



'Dankzij onderzoek los je het op.'

Ongeveer tien jaar geleden zag veterinaire neuroloog Paul Mandigers voor het eerst ernstig zieke puppy's van het ras Markiesje. In eerste instantie was niet duidelijk wat er mis was met de hondjes. Dankzij onderzoek vonden moleculair geneticus Peter Leegwater en hij, allebei verbonden aan het Expertise Centrum Genetica van de faculteit Diergeneeskunde, de genetische oorzaak. Er worden nu geen zieke pups meer geboren. Een unieke situatie.

Paul Mandigers: "Een groot deel van de puppy's uit het eerste nest dat ik zag, was aangedaan. In rust waren de pups voor het oog normaal, maar zodra ze gingen lopen, verkrampden ze en konden ze niets meer.

Ik dacht niet meteen aan een genetische aandoening. Het kon nog van alles zijn. Pathologisch onderzoek leverde niets op. Toen een tweede en derde nest zich aanbood, zijn er monsters naar Amerikaanse en Zwitserse pathologen gestuurd. De uitslag bleef hetzelfde. Op dat moment was het voor ons helder: het is waarschijnlijk een genetische aandoening. We begonnen met het verzamelen van DNA-materiaal.

NIEUWE ONTWIKKELINGEN: BETER CLASSIFICEREN

"In 2015/2016 maakten we een nieuwe indeling van het enorme scala van vreemde ziektebeelden. Met de indeling kun je beter inzoomen als je een genetische aandoening onderzoekt. Vorig jaar publiceerden we 'International veterinary canine dyskinesia task force ECVN consensus statement: Terminology and classification'.

Bij de pups zagen we een bewegingsstoornis. Zodra ze wilden lopen, verkrampden ze. Omdat het plotseling optreedt, noem je het een paroxysmale dyskinesie. Dat is een hele specifieke neurologische aandoening. Van een aantal bewegingsstoornissen bij onze huisdieren vonden we de genetische oorzaak eerder al. En zo komen we bij Peter Leegwater."

HET GENETISCH ONDERZOEK'

Leegwater: "We voerden DNA-onderzoek uit bij zes Markiesjes uit vier nesten. De zieke dieren vergelijk je met gezonde honden. We keken waar, in welk deel van het DNA, de patiënten overeenkomsten hadden. In dit geval was er een duidelijke piek in het gebied van het gen SOD1. Mutaties in dit gen kunnen neurologische afwijkingen geven, zoals degeneratieve myelopathie bij de hond en ALS bij de mens. Wat de pups lieten zien, lijkt op een aandoening bij kinderen waarbij de functie van het gen helemaal is uitgeschakeld. Bij de zieke puppy's werkt het gen niet goed. Als gevolg daarvan worden schadelijke moleculen niet opgeruimd en kan weefsel schade ontstaan, voornamelijk in het centraal zenuwstelsel. De Markiesjes met het gemuteerde gen krijgen de ziekte allemaal en op zeer jonge leeftijd. In tegenstelling tot de SOD1-mutaties die degeneratieve myelopathie veroorzaken. Die leiden pas op latere leeftijd - en vaak ook helemaal niet - tot het ziektebeeld. Dat verschillende mutaties in SOD1 kunnen leiden tot wezenlijk verschillende ziektebeelden, is onlangs ook herkend bij de mens. Er worden nu geen pups meer geboren met paroxysmale dyskinesie. Fokkers sturen bloed van de fokhonden naar het laboratorium van de faculteit voor onderzoek of de mutatie aanwezig is. Zo wordt vermeden dat dragers met elkaar worden gekruist. Het doel is de mutatie weg te krijgen. Maar dat vraagt enkele generaties."

HET ADVIES: OMSCHRIJF WAT JE ZIET

Zie je een ziekte bij een ras, ook bij een kruising, omschrijf wat je ziet. Als je het kunt classificeren, kun je nagaan of er iets over is gepubliceerd. En als het een rasdier is, dan kan het zijn dat de mutatie al beschreven is. Is er niets bekend is en lijkt het genetisch te zijn? Neem contact op met het Expertise Centrum Genetica van de faculteit Diergeneeskunde.

Dr. Peter Leegwater is moleculair geneticus en doet DNA-onderzoek naar DNA-mutaties die in verband staan met erfelijke ziektes.

Dr. Paul Mandigers is veterinaire neuroloog en onderzoeker op het gebied van de neurologie. 