

Informatie van Optigen over DNA CEA/CH en CL

Met dank aan de Nova Scotia Duck Tolling Retriever Vereniging voor de vertaling over CEA en aan Ronald Mouwen voor de vertaling van het deel over CL.

De Collie Eye (=oog) Anomaly (=aangeboren abnormaliteit) of CEA is een verzamelnaam van een groep aangeboren ontwikkelingsstoornissen van het netvlies/vaatvlies en de achterwand van het oog. De afwijkingen komen meestal aan beide ogen voor, maar kunnen ook éézijdig voorkomen.

CEA komt o.a. voor bij de Schotse Collie (lang- en korthaar) de Border Collie, de Sheltie, de Toller en de Bearded Collie.

Er bestaan verschillende gradaties:

Tortuosity (TORT): de lichtste afwijking bestaande uit een overmatige kronkeling van de netvliesvaten. Er bestaat enig verschil van mening over de vraag of Tort wel bij het CEA-syndroom behoort. Daarom worden alleen zeer uitgesproken vaatafwijkingen aangeduid als CEA.

CRD (Chorio Retinale Dysplasie): op bepaalde plaatsen is het netvlies - vaatvlies niet goed aangelegd. Bovenstaande vormen geven weinig tot geen problemen met het gezichtsvermogen.

COL (Colobomata of sluitingsdefecten): een coloboma geeft alleen bij hoge uitzondering problemen met het gezichtsvermogen, zelfs als zij erg groot zijn en of in de papil of blinde vlek liggen.

AR (Atresia Retinae) Loslaten van retina. Het is duidelijk dat dit het gezichtsvermogen negatief beïnvloedt.

IOB (Intra Oculaire Bloedingen) In het oog treden bloedingen op. Afhankelijk van het aantal en de grootte vermindert het gezichtsvermogen hierdoor.

HP (Hypoplastische Papil of onderontwikkelde oogzenuw) Het is onzeker of dit onderdeel uitmaakt van CEA.

CEA is in het algemeen niet progressief (verslechterend). De pups worden dus met CEA geboren of niet. Alleen de AR en de IOB kunnen tijdens het verdere leven nog enigermate verslechteren, veelal door bloedingen. CEA veroorzaakt geen pijn voor de hond.

Pups kunnen alleen voor de leeftijd van 8 weken op CEA worden onderzocht. Dit is omdat de reflectorlaag in het oog dan nog niet geheel aanwezig is. Het oog is dan voor de oogspecialisten goed te beoordelen. Wanneer de pup ouder is dan 8 weken kan de inmiddels gevormde reflectorlaag in het oog plekje aan het oog van de oogspecialist onttrekken. Bij de lichtste vormen kunnen deze plekjes bij de vorming van de reflectorlaag in het oog (7-8 ste week) worden afgedekt en daardoor aan het oog van de onderzoeker worden onttrokken. Dergelijke honden lijken daardoor later vrij van CEA, terwijl zij bij de nestcontrole niet vrij zouden hebben gekregen (zogenaamde "go normals"). In het kader van de bestrijding van CEA is het dan ook het beste de controle in de 6e week te verrichten. Voor het vaststellen van de overige vormen van CEA is het beter te wachten tot de oogbol volgroeid is.

Erfelijkheid:

Bij de meeste rassen met CEA wordt tot nu toe aangenomen dat de overerving autosomaal recessief gebeurt. Dit houdt in dat alle aangetaste honden homozygoot zijn voor hetzelfde mutant gen, onafhankelijk van het feit of er nu enkel CH letsels zijn of dat er ook andere afwijkingen bijhoren. Honden die heterozygoot zijn, dit wil zeggen dat ze maar een mutant gen hebben, zullen zelf nooit oogafwijkingen hebben en kunnen dus bij oogonderzoek niet

onderscheiden worden van de homozygoot normale honden. Tot nu toe kan men nog niet echt verklaren hoe het komt dat sommige honden enkel CH hebben en andere daarbij ook nog andere afwijkingen vertonen (zoals coloboma). Aangenomen wordt dat dit mogelijk te wijten zou zijn aan een verschil in expressie van hetzelfde genotype (cea/cea). Het klinische fenotype kan dus erg gevarieerd zijn, niet enkel binnen hetzelfde ras, maar ook tussen de ouders en tussen de verschillende nakomelingen onderling. Dit verschijnsel wordt pleomorfisme genoemd, d.i. het feit dat 1 bepaald gen meer dan 1 afwijking bepaalt. Met andere woorden: de aanwezigheid van verschillende fenotypen en van maar een genotype. Erg beperkt aangetaste ouders kunnen uitgebreid aangetaste pups voortbrengen.

DNA test:

Het mutant gen voor CEA is nu gevonden. Na uitgebreid onderzoek uitgevoerd aan de Cornell Universiteit en het Fred Hutchinson Cancer Research Centrum, blijkt dat zowel de beperkte als de erge vormen van CEA/CH het gevolg zijn van eenzelfde mutatie die op een identieke plaats optreedt bij de verschillende rassen met CEA/CH. Het gaat om een recessieve mutatie. D.w.z. dat enkel die honden die een kopie van die mutatie hebben doorgekregen van vader en van moeders kant aangetast zullen zijn. De aangetaste hond is dus homozygoot recessief voor die mutatie. Het aangetaste gen is gelokaliseerd op chromosoom 37. De mutatie zelf is daarmee dus aangetoond.

Een DNA-onderzoek voor CEA/CH kan leiden tot drie uitslagen:

- Genotype Normal (vrij deze hond kan de ziekte ook niet doorgeven.)
- Genotype Carrier (99% kans op een drager)
- Genotype Affected (99% kans op een lijder)

Verwachtte resultaat in de fokkerij en strategie voor erfelijke autosomaal recessieve afwijkingen CEA/CH

Ouder 1 Genotype	Ouder 2 Genotype		
	Normal	Carrier	Affected
Normal	100% Normal/Vrij	50% Normal/Vrij 50% Carriers/Dragers	100% Carriers/Dragers
Carrier	50% Normal/Vrij 50% Carriers/Dragers	25% Normal/Vrij 50% Carriers/Dragers 25% Affected/Lijder	50% Carriers/Dragers 50% Affected/Lijder
Affected	100% Carriers/Dragers	50% Carriers/Dragers 50% Affected/Lijder	100% Affected/Lijder

De tabel laat de combinaties waarbij in elk geval één ouder Normal/Vrij getest. Bij deze combinaties is er geen risico op lijders. (de grijze achtergrond)

Alle andere combinaties zijn een risico op het produceren van pups met CEA/CH afwijkingen.

Opmerking: er zijn enkele gevallen bekend van DNA geteste CEA/CH dragers die klinische afwijkingen, die passen in het beeld van CEA/CH vertonen. Het zijn dus in tegenstelling tot hun testuitslag geen dragers maar lijders. Het gaat hierbij om de coloboma vorm. Er wordt op dit moment middels nadere research gekeken hoe dit mogelijk is.

CL (Neuronal Ceroid Lipofuscinosis):

De OptiGen CL test is een op DNA gebaseerde test die de mogelijkheid verschaft het afwijkende gen, verantwoordelijk voor CL bij de individuele Border Collie, in beeld te krijgen. CL is een autosomale recessieve afwijking, waardoor dragers geen uiterlijke afwijkingen vertonen. Via de test zijn dragers ook op te sporen, zodat er voorkomen kan worden dat er lijders ontstaan. Op basis van onderzochte Border Collies in Australië, wordt verondersteld dat 3% van de Border Collies drager is, waardoor de kans op een lijder ongeveer 1 op 1000 wordt.

Bij CL is er sprake van een opeenhoping van lysosomen (celdeeltjes) in heel veel lichaamscellen (dus niet alleen de zenuwcellen, de neuronen.). Hierdoor gaan de neuronen langzamerhand in functionaliteit achteruit waardoor allerlei lichaamsfuncties uitvallen en uiteindelijk de hond op jongere leeftijd sterft. Zieke dieren zijn gezond als ze geboren worden, maar beginnen symptomen te ontwikkelen op 1 à 2 jarige leeftijd. Per hond kan het verloop en de ernst enorm verschillen. Belangrijke symptomen zijn het verlies van coördinatie van de spieren, krampen en trillen en afwijkend gedrag. Zieke dieren worden zelden ouder dan 26 tot 28 maanden. De ziekte is niet te genezen. Behalve bij Border Collies kennen we de ziekte ook bij Engelse Setters, Tibetaanse Terriërs en Amerikaanse Bulldogs. De Optigen CL test is echter alleen specifiek voor Border Collies.

Betrouwbare identificatie van dragers is de sleutel om CL onder controle te krijgen. Zodra beide ouderdieren geen drager zijn, hoeven de pups niet getest te worden, omdat zij zeker vrij van CL zijn. Zolang deze pups dan ook alleen gekruist worden met `zeker` vrije dieren, blijft de lijn verder vrij van CL.

Mogelijke resultaten voor de OptiGen CL test		
N =	Normal (Clear)	Homozygoot voor het normale gen, kan de ziekte niet krijgen
C =	Carrier	Draagt 1 fout gen, zal zelf nooit ziek worden
A =	Affected	Homozygoot voor het foute gen, wordt zeker ziek

De CL test wordt gedaan met behulp van een klein beetje bloed, dat door een dierenarts moet worden afgenomen om de kans om vervuiling van het bloed zo klein mogelijk te houden. Verder kan op deze manier ook gekeken worden of het bloed bij de hond hoort.

Mariëlle Spronck
databasebeheerder CFH