

HUU - Hyperurikosurie

Englisch: Hyperurikosuria
Urolithiasis
Urate urolithiasis

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

Abkürzung: HUU

Synonyme: Urolithiasis

Rassen: alle Rassen
Speziell für:
American Staffordshire Terrier
Australian Shepherds
Black Russian Terrier
Bulldogge, Englische
Bulldogge, Französische
Dalmatiner
Deutscher Schäferhund
Deutscher Spitz
Großer Münsterländer
Jack Russel Terrier
Labrador Retriever
Parson Russel Terrier
Pitbull
Riesenschnauzer
Südafrikanischer Boerboel
Weimaraner

Erbgang: autosomal rezessiv

Betroffenes Gen: *SLC2A9 - Solute carrier family 2 - member 9*

Mutation: Basenaustausch G > T (Punktmutation)

Beschreibung: Bei der Hyperurikosurie handelt es sich um eine genetisch bedingte Erkrankung, welche zu einer verstärkten Ausscheidung von Harnsäure im Urin führt. Harnsäure entsteht als Endprodukt des sogenannten Purinstoffwechsels. Purine sind Grundbausteine der DNA und RNA. Sterben Zellen oder werden mit der Nahrung aufgenommene Zellen abgebaut, wird die darin enthaltene DNA und RNA in Harnsäure umgewandelt. Menschen, Menschenaffen (Primaten) und Hunde der Rasse Dalmatiner bilden Harnsäure während alle anderen Säugetiere sogenanntes Allantoin ausscheiden. Der Grund liegt darin, dass im Laufe der Evolution das Enzym Uratoxidase durch eine Anhäufung von Mutationen funktionsunfähig wurde und der Umwandlungsschritt von Harnsäure in Allantoin

nicht mehr möglich ist. (Friedman et al. 1985, Oda et al. 2002). Die Entstehung der Hyperurikosurie steht nicht im Zusammenhang mit der veränderten Uratoxidase, sondern beruht auf einer Mutation im Gen *SLC2A9*. Der Defekt in diesem Gen ist nicht nur bei Dalmatinern zu finden, sondern auch bei Hunden zahlreicher anderer Rassen. Durch die genetische Veränderung in *SLC2A9* kann die Harnsäure nur mehr sehr ineffizient in die Leber und die Nieren zur Ausscheidung transportiert werden, was in weiterer Folge zu einer Anreicherung und zur Bildung von Harnsteinen führt (Bannasch et al. 2008).

Symptome: Symptome bei Urolithiasis sind Blasen- und Schleimhautentzündungen der Harnröhre hervorgerufen durch eine Reizung der Schleimhäute der ableitenden Harnwege, Vorkommen von Blut im Urin (Hämaturie), erschwerte aber gewollte Blasenentleerung (Dysurie), häufiges Wasserlassen in kleinen Mengen (Pollakisurie), Verengung/Verschluss der Harnröhre (Harnröhrenobstruktion), Entzündungen des Nierenbeckens (Pyelonephritis), Reduzierung der Nierenmasse, Niereninsuffizienz, erhöhter Harnsäurelevel im Blut und Harn.

Aufgrund des erhöhten Levels an Harnsäure im Blut und des ineffizienten Transports in die Leber und die Nieren kommt es zur Ausbildung von Blasensteinen. Diese müssen häufig operativ entfernt werden und es kommt relativ bald zu einer erneuten Bildung.

Genetische Ursache: Der genetische Defekt für die Hyperurikosurie liegt im Gen *SLC2A9*, welches einen Harnsäuretransporter darstellt. Durch den Austausch der Base Guanin gegen ein Thymin an einer bestimmten Stelle innerhalb des Gens, kann der Transportmechanismus in die Leber und die Niere nur mehr sehr ineffizient ausgeführt werden (Bannasch et al. 2008).

Vererbung: Die Hyperurikosurie wird autosomal rezessiv vererbt (Keeler 1940, Schaible 1986). 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 *SLC2A9* Gens die genetische Veränderung aufweisen müssen. Männliche und weibliche Tiere können gleichermaßen von der Erkrankung betroffen sein.

An dieser Stelle ist anzumerken, dass alle Hunde der Rasse Dalmatiner homozygot sind für die *SLC2A9* Genveränderung, also 2 veränderte Kopien besitzen. Der Defekt dürfte in der Rasse aufgrund der Selektierung für eine besonders ausgeprägte Felltupfelung fixiert worden sein (Keeler 1940, Schaible 1986). Die Ausprägung der Fellfarbe beim Dalmatiner umfasst Genveränderungen in den drei nachfolgenden unterschiedlichen Tupfelungsgenen: dem *MITF* Gen (Karlsson et al. 2007) für extremes Weiß, welches zu einer durchgehend weißen Fellfarbe führt, einer dominanten T-Mutation („Ticking“) (Little 1957), welche für die Pigmentierung der Tupfel verantwortlich ist und einem Gen, welches die Größe der Tupfel beeinflusst. Durch die räumliche Nähe der drei Tupfelungsgene und dem Gen für den Harnsäuretransporter werden diese gekoppelt bzw. zusammenhängend vererbt (Schaible 1976). Dies ist der Grund, warum die Fellfarbe bei der Rasse der Dalmatiner im Zusammenhang mit der Hyperurikosurie steht.

Zuchtrelevanz: Bei autosomal rezessiven Erbgängen sind Anlageträger zwar selbst nicht erkrankt, können aber den Gendefekt mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % an ihre 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 HUU-frei (clear) ist.

Mittels genetischem Test, welcher basierend auf wissenschaftlichen Arbeiten 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:	<p>Nachfolgende Genotypen können für die Hyperurikosurie gegeben sein:</p> <p>N / N HUU-frei (clear) Der Hund besitzt 2 normale Gene und kann keine Hyperurikosurie entwickeln bzw. kein krankes <i>SLC2A9</i> Gen an seine Nachkommen weitergeben</p> <p>N / HUU HUU-Anlagetträger (carrier) Der Hund besitzt 1 normales Gen und 1 verändertes <i>SLC2A</i>- Gen. Die Veränderung wird mit hoher Wahrscheinlichkeit keinen Einfluss auf die Gesundheit haben. Das veränderte Gen wird mit 50%iger Wahrscheinlichkeit an die Nachkommen weitergegeben.</p> <p>HUU / HUU HUU-Merkmalsträger (affected) Der Hund besitzt 2 veränderte <i>SLC2A9</i> Gene und wird ab einem bestimmten Alter von der Erkrankung selbst betroffen sein. Die veränderten Gene werden mit 100%iger Wahrscheinlichkeit an die Nachkommen weitergegeben.</p>
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:	<p>Keeler, C. E. (1940) The Inheritance of Predisposition to Renal Calculi in the Dalmatian. <i>Journal of American Veterinary Medical Association</i> 96, 507-510</p> <p>Little, C. (1957) <i>The Inheritance of coat color in dogs</i>, Howell Book House, New York</p> <p>Schaible, R. H. (1976) Linkage of a pigmentary trait with a high level uric acid excretion in the Dalmatian dog. <i>Genetics</i> 83, 68</p> <p>Friedman, T. B., Polanco, G. E., Appold, J. C., and Mayle, J. E. (1985) On the loss of uricolytic activity during primate evolution-I. Silencing of urate oxidase in a hominoid ancestor. <i>Comparative Biochemistry and Physiology. B, Comparative Biochemistry</i> 81, 653-659</p> <p>Schaible, R. H. (1986) Genetic predisposition to purine uroliths in Dalmatian dogs. <i>The Veterinary clinics of North America. Small Animal Practice</i> 16, 127-131</p> <p>Oda, M., Satta, Y., Takenaka, O., and Takahata, N. (2002) Loss of urate oxidase activity in hominoids and its evolutionary implications. <i>Molecular Biology and Evolution</i> 19, 640-653</p> <p>Karlsson, E. K., Baranowska, I., Wade, C. M., Salmon Hillbertz, N. H., Zody, M. C., Anderson, N., Biagi, T. M., Patterson, N., Pielberg, G. R., Kulbokas, E. J., 3rd, Comstock, K. E., Keller, E. T., Mesirov, J. P., von Euler, H., Kampe, O., Hedhammar, A., Lander, E. S., Andersson, G., Andersson, L., and Lindblad-Toh, K. (2007) Efficient mapping of mendelian traits in dogs through genome-wide association. <i>Nature Genetics</i> 39, 1321-1328</p> <p>Bannasch, D., Safra, N., Young, A., Karmi, N., Schaible, R. S., and Ling, G. V. (2008) Mutations in the <i>SLC2A9</i> gene cause hyperuricosuria and hyperuricemia in the dog. <i>PLoS Genetics</i> 4, e1000246</p>