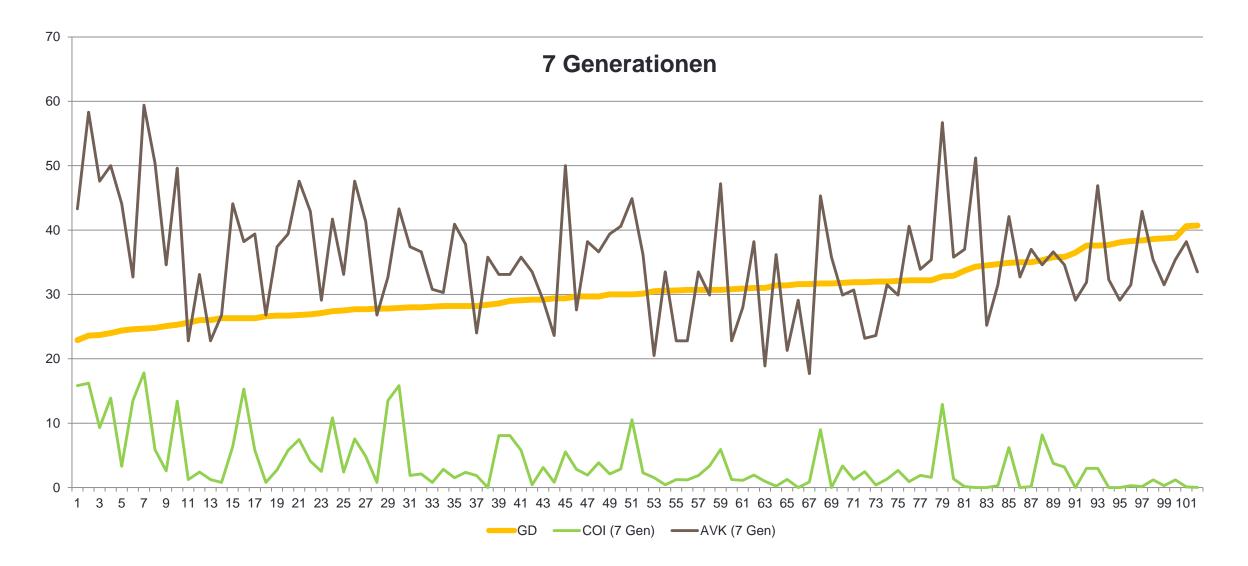
#### Ahnenverlustkoeffizient:

- Quotient aus tatsächlich vorhandenen Ahnen zu möglicher Gesamtzahl
  - Angabe zu genetischer Varianz
- Beide Werte sind nur vergleichbar, wenn die selbe Anzahl Generationen erfasst ist!
- Schwachstelle: nur rechnerisch ermittelte Werte Geschwister sind keine Klone!

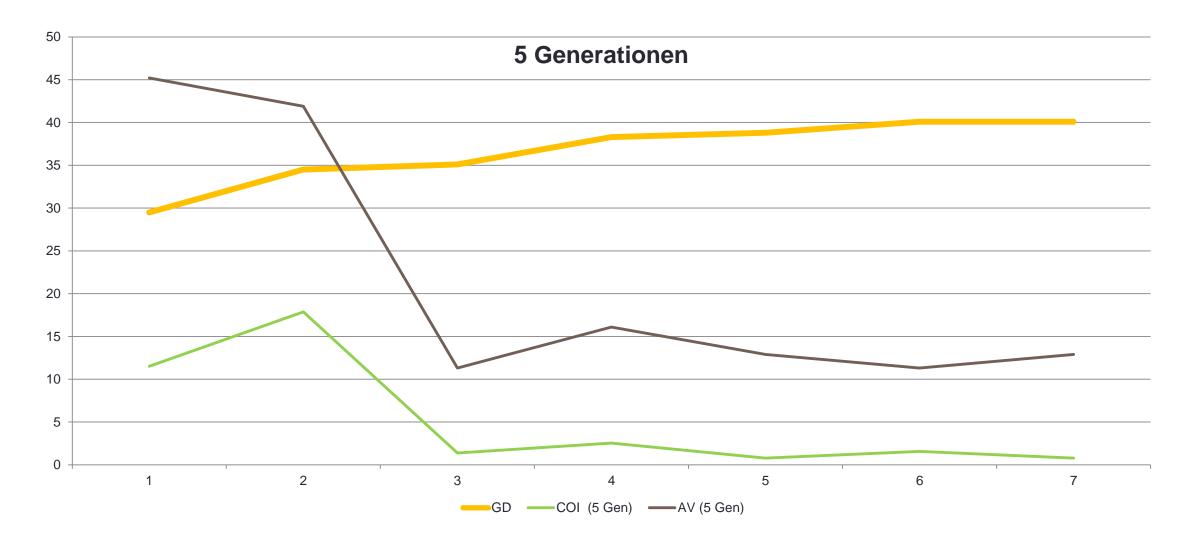
# Vergleich errechneter – genetischer IZK WH



# Vergleich errechneter – genetischer IZK WH



# Vergleich errechneter – genetischer IZK MA



#### Unterschiede Geschwister

- 1. Wurf: IK (7) 3,36 %, AV (7) 29,9 %
- Rüde J1: 31,8 %
- Hündin J1: 30,7 %
- 2. Wurf: IK (7) 13,52 %, AV (7) 32,7 %
- Rüde J1: 24,6%
- Hündin J2: 27,8%
- 3. Wurf: IK (7) 0 %, AV (7) 35,8 %
- Rüde K1: 28,4 %
- Rüde K2: 31,7 %
- 4. Wurf: IK (7) 15,84 %, AV (7) 43,3 %
- Rüde S1: 22,9 %
- Rüde S2: 27,9 %

- 5. Wurf: IK (7) 0,15 %, AV (7) 37 %
- Hündin C1: 35 %
- Rüde C1: 33,7 %
- 6. Wurf: IK (7) 0,29 %, AV (7) 31,5 %
- Rüde D1: 34,7 %
- Hündin D2: 38,7 %
- Hündin D3: 38,3 %
- 7. Wurf: IK (7) 1,19 %, AV (7) 35,4 %
- Hündin D1: 38,8
- Hündin D2: 38,6
- 8. Wurf: IK (7) 1,24 %, AV (7) 22,8 %
- Rüde A1: 26 %
- Rüde A2: 30,8 %
- Hündin A3: 30,6 %
- Rüde A4: 25,6 %

# Wie kann der Wert für die genetische Diversität bei der Zuchtplanung helfen?

- Bei schon seit sehr langer Zeit intensiv ingezüchteten Rassen mit insgesamt sehr hohem Homozygotiegrad haben errechnete Werte wie z.B. der Inzuchtkoeffizient nur bedingte Aussagekraft – Hunde mit auf dem ersten Blick sehr unterschiedlichen Pedigrees können durch weit zurückliegende gemeinsame Vorfahren trotzdem viele gemeinsame Allele tragen.
- Durch direkten Vergleich genetischer Marker kann die genetische Diversität der erwarteten Welpen weitaus verlässlicher abgeschätzt werden.

# Wie kann der Wert für die genetische Diversität bei der Zuchtplanung helfen?

- Ein hoher Wert für die GD ist nicht zwingend ein Qualitätsmerkmal, erlaubt aber z.B. eine engere Verpaarung
- Ein Hund mit einem niedrigen Wert für die GD ist ein interessanter Zuchtpartner für einen Hund mit hoher GD (Ergebnis voraussehbarer).
- Zwei Hunde mit sehr niedrigem GD-Wert können sehr wohl einen Wurf mit deutlich höheren Werten bringen – wenn sie zueinander unterschiedlich sind.
- Sinn dieses Testes ist nicht, ein Einzeltier in seiner Qualität zu bewerten, sondern Wege in die Zukunft aufzuzeigen!

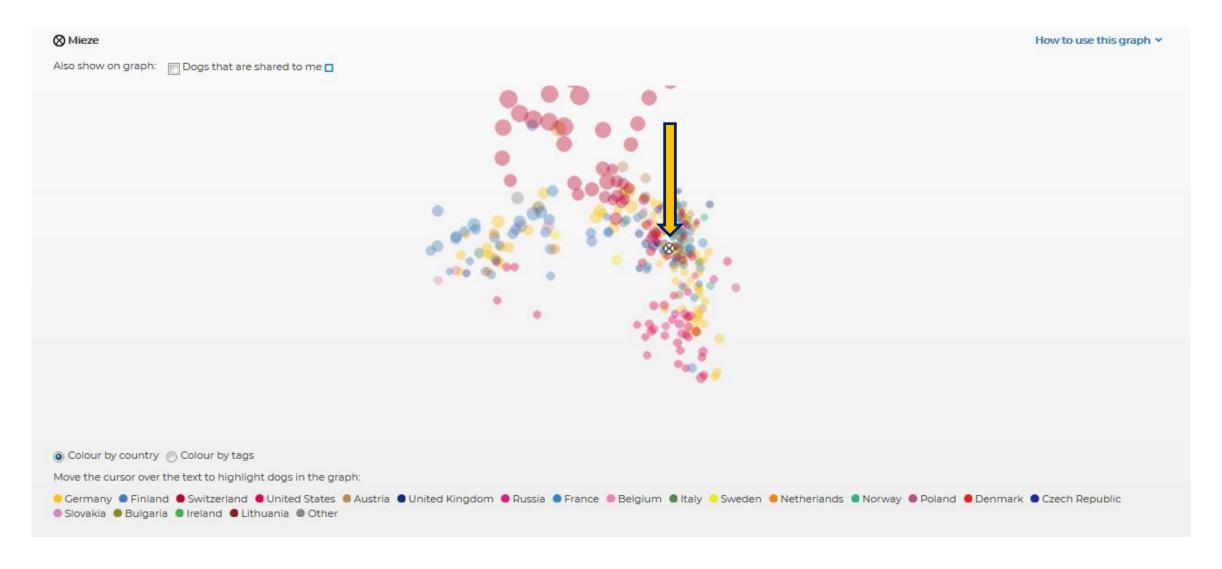
# Test auf genetische Diversität - Fazit

- Berechnung von Inzuchtkoeffizient oder Ahnenverlustkoeffizient sind errechnete Werte
- Mittels DNA-Analyse kann die tatsächliche Diversität ermittelt werden
- Genomische Diversität kann zwischen Geschwistern stark variieren
- Informationen über die zu erwartende genetische Diversität der Nachkommen können in die Wahl des Zuchtpartners einfließen

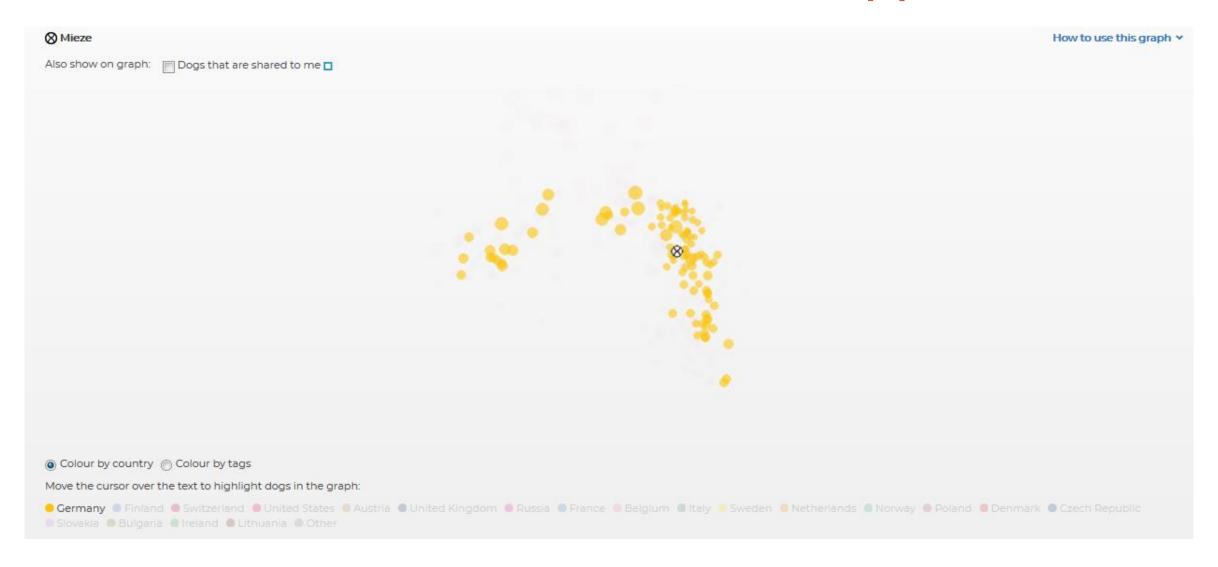
### Genetische Verwandtschaft



# Genetische Verwandtschaft - Whippet

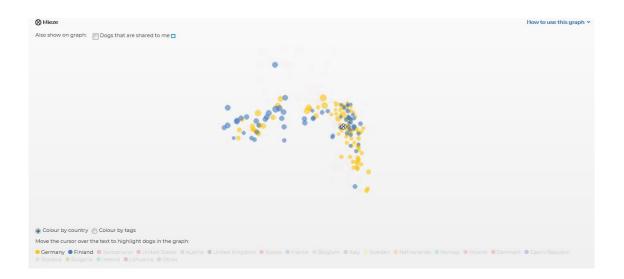


# Genetische Verwandtschaft - Whippet



# Genetische Verwandtschaft - Whippet

Blau: Finnland



Rot: USA



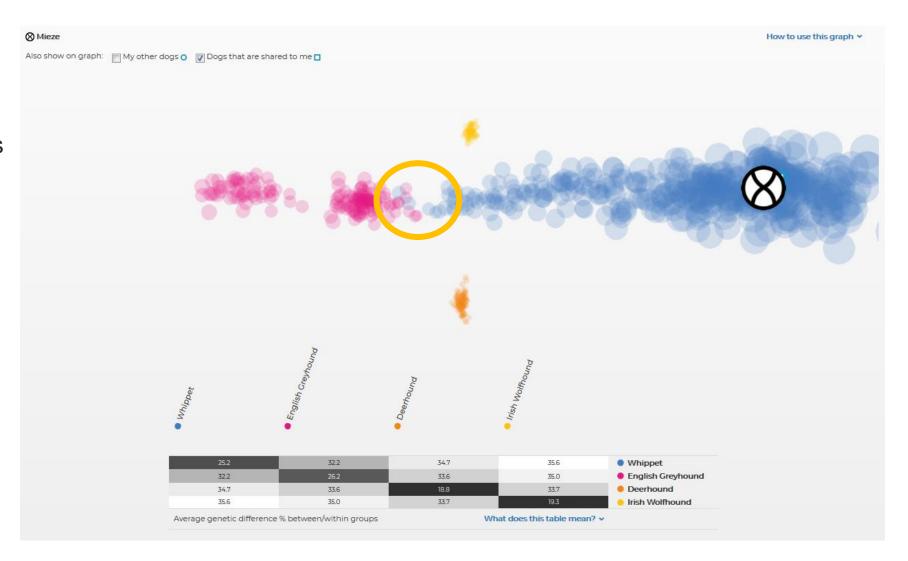
# Vergleich mit anderen Rassen - Whippet

Blau: Whippets

Rot: Greyhounds

Orange: Deerhounds

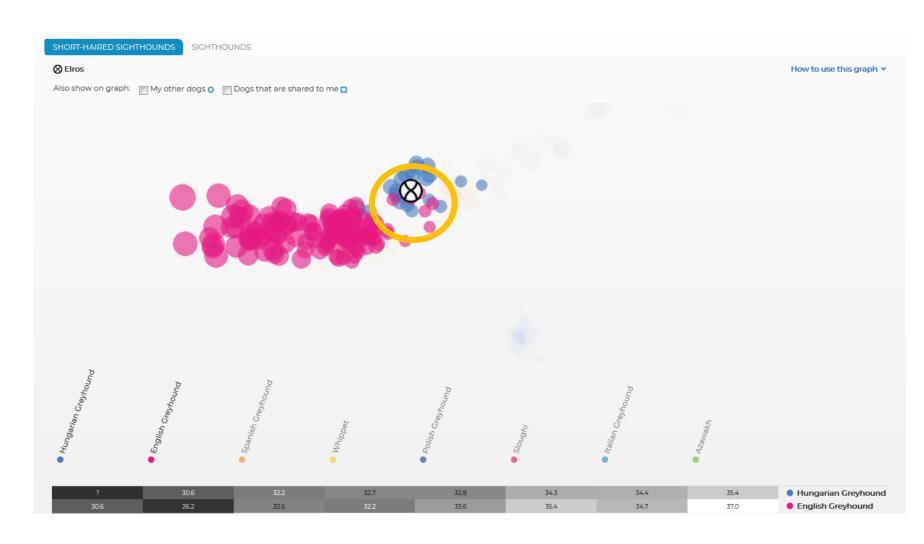
Gelb: Irish Wolfhounds



# Genetische Verwandtschaft – Magyar Agár

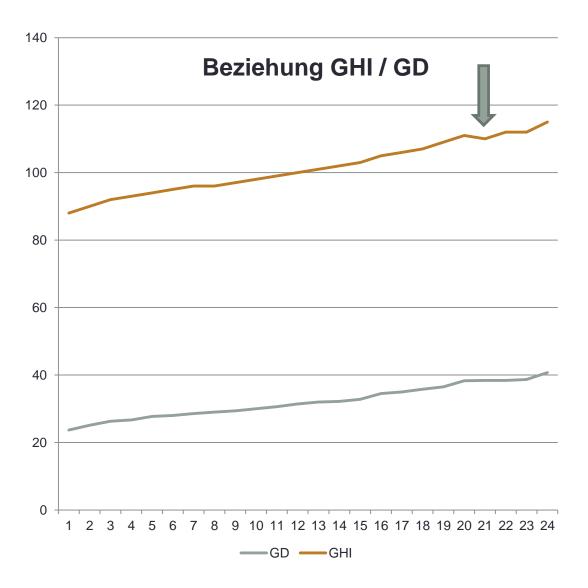
Blau: Magyar Agár

Rot: Greyhounds



#### Genetic Health Index

 Der GHI errechnet sich aus dem ermittelten Wert für die Heterozygotie und ggf. nachgewiesenen krankmachenden Allelen – jeweils im Vergleich zur Gesamtpopulation der Rasse

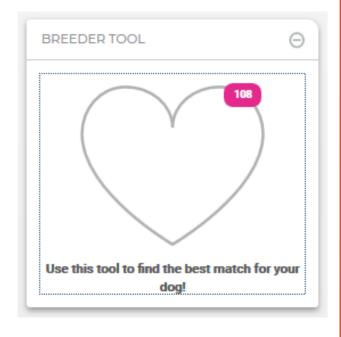


#### Genetic Health Index

- Kein statischer, sondern ein dynamischer Wert
- Der GHI kann sich mit jedem weiteren getesteten Hund der Rasse verändern: der Durchschnittswert liegt bei 100
- Hunde mit Werten > 100 sind damit "genetisch gesünder" als der Durchschnitt der Rasse
- Ist ein Hund Carrier einer Erbkrankheit oder hat er einen niedrigen Wert für die Heterozygotie, sinkt der GHI
- Der GHI allein sollte nicht zuchtentscheidend sein: für den erwarteten GHI der Nachkommen ist die Kombination der Elterntiere entscheidend!

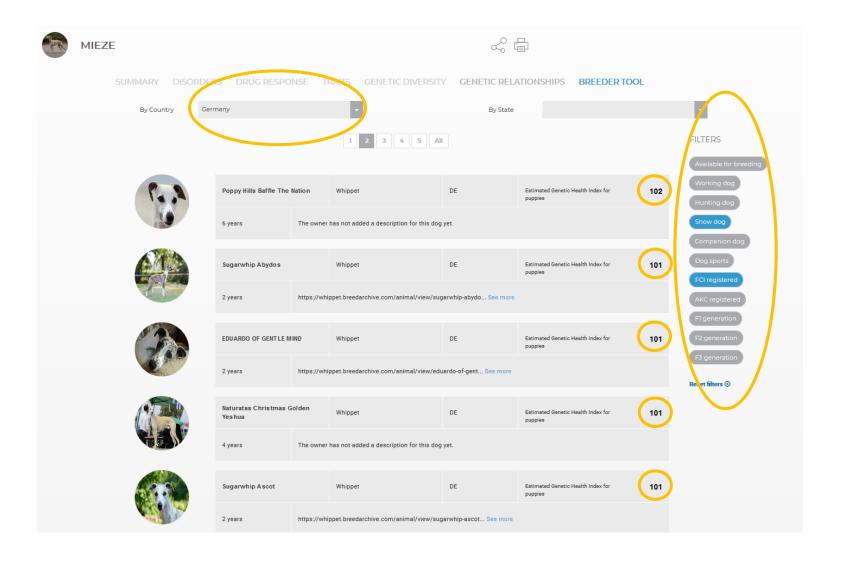
16.11.2019 Whippet-Meeting 2019 **75** 

#### **Breeder Tool**



- Getestete Hunde können für das "Breeder Tool" freigeschaltet werden.
- Das Breeder Tool gleicht die Ergebnisse der einzelnen Hunde in Bezug auf vorhandene Erbkrankheiten und genetische Diversität ab
- Ergebnis ist der erwartete "Genetic Health Index" der Nachkommen
- Die in Frage kommenden Partner werden in absteigender Reihenfolge nach GHI der Verpaarung aufgelistet
- Partner, die die gleiche Mutation tragen, werden nicht vorgeschlagen
- Partner können nach Ländern gefiltert werden

#### **Breeder Tool**



# Breeder Tool, Beispiel 1: Geschwisterpaare

|                    | Hündin C1<br><b>GHI 93</b> | Hündin C2<br>GHI 92 | Hündin D1<br><b>GHI 112</b> | Hündin D2<br>GHI 112 |
|--------------------|----------------------------|---------------------|-----------------------------|----------------------|
| Rüde K1<br>GHI 101 | 97                         | 97                  | 112                         | 109                  |
| Rüde K2<br>GHI 95  | 97                         | 98                  | 110                         | 110                  |
| Rüde S1<br>GHI 86  | 97                         | 99                  | 110                         | 110                  |
| Rüde S2<br>GHI 95  | 98                         | 97                  | 111                         | 110                  |

## Breeder Tool, Beispiel 2: Geschwister "über Kreuz"

|                   | Hündin J1<br><b>GHI 94</b> | Hündin A1<br>GHI 99 |
|-------------------|----------------------------|---------------------|
| Rüde J2<br>GHI 89 | 83                         | 100                 |
| Rüde A2<br>GHI 99 | 97                         | 86                  |

### Breeder Tool, Beispiel 3: Mutter & Sohn

|                    | Hündin J1<br><b>GHI 94</b> |
|--------------------|----------------------------|
| Rüde L1<br>GHI 101 | 86                         |

# Breeder Tool, Beispiel 3: Stimmt die Vorhersage?

|                    | Hündin P1<br><b>GHI 99</b> |
|--------------------|----------------------------|
| Rüde V1<br>GHI 110 | Vorhersage: 107            |

| Ergebnis: | Hündin R1 | Rüde R2 | Rüde R3 | Rüde R4 | Rüde R5 |
|-----------|-----------|---------|---------|---------|---------|
|           | 105       | 109     | 108     | 105     | 107     |

# Genomisches Screening - Fazit

- Genomisches Screening kann eine sinnvolle Ergänzung zur Zuchtplanung sein
- Es ersetzt nicht den züchterischen Blick auf den Hund als Ganzes!
- Überlegt eingesetzt, kann genomisches Screening bei der Zuchtplanung dazu beitragen, "Typ" und "Soundness" zu erhalten, und trotzdem die genetische Diversität zu vergrößern

# Genomisches Screening - Fazit

• Es ersetzt keinesfalls klinische Vorsorge-Untersuchungen

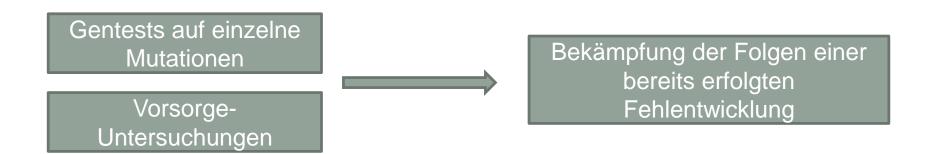
Auf absehbare Zeit wird es keine Gentests z.B. für so etwas

geben:





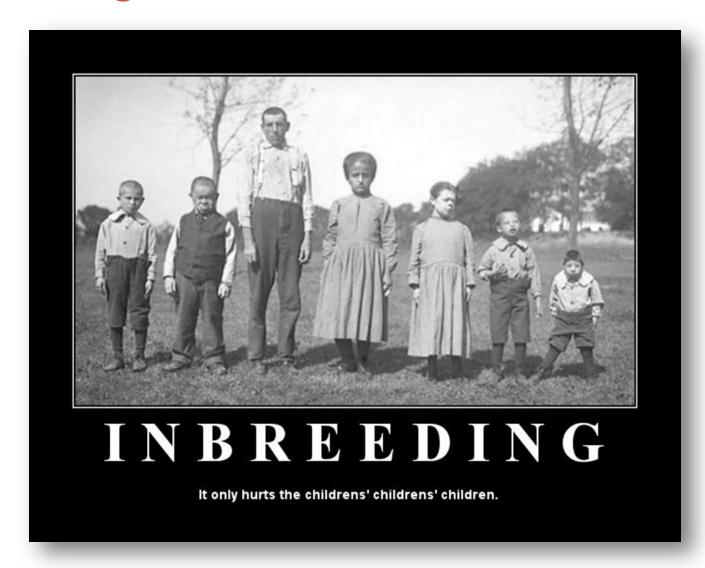
# Wie können wir die genetische Gesundheit unserer Rassen verbessern?



#### Besserer Ansatz:

- > Erhalt und Vergrößerung des Genpools einer Rasse
- > Eindämmung der Inzuchtzunahme

# Warum ist die genetische Diversität so wichtig?



#### Woran sollen wir uns orientieren?

- Der einzelne Züchter ist mit der Einschätzung der populationsgenetischen Auswirkungen seiner Zuchttätigkeit häufig überfordert!
- Zuchtempfehlungen bzw. –richtlinien der Verbände? Fehlanzeige…
- International: z.B. Rasspecifisk avelsstrategi (Rassespezifische Zuchtstrategie) in Skandinavien
  - => von den jeweiligen Kennelclubs für jede Rasse gefordert!

Ziele bzgl. Erhalt/Vergrößerung der genetischen Diversität:

- a) Erhöhung der Anzahl einzelner Zuchttiere (Verringerung der Matadorzucht)
- b) Höchstgrenze für den IK eines Wurfes von 6,25 % (entspricht einer Cousin x Cousine-Verpaarung)
- c) der Inzuchtzuwachs sollte pro Jahr nicht mehr als 0,5 % betragen

#### Was sollten wir ändern?

- Populationsgenetische Überlegungen sollten in züchterische Entscheidungen einfließen – gerade bei Rassen mit nur geringen Welpenzahlen – dafür müssen u.U. auch Einschränkungen der züchterischen Freiheit hingenommen werden!
- Der Verlust von "Hypertyp" sollte als das geringere Übel angesehen werden im Vergleich zum Verlust von Vitalität und Gesundheit…

### Die Angst vor Gentests...

- Viele Züchter sehen Gentests als Bedrohung ihrer züchterischen Freiheit
- "Die Genetiker wollen, dass wir nur noch auf genetische Viefalt und möglichst uneinheitliche Würfe züchten"
- "Sollen wir unsere unsere Würfe jetzt nur noch am Computer aufgrund von Ergebnissen von Gentests planen?"
- Unfug! Kein Genetiker würde das empfehlen!
- DNA-Screening soll nicht den Blick des Züchters auf den Hund als ein Ganzes ersetzen. Es sollte als eine wichtige Zusatzinformation verwendet werden.
- Geschickt eingesetzt, kann genomisches Screening dazu beitragen, sowohl die genetische Variabilität zu vergrößern als auch gleichzeitig Typ und "soundness" zu erhalten.

#### Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

