

Uppdatering Projekt Leonberger 2019

Osteosarkom och Hemangiosarkom.

Universiteten i Minnesota och Bern har investerat kraftigt i hemangiosarkom och osteosarkomgenetiska studier tillsammans med Uppsala universitet och breda institutet. Vårt senaste engagemang har använt vår senaste medicinska databasuppdatering, som i kombination med storskalig SNP-genotypning under de senaste 2 åren, har producerat totalt 273 fall av osteosarkom (genomsnittlig dödsålder eller senaste uppdatering = 7,9 år, intervall 3 - 13,5 år), ~ 161 hemangiosarkom (exakt diagnos ibland svårt) (medelålder = 9 år, intervall 4 - 13 år) och 355 kontroller (medelålder 10,6 år, intervall = 8 - 13,8 år) som har genotypats på SNP-arrayerna. Dessutom har 8 osteosarkomfall, 4 hemangiosarkom och 8 cancerkontroller sekvenserats genom helgenom. Sen en tid tillbaka har våra hemangiosarkom SNP-uppgifter varit i händerna på Broad institutet och osteosarkom-SNP-uppgifter har varit i händerna på Uppsala universitet. Att dessa kollegor skulle utföra nästa fas av analysen var vår överenskomna plan sedan flera år och vi kände oss äro-bundna att följa den, eftersom de är experter på cancergenetik och initierade projektet. Vi spelade den viktiga rollen att tillhandahålla de fantastiska datauppgifterna. Vår egen och deras första analys av uppgifterna indikerar att datan är tillräckligt kraftfull för att identifiera nyckelplatser som är associerade med sjukdomen, inklusive en som identifierats tidigare (2013) i andra raser. De preliminära resultaten från hemangioprojektet identifierade rasspecifika föreningar och presenterades vid International Feline och Canine Genetics-konferensen i maj 2019 i Bern. Baserat på denna analys av tillgängliga data, så tittar vi efter att finna studier, för att identifiera de specifika generna och mutationerna som ligger till grund för de genomiska "träffarna" från SNP-arrayerna. Vi fortsätter helt säkert med detta arbete, att uppdatera medicinska register och genotypa de nya fallen och kontrollerar att det tillhandahålls en av de rikaste dataregister i sitt slag inom forskning av genetisk cancer på hund.

Perifera neuropatier / laryngeal förlamning (LPN1, LPN2 och relaterade tillstånd).

LPN1- och LPN2-mutationerna förklarar ~ 33% av alla misstänkta fall av perifera neuropatier (PN). De publikationer som härrör från dessa upptäckter har rapporterats tidigare. Våra nuvarande uppgifter om LPN1-bärare och sjukdom är att ~ 20% av alla PN-fall som inte kan hänföras till LPN2 har LPN1 DN-genotypen; dvs en enda kopia av LPN1-genen, då två kopior av D-allelen, tidigare har ansetts vara nödvändigt för att orsaka sjukdom. Emellertid kompliceras denna tolkning av LPN1 D/N och sjukdomen, av det faktum att 12,7% av alla kontroller också är LPN1 D/N. Så, en enda kopia av LPN1-genen kan bidra till sjukdom i vissa fall, men dess exakta roll är inte klar eller konsekvent.

Vi tror att många av dessa andra PN-diagnoser måste ha andra genetiska baser, vilket kan vara en kombination av en enda gen och flera genetiska orsaker. I arbetet med att förklara mer av de ännu ej beskrivna genetiska baserna för neurosjukdom har vi nu data från 375 fall (medelålder från början 5,5 år, intervall 10 veckor – 13 år, 271 hanar och 104 tikar). Av dessa fall har 187 en ålder från början av <6 år, så har en svårare form av sjukdom, där en enklare genetisk orsak kan vara ansvarig. Vår data inkluderar också 371 kontroller (medelålder 10,1 år, intervall 8–13,9 år, 157 hanar och 214 tikar). U av M och Bern kombinerat har 40 WGS från olösta LPN-fall och 2 kontroller.

Som en början på att förklara de ännu oförklarade orsakerna, har vi hittat en ny mutation närvarande i en liten bråkdel av Leonberger laryngeala förlamningsfall, liksom i Saint Bernards, Labradorer och Bulldogs. Den låga frekvensen för denna mutation gör det lite svårare att hitta tillräckligt med fall för att bevisa dess kausalitet. För närvarande har vi 17 homozygota Leonberger för denna nya mutation, vilket representerar ~ 5% av fallen av laryngeal förlamning som inte förklaras av LPN1 eller LPN2;

ingen av de 471 kontrollerna vi har genotypade är homozygota, men ~ 10% är bärare. Ytterligare Saint Bernards kan vara en stor hjälp här, eftersom mutationen är vanligare i den rasen. Vi har 30 fall av Saint Bernard polyneuropati (5 är LPN1 - DD), och av de återstående 25 fallen är 8 (32%) homozygota för denna nya mutation kontra 1,3% (4 av 300) Saint Bernardpopulationskontroller med okänd laryngeal förlamningsstatus. Vi är nu också medvetna om 11 "shaker" valpar som visar tecken, möjligen på grund av mild cerebellar ataxi som minskar med åldern. En kull på 7 hade två valpar som var instabila i bäckenbenen och skakade, med skakningar på huvud och nacke när de stod. En av dem är hel-genom sekvensbestämd och sökandet efter några övertygande förmodade mutationer pågår. Vi tror starkt på att det fortfarande kan finnas några enskilda genorsaker, men det är också möjligt att de är mer genetiskt komplexa och kommer att fortsätta att analysera SNP-arraygenotypdata som åtföljs av helgenom-sekvensdata för att föreslå nya mutationer associerade med neurosjukdomar. Vi är mycket intresserade av prover från drabbade Leonbergers som är kända för att vara LPN1 & LPN2 NN, särskilt yngre fall då de kanske tydligare kommer att informera oss om medverkan av gener som inte är LPN1 och LPN2 gener. För att utvärdera risken och predispositionen för sjukdomar i rasen Leonberger har även en omfattande utvärdering av stamtavledatabasen (> 145 000 hundar) och alla tillgängliga genomiska data (~ 1200 hundar) utförts i Bern och sammanfattas för närvarande i ett vetenskapligt dokument, som kommer att publiceras under nästa år. Resultaten indikerar en genomsnittlig inavel på ~ 30% och inga signifikanta undergrupper i den nuvarande världsomfattande populationen. Trots en ökande populationsstorlek har betydande genetisk mångfald tappats på grund av den uppenbara populära hanhunds effekten, vilket indikerar att avelsråden bör ändras för att åtminstone bibehålla den nuvarande genetiska mångfalden i rasen.

LEMP (leukoencephalomyelopathy).

LEMP är ett neurodegenerativt tillstånd med en typisk debut i ung ålder, vanligtvis före 3 år, med bekräftade fall 1–6 år. Det orsakar en förlust av myelin vilket resulterar i långsamt försämrade gångavvikelser, med lesioner i ryggmärgen som kan sträcka sig till hjärnan. LEMP är en recessiv egenskap och bärarhastigheten är ~ 15%. LEMP-arbetet publicerades förra året

Hypotyroidism.

Vi hade en preliminär, men betydande locus av intresse för hypotyreos på kromosom 36, erhållen med 52 fall och 65 kontroller. Den nya genotypen för SNP-array data har genererat en skara av 103 fall med information som överensstämmer med en diagnos av hypotyreos, tillsammans med över 550 hundar som är äldre än 8 år, utan tecken att använda som kontroller. Vi ser fram emot att analysera denna information, förhoppningsvis åtföljd av medicinska data för sköldkörtelhormonstatus, det kommande året.

Pälsfärgsstudier.

I Bern hade vi tidigare beskrivit den genetiska orsaken till den mycket sällsynta bruna (choklad) pälsfärgen i Leonbergers. Nyligen, i samarbete med University av Rennes, hittade vi den genetiska varianten som ligger bakom sandfärgen (grädde), den så kallade "I (intensiteten) locus", som finns i olika hundraser, inklusive Leonberger. Dessa upptäckter är publicerade i Hédan B, Cadieu E, Bothereel N, Dufaure de Citres C, Letko A, Rimbault M, Drögemüller C, Jagannathan V, Derrien T, Schmutz S, Leeb T, André C. Identifiering av en Missense-variant i MFSD12. Involverat i utspädning av fenomelanin som leder till vit- eller krämpälsfärg hos hundar. Genes (Basel). 2019 May 21;10(5). pii: E386. doi: 10.3390/genes10050386. Undersökningen av black and tan pälsfärg pågår och inkluderar också en sällsynt Leonberger som visar denna fenotyp. Alla dessa pälsfärger är recessivt nedärvda drag.