

Jörg T. Epplen, Regina Kropatsch, Gabriele Dekomien
Humangenetik Ruhr-Universität, 44780 Bochum

DNA-BIOBANKEN FÜR EINZELNE HUNDERASSEN?



HUNDERASSEN UND RASSEHUNDE

Die Begriffe Hunderasse und Rassehund gehen dem Hundefreund wie dem Experten sehr leicht über die Lippen, warum also überhaupt einmal innehalten und diese gebräuchlichen Konzepte hinterfragen? Das Hunderassen-Konzept scheint sich in die heutige Hundezucht teilweise unreflektiert eingeschlichen zu haben, macht es doch einige Schwierigkeiten, eine griffige Definition dafür aus dem Ärmel zu schütteln. Hierzu schrieb eine amerikanische Naturschutzexpertin: „Eine Rasse ist eine planbare genetische Packung“ (Carolyn Christman 2003: A race is a predictable genetic package). Das Vorhersagen in genetischen Fragen bleibt aber im Wesentlichen auf rein statistische Wahrscheinlichkeiten beschränkt. Sind beide Eltern eines Menschenkindes gesund und deren Stammbäume leer in Bezug auf klassische Erbkrankheiten, so besteht empirisch dennoch ein 3-4 %iges Risiko für eine erblich (mit-)bedingte Auffälligkeit beim Nachkommen. Für dominant vererbte Leiden liegt das kindliche Risiko bei 50 %, wenn ein Elternteil betroffen ist. Was ist also bei Verpaarungen in einer Hunderasse vorhersagbar? Nur vergleichsweise hohe Wahrscheinlichkeiten für bekanntes Exterieur, erblich bedingte Leistungsbereitschaft und Verhalten! Bezüglich der Rasse-Definition formulierten Autoren wie Nussbaumer und Huber (1983) eher problembehaftet: „Eine Hunderasse wird als Gruppe von Hundeindividuen definiert, die durch gerichtete menschliche Selektion auf ein gestelltes Endziel (Standard) in Bezug auf morphologische Merkmale, Leistungsfähigkeit und Psyche während mehrerer registrierter Generationen gezüchtet worden sind. Am Ende soll für möglichst viele Merkmale Reinerbigkeit (Homozygotie) erreicht werden, so dass sich die Rasseangehörigen durch den Besitz bestimmter Eigenschaften von den anderen Rassen unterscheiden und diese Eigenschaften auf ihre Nachkommen vererben.“ Derartig fragwürdige Strategien bzw. züchterische Irrwege zur möglichst vollkommenen Homozygotie sind mittlerweile gottlob praktisch gänzlich verlassen, hätte man in der logischen Langzeit-Konsequenz doch lediglich noch identische Klone eines einzigen Hundeindividuum, die zu verschiedenen Zeiten lebten. Diese Autoren haben negative Auswirkungen wie z.B. Inzucht-

depression (ingezüchtete Populationen zeigen oft reduzierte Fitness, d.h. Fruchtbarkeit etc.) komplett außer Acht gelassen.

Wissenschaftlich absolut einwandfrei und umfassend definierte Professor Wolf Herre bereits 1961: „Rassen sind vom Menschen in sexueller Isolation gehaltene, verbreitete Untereinheiten eine Art, welche sich in mehreren Merkmalen und Erbinheiten voneinander unterscheiden. Es sind Kollektiveinheiten, deren Besonderheiten nur durch statistische Methoden wiedergegeben werden können. Dem subjektiven Ermessen bei der Umgrenzung und Merkmalsauswahl ist ein weites Feld gelassen.“ Hier wird die wesentliche Problematik in Rassedefinitionen unmittelbar offenbar, nämlich das subjektive menschliche Ermessen. Mitunter erscheint hierfür menschliche Willkür als eine passendere Umschreibung (z.B. die Unterscheidung von sieben Teckel-Rassen). Es wäre besonders interessant zu verfolgen, ob und wie intensiv sich übergreifende Hundeklub-Dachverbände (FCI, AKC, KC, VDH) in diesem Zusammenhang in vertiefte Diskussionen zum Rassekonzept einlassen.

SIND STAMMBAUM-DATENBANKEN DEN AUFWAND WERT?

Die Zuchtgeschichten älterer Hunderassen liegen meistens weitgehend im Dunkeln. Da mündliche Überlieferungen der Vorgänge bei der Rassegründung nicht mehr belegbar sind und schriftliche Aufzeichnungen aus dieser Zeit oft fehlen, ist man auf Spekulationen bezüglich der Ursprünge vieler traditioneller Rassen angewiesen. Die Weimaraner-Freunde z.B. verzeichnen graue Landrassen in Thüringen zu Zeiten von Großherzog Karl August von Sachsen-Weimar-Eisenach und Goethe mehr oder weniger offiziell als die ältesten Ursprünge, obwohl bereits Louis IX im 16. Jahrhundert graue Meutehunde beschrieb (La Chasse Royale, veröffentlicht 1625). Und Karl IX. soll schon im 13. Jahrhundert graue Jagdhunde nach Entlassung aus Gefangenschaft aus „Tartarien“ (damalige Bezeichnung für die Region zwischen Schwarzmeer bis zum Kaukasus) importiert haben. Die Wissenslücke bzgl. der Grauen zwischen dem 17. und 19. Jahrhundert lässt sich aus heutiger Aktenlage offensichtlich nicht mehr füllen. Warum also im Nachhinein

>135 000 Weimaraner, die seit den 1870iger Jahren gewölft wurden, in der www.weimaranerpedigrees.com Datenbank katalogisieren? Einige Zuchtphänomene wie z.B. übersteigerter Einsatz von sog. Moderüden bewirken oftmals das Anhäufen von Erbsprüngen (Mutationen) in nachfolgenden Generationen, u.a. wegen möglicher Kopplung von vermeintlich vorteilhaften Genvarianten mit deletären Mutationen auf ein und demselben Chromosom und mithin gemeinsamer Vererbung. Da seltene rezessiv vererbte Leiden über die Mutationen bei Moderüden je nach Verpaarungsschema aber frühestens in der übernächsten Generation

manifest werden, kann eine kleinere Zuchtpopulation bei hohen Nachkommenszahlen einzelner Vererber bereits erhebliche Mutationsfrequenzen aufweisen. Über längere Zeiträume hat der Einsatz von Moderüden sogar noch schlimmere Nachwirkungen als strenge Linien- bzw. Inzucht. Diese Strategien können schon in umfangreichen Datenbanken ausreichend erfasst werden, sodass ggf. auch unmittelbar gegengesteuert werden kann. Wie verlässlich sind aber alte Datenbanken und wie können sie überprüft werden? Die moderne Molekulargenetik bietet hierzu auch noch rückblickend Möglichkeiten der Nachuntersuchung und

Validierung.

Das Erbgut, die zelluläre DNA kann prinzipiell in Kern-DNA und mitochondriale DNA (mtDNA) unterteilt werden. Von den Geschlechtschromosomen im Zellkern wird nur das Y-Chromosom immer vom Vater an seine Söhne vererbt. Die Mitochondrien als sog. Kraftwerke der Zellen werden immer nur von der Mutter in ihren Eizellen an alle Nachkommen weitergegeben und somit ihre mtDNA. Mit variablen DNA-Markern können anhand von Y-chromosomalen und mtDNA-Variationen über viele Generationen hinweg rein männliche bzw. rein weibliche Vererbungslinien verfolgt

Anzeige

ANZEIGE MARKUS MÜHLE



werden. Über Y-Marker können somit theoretisch Väter, Großväter und Urgroßväter etc. bis auf die aus dem historischen Stammbaum hervorgehenden eigentlichen Urväter zurückverfolgt werden. mtDNA-Untersuchungen erlauben festzustellen, ob verschiedene Hunde ein und dieselbe Urmutter haben. Zuchtbuchaufzeichnungen können demnach auf tatsächliche biologische Verwandtschaftsverhältnisse hin überprüft werden. Bei deutschen Weimaranern ergaben sich hierbei in unseren Untersuchungen Auffälligkeiten: Nachfahren eines bestimmten Ur-Rüden zeigen unterschiedliche Y-Markermuster. Manche Hunde, die laut Stammbaum auf eine gemeinsame Urmutter zurückgeführt wurden, zeigen auch verschiedene mtDNA. Mitunter stimmen weder die aufgezeichneten Urväter noch die Urmütter mit den Y- und mtDNA-Daten überein (Abbildung 1). Gründe für sog. "Kuckucks-Hunde" könnten in falschen Stammbaumangaben, Verwechslungen bzw. "Ammentausch" vermutet werden. Anhand umfangreicher DNA-Untersuchungen wurde klar, dass mindestens vier verschiedene Urväter und drei Urmütter die heute gezüchteten deutschen Weimaraner tatsächlich hervorgebracht haben.

Die Bestimmung von Mutter- und Vaterlinien

bieten dem planvollen Züchter eine Möglichkeit, bestimmte Linien in seiner Zucht zu verfolgen. Allerdings sollte man diese Effekte auch nicht überschätzen: Das Y-Chromosom enthält nur ~50 Gene, die bis auf die Geschlechtsbestimmung beinahe bedeutungslos sind. Die mehr als 25 000 Gene auf den anderen Chromosomen des Hundes stellen andererseits den komplexen Bauplan dar. mtDNA beim Hund beinhaltet nur 16 700 Bausteine gegenüber insgesamt 5 000 000 000 Basen in allen Chromosomen des Zellkerns. Zuchtstrategien, mit denen besonderer Wert darauf gelegt wird, dass gemeinsame Verwandte in den Elternlinien vermieden werden, erweisen sich natürlich als außerordentlich vorteilhaft für die genetische Vielfalt beim Nachwuchs. Trotz der vergleichsweise kleinen Population der Weimaraner ist die genetische Vielfalt praktisch identisch mit der von großen Rassen wie den Schäferhunden (siehe Artikel in Der Rassehund 2008; Streiberger und Kollegen). Innerhalb dieser Studien wurde auch klar, dass DNA-Testergebnisse in manchen Linien nicht mit den Stammbaumaufzeichnungen in Einklang zu bringen sind. DNA-Untersuchungen erlauben damit neben Rückschlüssen z.B. auf klassische Erbkrankheiten und Elternschaft auch zuchtgeschichtliche Schlussfolgerungen.

DNA-BIOBANKEN

Die Sammlung von DNA-Proben, die mit Daten ihrer Spender verknüpft sind bzw. verknüpft werden können, wird als DNA-Bank bzw. DNA-Biobank bezeichnet. DNA-Biobanken sind u.a. wichtige Voraussetzung zur Abklärung der Ursachen und Mechanismen von Erbkrankheiten. Hierbei handelt es sich um Erkrankungen, für die krankhaft veränderte Erbanlagen (Mutationen) entscheidend sind - und vererbt werden. Mutationen können jederzeit neu entstehen und sich je nach Zuchtstrategie innerhalb einer Rasse mehr oder weniger schnell ausbreiten (s. Bemerkungen zu Zuchtstrategien weiter oben). Für die Identifizierung solcher krankheitsverursachenden Mutationen können z.B. Familien-Studien durchgeführt werden, für die oftmals nicht nur die Eltern, sondern auch die Großeltern von betroffenen Hunden untersucht werden müssen. Gerade bei Erkrankungen mit spätem



Krankheitsbeginn stehen Großeltern aber zur Probenentnahme häufig schon nicht mehr zur Verfügung. Zuvor angelegte DNA-Biobanken können hier zur Problemlösung beitragen. Als in der Zucht stehende Hunde würde dann die DNA der Eltern und (Ur-)Großeltern in der entsprechenden Bank eingelagert sein, und die DNA könnte somit für die Forschung freigegeben werden. Des Weiteren würde das Material der DNA-Biobanken aber auch für eventuell später notwendige Abstammungsnachweise zur Verfügung stehen. Bei der Frage nach der Abstammung geht es um Klärung, ob eine vermutete Verwandtschaftsbeziehung bestätigt oder ausgeschlossen werden kann. Zuweilen ist es notwendig, einen Abstammungsnachweis noch nach dem Tod z.B. eines der Elternteile durchzuführen. Hierfür kann dann auch die in einer DNA-Biobank eingelagerte DNA-Probe des jeweiligen Hundes (natürlich nicht ohne ausdrückliches Einverständnis des Besitzers) genutzt werden. Auf Grund der schnell fortschreitenden Weiterentwicklung molekularbiologischer Möglichkeiten, besonders seit der Entschlüsselung des gesamten Hundegenoms (Genom = Gesamtheit der Erbinformation), können DNA-bzw. Biobanken zukünftig noch zusätzliche Vorteile bieten, die heute noch nicht klar ersichtlich sind. In Bezug zum hiesigen Thema stellt sich damit aber vor allem die Frage, in wie weit DNA-Biobanken auch eventuell Zuchtclub-übergreifend anzulegen wären. Das einfache Motto je umfangreicher desto besser ist hier sicher intensiv zu diskutieren.

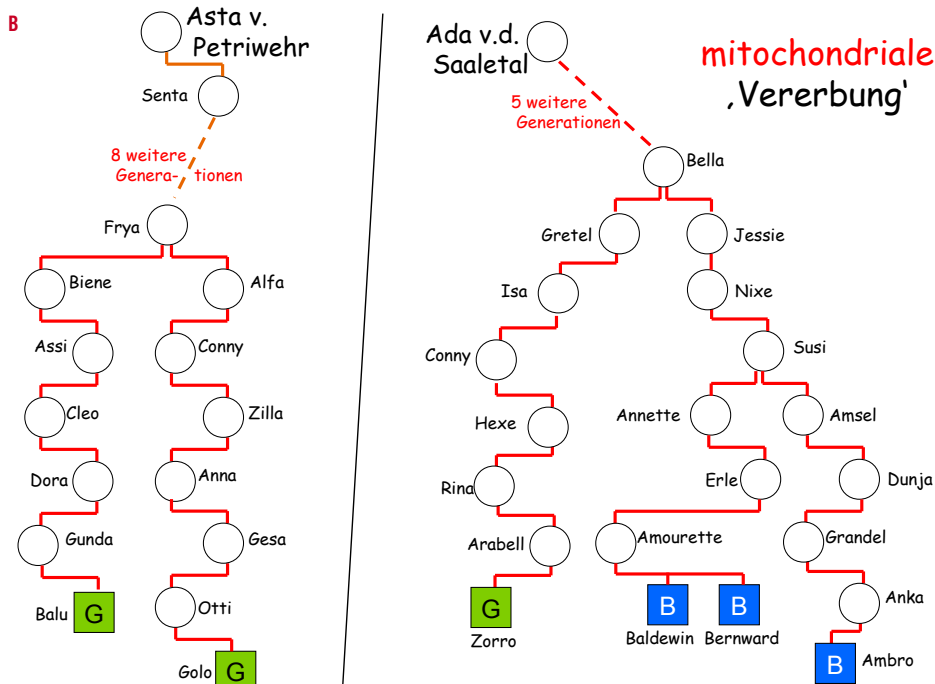
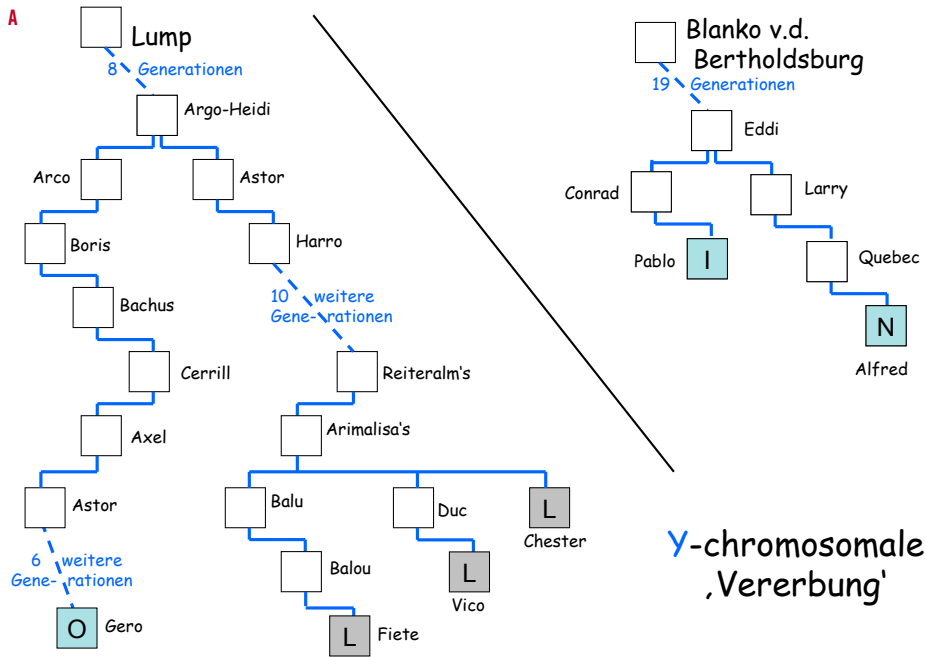
Für die DNA-Einlagerung werden zunächst vorzugsweise EDTA-antikoagulierte Blutproben verwendet, aus den weißen Blutkörperchen wird die zelluläre Erbsubstanz (Kern- und mtDNA) isoliert und gereinigt. Im Gegensatz

zur DNA aus Blutproben (noch vitale weiße Blutkörperchen), ist die DNA aus abgestorbenen Mundschleimhaut-Zellen praktisch immer mehr oder weniger degradiert, d.h. nur noch kürzere Abschnitte bzw. Fragmente sind überhaupt als Ausgangsmaterial verfügbar. Somit sind für die langfristige Einlagerung immer die frischen Blutproben den Mundschleimhautabstrichen vorzuziehen. Vorteilhaft für die DNA-Aufreinigung sind nicht die heute oftmals bevorzugten Schnellpräparationsmethoden sondern die klassischen, besonders schonenden Reinigungsverfahren, mit denen in der Folge auch sichergestellt ist, dass später möglichst all' die verschiedenen molekulargenetischen Techniken durchgeführt werden kön-

nen. Die DNA-Proben werden nach intensiver Qualitäts- und Mengenkontrolle in mehreren Teilproben tief gefroren gelagert und stehen dann für viele umfangreiche Untersuchungen zur Verfügung. Idealerweise könnten Proben von allen lebenden Hunden der betreffenden Rasse rasch erfasst werden. Zumindest von allen in der Zucht stehenden Hunden einer jeweiligen Rasse sollte aber auf jeden Fall die DNA-Einlagerung z.B. als Voraussetzung zur Zuchterlaubnis erreicht werden. Derartige Populations-basierte Biobanken stellen die notwendige Forschungsinfrastruktur für viele künftige Vorhaben dar, deren Forschungszwecke zum Zeitpunkt der Zusammenstellung der Biobank noch weitestgehend unbestimmt bzw.

Anzeige

ANZEIGE PETS WORLD



unbekannt sind.

Die Kosten für DNA-Biobanken sind für viele Hundehalter sicherlich ein wichtiges Argument, die Einrichtung und Erhaltung der Bank gründlich zu diskutieren. In diesem Zusammenhang ist vorab schon zu bedenken, dass alle nachfolgenden Untersuchungen weitaus kostengünstiger zu gestalten sind, da die DNA-Präparation immer einen ganz erheblichen Kostenfaktor bei den DNA-Tests darstellt. Es ist derzeit noch etwas früh genaue Kosten-/ Nutzenanalysen anzustellen, zumal die meisten länger existierenden Biobanken krankheitsorientiert für den Menschen an universitären Forschungsstellen ohne erheblichen kommerziellen Druck betreut werden. Die Eigentums- und Zugriffsrechte auf das Biobank-Material sollte vom jeweiligen Hundeklub mit der betreuenden Biobank-Institution vertraglich geregelt werden. Wo die DNA-Biobank vorzugsweise eingerichtet wird, entscheiden die Zuchtvereine anhand einer möglichst vertrauenswürdigen und langfristigen Perspektive der kommerziellen oder universitären Einrichtung. Auch ist zu berücksichtigen, dass die Einrichtung und Unterhaltung von DNA-Biobanken erhebliche Qualitätsansprüche an die beauftragte Institution stellt, vor allem in Bezug auf effiziente Organisation und möglichst nach DIN EN ISO akkreditierte Laborpraxis. Auch kommerzielle Unternehmen mit dem Anspruch, immer auch dem höchsten Probenaufkommen gerecht werden zu können, sollten einer kritischen Überprüfung unterzogen werden. Zentraler Gesichtspunkt bleibt jedenfalls die vergleichsweise überschaubare Investition in die Zukunft der betreffenden Rassen.

Legende zur Abbildung 1.

Stammbauminformation aus frühen Aufzeichnungen bzw. modernen Datenbanken können mittels DNA-Tests z.B. in einzelnen Weimaraner-Linien molekulargenetisch nicht nachvollzogen werden:

A. Die Y-chromosomalen Musterunterschiede (O bei Gero; L bei Fiete, Vico und Chester) sind biologisch nicht erklärbar, ebenso wenig wie die Y-Unterschiede zwischen Pablo (I) und Alfred (N).

B. Die mitochondrialen DNA-Muster stimmen bei Balu (G) und Golo (G) wie erwartet überein, wohingegen Zorro (G) gegenüber (Baldwin, Bernhard und Ambro; jeweils B) deutliche Differenzen aufweisen.

Mögliche Gründe für widersprüchliche Stammbaum-Information gegenüber den DNA-Mustern werden im Text ausführlicher diskutiert.

| DNA-BIOBANKEN | Vorteile | Nachteile |
|----------------------------|--|-------------------------|
| Zuchtordnung | allgemein verbindlich für die Rasse | müsste angepasst werden |
| Kosten | reduziert bei späteren DNA-Tests | initiale Kosten |
| Zugriff* | jederzeit, je nach Vertragstext auch für den verantwortlichen Verein | |
| Abstammung* | jederzeit überprüfbar, daher praktisch immer stimmig | |
| zukünftige Projekte | sofort möglich, auch Rückgriff auf Material verstorbener Hunde | |

*Nachteil nur für Züchter, die rein egoistische Zuchtziele verfolgen

ANZEIGE MERA