

## DNA-testen voor Cystinurie bij honden

ir. Ed.J.Gubbels, geneticus,  
instituut Genetic Counselling Services,  
maart 2006.

### Wat is Cystinurie?

Cystine is een aminozuur, een van de bouwstenen voor eiwitten. Aminozuren komen in het voedsel voor en worden via de darmwand opgenomen in het bloed. Onder normale omstandigheden komt een deel van de aminozuren vanuit het bloed in de eerstgevormde urine in de nier terecht. Ze worden echter direct daarna weer bijna volledig teruggevoerd in het bloed met behulp van een speciaal transportsysteem in de wand van de niertubuli. Aminozuren worden dus bij gezonde dieren niet uitgescheiden in de urine.

Bij honden met Cystinurie is er een defect in het transportsysteem dat het cystine terug moet brengen in de bloedbaan. In het zure milieu van de urine slaat cystine neer in de vorm van kristallen. Deze kristallen groeien in de loop van de tijd verder uit tot nier- en blaasstenen. De nier- en blaasstenen kunnen de urineleiders volledig blokkeren waardoor een levensbedreigende situatie ontstaat die acuut operatief ingrijpen noodzakelijk maakt.

Omdat reuen een nauwere urineleider hebben dan teven zullen zij eerder en vaker in de problemen komen. In het ergste geval kan de urineleider volledig verstopt raken waarna de blaas uitzet en, bij te laat ingrijpen, zelfs kan scheuren. Wanneer de druk in de blaas toeneemt wordt de urine teruggestuwd naar de nieren die onder druk komen te staan. Als deze druk te lang aan houdt en te hoog wordt zullen uiteindelijk niercellen afsterven waarna de nier het volledig kan begeven. Dit laatste heeft onvermijdelijk de dood tot gevolg.

### Behandeling van Cystinurie

Dieren met Cystinurie worden meestal behandeld met stoffen die cystine binden en daardoor de vorming van kristallen voorkomen. Bij de mens zijn de meest gebruikte middelen 2-mercaptopropionylglycine (MPG) en D-penicillamine. Er is weinig informatie beschikbaar over de effectiviteit van deze middelen bij honden. Er is een onderzoek waarin wordt geconcludeerd dat bij Newfoundlanders hogere doseringen van MPG nodig zijn dan bij andere honden met Cystinurie. Dat zou ermee te maken kunnen hebben dat Newfoundlanders aan een ernstiger vorm van Cystinurie lijden dan de meeste andere rassen. Het andere product, D-penicillamine, bleek in dit onderzoek nauwelijks effect te hebben bij het reduceren van de nier- en blaasstenen.

Behandeling met MPG kan er in een aantal gevallen toe leiden dat de cystine-stenen weer oplossen waarmee de noodzaak tot operatief ingrijpen vervalt. Jammer genoeg zijn sommige Newfoundlanders nauwelijks te helpen met deze behandeling. Ze krijgen de problemen herhaaldelijk terug en kunnen alleen nog met operaties worden geholpen.

### DNA-test voor Cystinurie

In de literatuur wordt melding gemaakt van meer dan zestig rassen waarbij Cystinurie voorkomt. Helaas zijn er veel genetisch verschillende vormen. Bij de Newfoundlander (en de Landseer) werd één genetische variant ontdekt en bij de Labrador Retriever een andere, beide met een autosomaal recessieve vererving. Met andere woorden, dieren van deze rassen die aan Cystinurie lijden hebben twee mutante allelen, van elke ouder hebben ze er één gekregen. Draggers hebben maar één mutant allel en vertonen geen klinische verschijnselen.

De onderzoeksgroep van dr. Urs Giger van de University of Pennsylvania School of Veterinary Medicine heeft de DNA-markers gevonden voor de beide varianten van Cystinurie en heeft daarvoor de test ontwikkeld waarmee draggers en lijders kunnen worden opgespoord. De groep zoekt momenteel naar DNA-markers voor de erfelijke vormen van Cystinurie die bij andere rassen voorkomen.

Dankzij deze DNA-testen kan de Cystinurie-status van toekomstige fokdieren al op jonge leeftijd worden vastgesteld waardoor effectief kan worden geselecteerd tegen de afwijking. Op grond van de test krijgen de dieren de uitslag "lijder", "drager" of "vrij" voor de marker waarop ze zijn onderzocht. Het kan echter niet worden uitgesloten dat er binnen de rassen meerdere erfelijke vormen van Cystinurie voorkomen. Dat geldt zowel voor de Newfoundlander en de Landseer als voor de Labrador.

Voor nadere informatie over de DNA-test voor Cystinurie kunt u terecht op de website [www.gencouns.nl](http://www.gencouns.nl).

### Rassen die risico' s lopen

We weten dat Cystinurie bij meer dan zestig rassen voorkomt. Het lijkt erop dat de vorm die we bij de Newfoundlander vinden tot de ernstigste behoort. Tot nu toe zijn er alleen voor de Newfoundlander (en de

Landseer) en voor de Labrador Retriever DNA-testen beschikbaar. Het gaat hier om recessieve defecten op twee verschillende autosomale loci (van twee verschillende autosomale genenparen).

In het verleden, toen de rassen ontstonden, werden er vaak dieren uit andere rassen gebruikt om bepaalde kenmerken in het ras te verbeteren. In dat proces waarbij "gewenste genen" werden ingebracht, was het natuurlijk onvermijdelijk dat allerlei ongewenste genen mee over gingen van het ene naar het andere ras. We moeten er dan ook rekening mee houden dat we de beide nu bekende erfelijke vormen van Cystinurie ook bij andere rassen kunnen vinden.

Indien we blaas- of nierstenen, of misschien wel Cystinurie, aantreffen bij een ras dat in het verleden "familiebanden" had met de Newfoundlander, de Landseer of de Labrador Retriever is het verstandig om met de DNA-test te laten controleren of de betreffende erfelijke variant is het spel is. Mocht dat zo zijn, dan hebt u in ieder geval een mogelijkheid om effectief tegen de afwijking te selecteren en die daarmee uit uw lijn, en misschien wel uit het hele ras, kwijt te raken.

### **Fokkerijbeleid**

Belangrijker dan het genezen van dieren die aan erfelijke afwijkingen lijden, is voorkomen dat de erfelijke ziekte zich verder verspreidt in volgende generaties. Dat betekent dat de fokkers samen, en elk afzonderlijk, een beleid moeten inzetten dat erop gericht is om de verspreiding binnen het ras en binnen de lijnen tegen te gaan. Wanneer binnen een ras een erfelijke afwijking voorkomt, willen sommigen niets liever dan zo snel mogelijk alle dieren uitsluiten die de "foute" erfelijke aanleg hebben. Dat is niet altijd verstandig. In het verleden hebben we te vaak gezien dat er van een ras zoveel dieren (en hele lijnen) werden uitgesloten, dat er daarna problemen ontstonden met inteelt en met andere erfelijke afwijkingen. Zeker wanneer een afwijking veelvuldig binnen een ras voorkomt is het van het grootste belang om als rasvereniging (als samenwerkende fokkers) een beleid uit te stippelen waarbij het probleem in een aantal generaties wordt teruggedrongen om het uiteindelijk helemaal kwijt te raken. Daarmee wordt zoveel mogelijk van de erfelijke variatie van het ras behouden.

Met afwijkingen zoals Cystinurie kan dat. Bij de nakomelingen van een belangrijk fokdier dat aan Cystinurie lijdt kunnen we op zoek gaan naar waardige opvolgers waarin de positieve eigenschappen van dat dier behouden blijven voor het ras. We zullen dan, tijdelijk gebruik makend van dragers, de nakomelingen in volgende generaties moeten testen om de vrije dieren op te sporen.

### **DNA-databank**

Indien u naar uw dierenarts gaat om bloed van uw hond te laten afnemen, kunt u overwegen om dit gelijktijdig te laten doen voor de opslag van een bloedmonster in de DNA-databank. Die DNA-databank heeft een aantal voordelen voor u. Onder andere kunt u daarvan gebruik maken indien er in de toekomst DNA-testen beschikbaar komen voor andere erfelijke afwijkingen. U kunt dan uw hond laten testen zonder dat daarvoor opnieuw bloed moet worden afgenomen. Zie voor het belang van de DNA-databank [www.gencouns.nl](http://www.gencouns.nl).

*Bron : Clubblad NNFC, 2006-2 (maart/april).*