

GCL - Globoidzelleukodystrophie

Englisch: Globoid Cell Leukodystrophy
Krabbe Disease
Cohen Syndrome

Testdauer: 7 - 10 Tage (ab Probeneingang im Labor)

Abkürzung: GCL

Synonyme: Globoidzellen- Leukodystrophie
Krabbe- Krankheit
Morbus Krabbe
Leukodystrophie Typus Krabbe

Rassen: Irish Setter

Erbgang: autosomal rezessiv

Betroffenes Gen: *GALC - Galactocerebrosidase*

Mutation: Basenaustausch A > C (Punktmutation)
Baseneinfügung von 78 Basen (Insertion)

Beschreibung: Die Globoidzelleukodystrophie - GCL - ist eine angeborene Lipidspeicherkrankheit mit fortschreitender Veränderung (Degeneration) der weißen Substanz des Zentralnervensystems und führt zu schweren neurologischen Schäden. Die Ursache für die Globoidzelleukodystrophie bei der es zur Zerstörung der Myelinscheiden (Isolierschicht der Nervenzellen) und der Ablagerung mehrkerniger Riesenzellen (Globoidzellen) im Zentralnervensystem kommt (Krabbe 1916), ist auf einen genetisch bedingten Aktivitätsmangel des Enzyms Galactocerebrosidase (GALC) zurückzuführen (Suzuki et al. 1970, Suzuki und Suzuki 1971). Die Aufgabe der Galactocerebrosidase ist es, Myelin in ihre Bestandteile zu zerlegen. Durch den Aktivitätsmangel des GALC-Enzyms ist der Stoffwechsel des zentralen Myelin-Proteins, das die Nerven umhüllt, gestört. Dies führt letztendlich zu einer schweren Funktionsstörung des Nervensystems (Demyelinisierung).

Symptome: Erste Anzeichen, wie allgemeine Schwäche und Zittern der Gliedmaßen, einer treten bereits einige Stunden bis Wochen nach der Geburt auf. Erste klinische Anzeichen zeigen sich zwischen dem ersten und dritten Lebensmonat beginnend mit Störungen der Bewegungskoordination (Ataxie) und Lähmung/Erschlaffung (Parese) der Hinterhand. Im Verlauf der Entwicklung kommt es zu Muskelschwund (Muskelatrophie) sowie neurologischer Degeneration und Funktionseinschränkung. Aufgrund fehlender Behandlungsmöglichkeiten werden die betroffenen Tiere meist vor einem Alter von 10 Monaten eingeschläfert.

Genetische Ursache: Grund für die genetisch bedingte Globoidzelleukodystrophie - GCL - ist eine Mutation im *GALC*-Gen auf dem Hundechromosom 8. Die zugrunde liegenden Mutationen wurden bisher bei West Highland White und Cairn Terriern (Victoria et al. 1996) und bei Irisch Settern (McGraw und Carmichael 2006)

charakterisiert.

Irish Setter

Durch das Einfügen von 78 Basen an einer bestimmten und für das Gen wichtigen Position, der sogenannten konservierten Position, kann das GALC-Protein nicht mehr korrekt und voll funktionsfähig hergestellt werden.

Vererbung:

Die genetisch bedingte Globoidzelleukodystrophie - GCL - beim Irish Setter wird autosomal rezessiv vererbt (Fletcher 1969). Damit es tatsächlich zu einem Ausbruch der Erkrankung kommt, müssen zwei veränderte Genkopien vorliegen. Das bedeutet, dass sowohl die mütterliche, als auch die väterliche Kopie des GALC-Gens die genetische Veränderung aufweisen müssen. Männliche und weibliche Tiere können gleichermaßen von der Erkrankung betroffen sein. Anlageträger (carrier), also Tiere die nur eine veränderte Kopie besitzen, werden mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht von der Erkrankung betroffen sein. Durch die genetische Testung von Hunden auf Veränderungen im GALC-Gen kann festgestellt werden, ob ein Hund frei (free), Anlageträger (carrier) oder Merkmalsträger (affected) von der GLC ist.

In Hirn, Leber und Niere sowie in peripheren Weißenblutkörperchen (Leukozyten) von erkrankten GCL-Merkmalsträger (affected) ist die Enzymaktivität der Galactocerebrosidase verglichen mit klinisch gesunden Hunden verringert. Die weißen Blutkörperchen (Leukozyten) zeigen bei Anlageträgern (carrier) mittelmäßige GALC-Enzymaktivität (Suzuki et al. 1970, McGraw und Carmichael 2006). Hinsichtlich der Blutserumaktivität der GALC scheint bei Hunden allerdings eine Besonderheit vorzuliegen. Es gibt keine Unterschiede zwischen GCL-Merkmalsträger (affected) mit klinischen Anzeichen und/oder GCL-freien (clear) gesunden Hunden im Serum (Suzuki et al. 1972). Das GALC-Enzym ist aus einer α - und einer β -Komponente zusammengesetzt (Suzuki et al. 1974). Möglicherweise beschränkt sich die Produktion der funktionsunfähigen β -Komponente beim Hund auf Gewebe und weiße Blutkörperchen (Leukozyten). Im Blutserum hingegen könnte nur die funktionierende α -Komponente hergestellt werden. Dies würde den Effekt erklären, weshalb im Blutserum zwischen gesunden und kranken Hunden aufgrund der vollständigen Funktionsfähigkeit der α -Komponente kein Unterschied in der Enzymaktivität messbar ist (Suzuki et al. 1972, Suzuki et al. 1974).

Zuchtrelevanz: Bei autosomal rezessiven Erbgängen sind Anlageträger in der Regel selbst nicht erkrankt, können aber den Gendefekt mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % an die Nachkommen weitergeben. Würden demnach 2 Anlageträger miteinander verpaart werden, entstehen aus dieser Zucht zu 25 % erkrankte (affected) Nachkommen. Dies bedeutet aber nicht, dass Anlageträger generell aus der Zucht ausgeschlossen werden müssen. Vielmehr muss sichergestellt sein, dass der Zuchtpartner GCL-frei (clear) ist. Hunde, die keine Überträger der Mutation sind, haben kein erhöhtes Risiko, betroffene Welpen zu bekommen.

Mittels genetischem Test, welcher basierend auf den wissenschaftlichen Erkenntnissen in unserem Labor durchgeführt wird, kann eine Veränderung des verantwortlichen Gens eindeutig nachgewiesen werden. Die daraus gewonnenen Informationen über die genetische Veranlagung des untersuchten Tieres ermöglichen dem Züchter eine genaue Planung zukünftiger Verpaarungen.

Genotypen:

Nachfolgende Genotypen können für die Globoidzelleukodystrophie - GCL gegeben sein:

N / N

GCL-frei (clear)

Der Hund besitzt 2 normale Gene und kann keine GCL entwickeln bzw. kein krankes GCL-Gen an seine Nachkommen weitergeben

N / GCL

GCL-Anlageträger (carrier)

Der Hund besitzt 1 normales Gen und 1 verändertes *GACL*-Gen (heterozygot). Die Veränderung wird mit hoher Wahrscheinlichkeit keinen Einfluss auf die Gesundheit haben. Das veränderte Gen wird mit 50%iger Wahrscheinlichkeit an die Nachkommen weitergegeben

GCL / GCL

GCL-Merkmalsträger (affected)

Der Hund besitzt 2 veränderte *GACL*-Gene (homozygot) und wird ab einem bestimmten Alter von der Erkrankung selbst betroffen sein. Die veränderten Gene werden mit 100%iger Wahrscheinlichkeit an die Nachkommen weitergegeben.

Testablauf: Die Analysen werden in unserem Labor basierend auf Mundschleimhautabstrichen des zu testenden Tieres durchgeführt. Das Testresultat wird per Mail bzw. auf Wunsch per Post zugesendet.

Literatur:

Fletcher, T. (1969): Leukodystrophy in the dog. *The Minnesota Veterinarian*, 9, 19-22.

Krabbe, K. (1916): A new familiar infantile form of diffuse brain sclerosis. *Brain*, 39, 74-114.

Suzuki, Y., Austin, J., Armstrong, D., Suzuki, K., Schlenker, J. und Fletcher, T. (1970): Studies in globoid leukodystrophy: enzymatic and lipid findings in the canine form. *Exp Neurol*, 29 (1), 65-75.

Suzuki, Y. und Suzuki, K. (1971): Krabbe's globoid cell leukodystrophy: deficiency of galactocerebrosidase in serum, leukocytes, and fibroblasts. *Science*, 171 (966), 73-5.

Victoria, T., Rafi, M.A. und Wenger, D.A. (1996): Cloning of the canine GALC cDNA and identification of the mutation causing globoid cell leukodystrophy in West Highland White and Cairn terriers. *Genomics*, 33 (3), 457-62.

McGraw, R.A. und Carmichael, K.P. (2006): Molecular basis of globoid cell leukodystrophy in Irish setters. *Vet J*, 171 (2), 370-2.

Suzuki, K., Suzuki, Y. und Fletcher, T. (1972): Galactocerebrosidase B-Galactosidase. In Aronson, S. (Herausgeber): *Sphingolipids, Sphingolipidoses and Allied Disorders*. Plenum Press, New York 1972, S.

Suzuki, Y., Miyatake, T., Fletcher, T.F. und Suzuki, K. (1974): Glycosphingolipid betagalactosidases. 3. Canine form of globoid cell leukodystrophy; comparison with the human disease. *J Biol Chem*, 249 (7), 2109-12.