

## Interpretation der LPN1 Gentestergebnisse

(Stand 01. Juli 2014)

**Frei (LPN1-N/N):** Ihr Hund ist frei von der LPN1-Mutation für Polyneuropathie. Das bedeutet, dass Ihr Hund zwei normale Kopien des untersuchten Gens hat, was auch als homozygot normal oder homozygot Wildtyp bezeichnet wird. Das LPN1-NN Ergebnis schliesst jedoch nicht aus, dass Ihr Hund evtl. eine andere Form einer Polyneuropathie (z.B. LPN2) hat oder Träger für eine andere Polyneuropathie-Mutation ist.

**Träger (LPN1-D/N):** Ihr Hund hat ein normale Kopie sowie eine mutierte Kopie des untersuchten LPN1 Gens, was auch als heterozygot bezeichnet wird. Das Ergebnis schliesst nicht aus, dass Ihr Hund evtl. noch eine andere Form einer Polyneuropathie (z.B. LPN2) hat oder Träger für eine weitere Polyneuropathie-Mutation ist. LPN1-DN Träger werden an etwa die Hälfte ihrer Nachkommen die mutierte Form des Gens weitergeben und an die andere Hälfte ihrer Nachkommen die normale Form des Gens.

**Betroffen (LPN1-D/D):** Ihr Hund hat zwei Kopien des mutierten LPN1 Gens, was auch als homozygot betroffen oder LPN1-homozygot bezeichnet wird. Betroffene Hunde entwickeln eine schwere Form der Polyneuropathie, die normalerweise vor Vollendung des dritten Lebensjahrs (im Durchschnitt mit eineinhalb Jahren) sichtbar wird. Betroffene Hunde werden eine Kopie des mutierten Gens an alle ihre Nachkommen weitervererben.

### Weitere Informationen zu LPN1

Wir untersuchen eine spezifische DNA-Sequenzveränderung in einem bestimmten Gen, die die LPN1-Polyneuropathie verursacht. Diese Untersuchung ist daher ein sogenannter direkter Gentest. Im Gegensatz dazu werden bei sogenannten indirekten Gentests oder Markertests DNA-Sequenzen untersucht, die nicht ursächlich für die zu testende Krankheit sind und die daher weniger genau als direkte Gentests sind. Die LPN1 Mutation wird hochwahrscheinlich autosomal rezessiv vererbt. Diese Mutation erklärt ca. 20% Fälle mit Polyneuropathie beim Leonberger die durch Nerv-Muskelbiopsie bestätigt wurden.

Wir benutzen den Buchstaben D („defekt“) für die mutierte Form des LPN1 Gens und den Buchstaben N („normal“) für die normale Form des LPN1 Gens. Jeder Hund bekommt eine Kopie dieses Gens von seiner Mutter und eine Kopie von seinem Vater. Die Kombination der N- oder D-Kopien eines Hundes wird als sein Genotyp bezeichnet. Die drei möglichen LPN1 Genotypen lauten dementsprechend N/N, D/N und D/D (siehe oben). Alle LPN1-D/D Hunde entwickeln eine schwere Form der Polyneuropathie, die vor Vollendung des dritten Lebensjahrs sichtbar wird. Hunde mit dem LPN1-N/N Genotyp entwickeln keine LPN1-Polyneuropathie, können aber unter Umständen von anderen Formen der Polyneuropathie (z.B. LPN2) betroffen sein. Hunde die mischerbig (heterozygot) für die LPN1 Mutation sind (D/N Hunde) werden als Anlageträger bezeichnet. Derzeit sind rund 28% aller von uns untersuchten unklaren Polyneuropathiefälle beim Leonberger die durch Nerv-Muskelbiopsie bestätigt wurden LPN1-D/N. Dieses ist nur schwach signifikant ( $p = 0.02$ ) abweichend von der Häufigkeit der D/N Hunde unter den uns vorliegenden gesunden Hunden, die bei 16% liegt. Die uns vorliegenden betroffenen D/N Hunde entwickelten eine Polyneuropathie frühestens nach Vollendung des sechsten Lebensjahrs.

Da weitere Formen genetisch bedingter Polyneuropathien beim Leonberger vorkommen, kann der genaue Vererbungsmodus der LPN1 nicht mit absoluter Sicherheit bestimmt werden. Anfänglich erschien es möglich, dass die LPN1 Mutation dominant wirkt, mit einem

Effekt auf die Krankheit in Abhängigkeit von der Anzahl vorliegender Kopien (mehr Kopien = gravierenderer Krankheitsverlauf) weisen die aktuellen Daten eher daraufhin, dass die LPN1 rezessiv vererbt wird und dass tatsächlich nur LPN1-D/D Hunde an der LPN1 Form erkranken. Falls LPN1-N/N oder LPN1-D/N Hunde an Polyneuropathie erkranken, liegt höchwahrscheinlich eine andere Ursache (z.B. LPN2) zugrunde. Unabhängig vom Vererbungsmodell lässt nur die Anpaarung von LPN1-D/N oder LPN1-D/D Hunden einen Welpen mit LPN1-D/D Genotyp entstehen, die dann an der früh im Leben auftretenden, hochgradigen LPN1 Form erkranken.

### Alle möglichen LPN1 Genotypwahrscheinlichkeiten für die Zucht:

LPN1-Genotypen der Eltern	Wahrscheinlichkeit für LPN1-N/N Welpen	Wahrscheinlichkeit für LPN1-D/N Welpen	Wahrscheinlichkeit für LPN1-D/D Welpen
N/N x N/N	100%	0%	0%
N/N x D/N	50%	50%	0%
N/N x D/D	0%	100%	0%
D/N x D/N	25%	50%	25%
D/N x D/D	0%	50%	50%
D/D x D/D	0%	0%	100%

### LPN1 Zuchttempfehlung

Von allen **rot** dargestellten Verpaarungen wird **abgeraten!**

Anders ausgedrückt kann aus Verpaarungen des Typs LPN1-N/N x LPN1-N/N oder LPN1-N/N x LPN1-D/N niemals ein betroffener Welpe geboren werden.

Wir raten generell dazu, dass möglichst **LPN1-N/N** Hunde **für die Zucht** eingesetzt werden. Träger (LPN1-D/N) können jedoch im Einzelfall weiterhin zur Zucht eingesetzt werden, wenn sie mit homozygot freien Hunden (LPN1-N/N) verpaart werden. Ein absoluter Zuchtausschluss aller LPN1 Anlageträger könnte die ohnehin schmale genetische Basis der Leonberger mitunter zu stark einengen und somit zu einer Häufung anderer Erbkrankheiten führen. Sehr wertvolle LPN1-D/N Zuchttiere sollten daher momentan weiter eingesetzt werden können. Diese werden bei Verpaarung mit freien LPN1-N/N Tieren 50% freien Nachwuchs haben, aus welchem dann die Tiere mit den gewünschten Eigenschaften für folgende Generationen ausgewählt werden können.

Mittelfristig, in einigen Jahren, ist aber von einem Einsatz von LPN1-D/N-Zuchttieren abzuraten. Insbesondere in Anbetracht der nur ca. 15% Träger unter allen bislang über 4000 untersuchten Leonberger weltweit, stellt ein Ausschluss generell keine extreme Bedrohung für die genetische Vielfalt der globalen Leonbergerpopulation dar. Somit revidieren wir unsere ursprünglichen Empfehlungen und würden nur noch im Einzelfall bei Tieren aus seltenen Linien einen wie oben beschriebenen, kontrollierten Einsatz von LPN1-D/N Hunden befürworten.

### Schlusswort zur Vorsicht

Seit Einführung des LPN1 Gentests wurde die Polyneuropathie nicht völlig aus der Leonberger-Population eliminiert. Der LPN1 Gentest erkennt nur einen von mehreren genetischen Risikofaktoren. Daher ist es möglich, dass Hunde mit einer anderen Form der Polyneuropathie (z.B. LPN2) sogar aus Verpaarungen von zwei LPN1-N/N freien Hunden resultieren. Der LPN1-Gentest kann jedoch zuverlässig eine schwere Form der Polyneuropathie verhindern und die Gesamthäufigkeit von Polyneuropathie beim Leonberger deutlich senken. Idealerweise geschieht das parallel zur Beachtung des LPN2 Genotyps sowie der Beachtung eines einwandfreien Gesundheitsstatus beider Eltern.

## Interpretation der LPN2 Gentestergebnisse (Stand 01. Juli 2014)

**Frei (LPN2-N/N):** Ihr Hund ist frei von der LPN2-Mutation für Polyneuropathie. Das bedeutet, dass Ihr Hund zwei normale Kopien des untersuchten Gens hat, was auch als homozygot normal oder homozygot Wildtyp bezeichnet wird. Das LPN2-NN Ergebnis schliesst jedoch nicht aus, dass Ihr Hund evtl. eine andere Form einer Polyneuropathie (z.B. LPN1) hat oder Träger für eine andere Polyneuropathie-Mutation ist.

**Betroffen / Träger (LPN2-D/N):** Ihr Hund hat eine normale Kopie sowie eine mutierte Kopie des untersuchten LPN2 Gens, was auch als heterozygot betroffen bezeichnet wird. Das Ersterkrankungsalter von LPN2 betroffenen Hunden liegt im Durchschnitt bei 6 Jahren, weist jedoch eine sehr starke Variation auf. LPN2-DN Träger werden an etwa die Hälfte ihrer Nachkommen die mutierte Form des Gens weitergeben und an die andere Hälfte ihrer Nachkommen die normale Form des Gens.

**Betroffen (LPN2-D/D):** Ihr Hund hat zwei Kopien des mutierten LPN2 Gens, was auch als homozygot betroffen oder LPN2-homozygot bezeichnet wird. Die wenigen uns bekannten betroffenen LPN2-D/D Hunde entwickeln eine Form der Polyneuropathie, die im Durchschnitt mit 5 Jahren sichtbar wird. Betroffene Hunde werden eine Kopie des mutierten Gens an alle ihre Nachkommen weitervererben.

### Weitere Informationen zu LPN2

Wir untersuchen eine spezifische DNA-Sequenzveränderung in einem bestimmten Gen, die die LPN2-Polyneuropathie verursacht. Diese Untersuchung ist daher ein sogenannter direkter Gentest. Im Gegensatz dazu werden bei sogenannten indirekten Gentests oder Markertests DNA-Sequenzen untersucht, die nicht ursächlich für die zu testende Krankheit sind und die daher weniger genau als direkte Gentests sind. Die LPN2 Mutation wird autosomal dominant vererbt. Diese Mutation erklärt ca. 25% Fälle mit Polyneuropathie beim Leonberger die durch Nerv-Muskelbiopsie bestätigt wurden.

Wir benutzen den Buchstaben D („defekt“) für die mutierte Form des LPN2 Gens und den Buchstaben N („normal“) für die normale Form des LPN2 Gens. Jeder Hund bekommt eine Kopie dieses Gens von seiner Mutter und eine Kopie von seinem Vater. Die Kombination der N- oder D-Kopien eines Hundes wird als sein Genotyp bezeichnet. Die drei möglichen LPN2 Genotypen lauten dementsprechend N/N, D/N und D/D (siehe oben). Hunde mit dem LPN2-N/N Genotyp entwickeln keine LPN2-Polyneuropathie, können aber unter Umständen von anderen Formen der Polyneuropathie (z.B. LPN1) betroffen sein.

Alle LPN2-D/N und D/D Hunde haben die genetische bedingte Empfänglichkeit eine Polyneuropathie (LPN2) zu entwickeln. Das LPN2 Erkrankungsalter weist jedoch eine sehr starke Variation auf. Einzelne LPN2 betroffene Hunde zeigen bereits mit einem Jahr Anzeichen einer Polyneuropathie, andere Fälle erst in einem Alter von bis zu 10 Jahren.

Hunde die mischerbig (heterozygot) für die LPN1 Mutation sind (D/N Hunde) werden als Anlageträger bezeichnet. Derzeit sind rund 28% aller von uns untersuchten unklaren Polyneuropathiefälle beim Leonberger die durch Nerv-Muskelbiopsie bestätigt wurden LPN1-D/N. Dieses ist nur schwach signifikant ( $p = 0.02$ ) abweichend von der Häufigkeit der D/N Hunde unter den uns vorliegenden gesunden Hunden, die bei 16% liegt. Die uns vorliegenden betroffenen D/N Hunde entwickelten eine Polyneuropathie frühestens nach

Vollendung des sechsten Lebensjahrs. Im Rahmen unserer Forschung konnten wir beobachten, dass ca. 80% der Hunde mit LPN2 Genotyp DN oder DD bis zu einem Alter von 8 Jahren erkrankten. Der Schweregrad einer Polyneuropathie bei den Eltern erlaubt keine Rückschlüsse auf den Verlauf einer Polyneuropathie bei der Nachzucht. In der Vergangenheit wurden zahlreiche LPN2 empfängliche Hunde in der Zucht eingesetzt, bevor sie selber, wenn überhaupt, zum Teil erst spät im Leben erkrankten.

### Alle möglichen LPN2 Genotypwahrscheinlichkeiten für die Zucht:

LPN2-Genotypen der Eltern	Wahrscheinlichkeit für LPN2-N/N Welpen	Wahrscheinlichkeit für LPN2-D/N Welpen	Wahrscheinlichkeit für LPN2-D/D Welpen
N/N x N/N	100%	0%	0%
N/N x D/N	50%	50%	0%
N/N x D/D	0%	100%	0%
D/N x D/N	25%	50%	25%
D/N x D/D	0%	50%	50%
D/D x D/D	0%	0%	100%

### LPN2 Zuchtempfehlung

Von allen **rot** dargestellten Verpaarungen wird **abgeraten!**

Anders ausgedrückt kann **nur** aus Verpaarungen des Typs **LPN2-N/N x LPN2-N/N** niemals ein betroffener Welpe geboren werden.

In Anbetracht der dominanten Vererbung raten wir zu einem **Ausschluss aller LPN2-DN und LPN2-DD** Leonberger von der Zucht. Nur so kann die Erzeugung von LPN2 erkrankten Nachkommen verhindert werden. Wir raten generell dazu, dass möglichst **LPN2-N/N** Hunde **für die Zucht** eingesetzt werden.

### Schlusswort zur Vorsicht

Auch durch die Einführung des LPN2 Gentests wird die Polyneuropathie leider nicht völlig aus der Leonberger-Population eliminiert. Der LPN2 Gentest erkennt nur einen von mehreren genetischen Risikofaktoren. Daher ist es möglich, dass Hunde mit einer anderen Form der Polyneuropathie (z.B. LPN1) sogar aus Verpaarungen von zwei LPN2-N/N freien Hunden resultieren. Der LPN2-Gentest kann jedoch zuverlässig eine weitere Form der Polyneuropathie verhindern und die Gesamthäufigkeit von Polyneuropathie beim Leonberger spürbar senken. Idealerweise geschieht das parallel zur Beachtung des LPN1 Genotyps sowie der Beachtung eines einwandfreien Gesundheitsstatus beider Eltern.