

# NIEUWSBRIEF

## CDMC update



Op 9 juli jl. is onderstaand onderzoek gepubliceerd  
(Genes 2022, 13, 1223. <https://doi.org/10.3390/genes13071223>):

### **SLC25A12 Missense Variant in Nova Scotia Duck Tolling Retrievers Affected by Cerebellar Degeneration—Myositis Complex (CDMC)**

#### **Waar gaat het nu om?**

Zoals eerder in de Nieuwsbrief van juni vermeld ontving de fokaangelegenhedencommissie op 4 februari 2022 een meldformulier van een eigenaar, het betrof een melding van een ernstig zieke Toller.

Kort samengevat beïnvloed CDMC de werking van de hersenen, spieren en zenuwen. Het verloop van de afwijking verschilt per hond, prognoses kunnen (nog) niet gesteld worden. Behandeling bestaat niet, alleen symptoom bestrijding.

#### **De verschijnselen kort samengevat:**

- ataxie / dronkenmansgang
- stijve gang (hypermetrie)
- bunny hopping (konijnhoppen)
- lopen met overgestrekte voorpoten
- verlies van balans en coördinatie
- algehele (spier)zwakte en onderontwikkelde spieren
- vertraagde/verslechterde reflex
- extreem hoge creatine kinase waardes
- spierkrampen o.a. in de nek, ogen ook de kaak is vaak betrokken.
- stress, vermoeidheid, fysieke inspanning, hoge mate van concentratie en in een nieuwe omgeving zijn kunnen de symptomen triggeren of verergeren.
- beetje vaag maar, aanvallen lijken soms iets van epilepsie weg te hebben

De leeftijd waarop de neurologische symptomen begonnen, lag tussen 10 weken en 6 maanden.

In Zwitserland (*Vetsuisse Faculty, University of Bern*) liep er op dat moment al een onderzoek. Op ons verzoek zijn er zes verwante Nederlandse honden meegenomen in hun research, die uitslagen zijn in de laatste Nieuwsbrief gedeeld.

Tijdens het latere mailcontact met de RCS Zuchtcommissie (FAC van de Retriever Club Schweiz) gaf deze aan dat zij het voordeel hebben dat de bloedmonsters van alle fokhonden in Bern (Vetsuisse biobank) worden opgeslagen en zo hebben ze, samen met de UC Davis Bannasch biobank, snel stappen kunnen maken in het onderzoek.

# Extra Nieuwsbrief juli 2022

Nova Scotia Duck Tolling Retriever Club Nederland



Er zijn in totaal 345 bloedmonsters van SHSB geregistreerde Zwitserse NSDTR's getest, daar zijn 29 dragers uit voortgekomen (die de mutatie voor de ziekte in hun genetica dragen, maar niet aangetast door de ziekte). 4 Van deze 29 dragers zijn fokdieren. Geen van deze honden vertonen momenteel symptomen.

Wij hebben in ieder geval een verzoek ingediend voor het delen van de stamboomnamen van deze 29 dragers.

Vererving: *autosomal recessive trait of inheritance*

Autosomale recessieve vererving betekent dat een dier vrij kan zijn (homozygoot normaal), lijder (homozygoot afwijkend) of drager (heterozygoot). Draggers kunnen de mutatie verspreiden in de populatie zonder dat ze zelf de symptomen hebben. Hierdoor is met name het aantonen van dragers van groot belang om verspreiding te voorkomen.

- Een dier is VRIJ (Genotype: N / N [Homozygous normaal]) en heeft twee gezonde allelen (homozygoot normaal). Dit dier zal bij gebruik in de fokkerij geen afwijkingen krijgen en kan de afwijking niet doorgeven aan de volgende generatie.
- Een dier is DRAGER (Genotype: N / CDMC [Heterozygous]) en heeft een gezond allel en een defect allel (heterozygoot). Het dier zal het mutante (defecte) allel aan de helft van zijn nakomelingen doorgeven. Draggers kunnen in een aantal gevallen zelf ook last hebben van het defecte allel, maar zullen in de regel geen symptomen hebben.  
Een drager mag alleen gepaard worden met een 'VRIJ' partner.
- Een dier is LIJDER (Genotype: CDMC / CDMC [Homozygous mutant]) en heeft dus twee defecte allelen (homozygoot afwijkend). Lijders geven het afwijkende allel door aan al hun nakomelingen in de volgende generatie en krijgen zelf symptomen die horen bij de ziekte.

Note: er zijn verschillende notaties van de uitslag:

C / C	Clear	N / N
C / T	Carrier	N / CDMC
T / T	Affected	CDMC / CDMC

Vererving autosomaal recessief:	Interpretatie fokkerij:
VRIJ x VRIJ	100% VRIJ
VRIJ x DRAGER	50% VRIJ 50% DRAGER
VRIJ x LIJDER	100% DRAGER
DRAGER x DRAGER	25% VRIJ 50% DRAGER 25% LIJDER
DRAGER x LIJDER	50% DRAGER 50% LIJDER
LIJDER x LIJDER	100% LIJDER



## **Samenvatting van de publicatie “SLC25A12 Missense Variant in Nova Scotia Duck Tolling Retrievers Affected by Cerebellar Degeneration—Myositis Complex (CDMC)”:**

In dit onderzoek <sup>[1]</sup> werden twee nesten van ver-ervante Nova Scotia Duck Tolling Retrievers (NSDTR) onderzocht, waarvan vier pups werden aangetast door een aandoening in de kleine hersenen (cerebellum) deze aangedane honden lieten in niet alle gevallen neuromusculaire zwakte zien – *Neuromusculaire zwakte is spierzwakte met als gevolg krachtverlies*. Het fenotype werd cerebellaire degeneratie-myositis complex (CDMC) genoemd.

De onderzoekers <sup>[1]</sup> vermoedden een erfelijke aandoening en startten een genetische analyse. Het genoom van één aangetaste hond werd gesequenced – *het analyseren van een nucleotide-volgorde van een nucleïnezuur of aminozuurvolgorde van een eiwit* - en vergeleken met 565 controle-genen. Dit onderzoek leverde een private eiwit-veranderende SLC25A12 variant op – *Een private proteïne variant is een zeldzame genmutatie die meestal alleen in een enkele familie of een kleine populatie wordt gevonden* - in de aangetaste hond, XM\_038584842.1:c.1337C>T, voorspelt resulterend in de aminozuur verandering XP\_038440770.1: (p.Pro446Leu). De genotypes bij de variant co-segregeerden – *zonderden zich samen af* - met het fenotype zoals verwacht voor een monogene autosomaal recessieve – *nakomelingen krijgen dit alleen als beide ouders het veranderde genenpakket hebben* - wijze van overerving in beide nesten. Genotypering van 533 extra NSDTR toonde allelfrequenties van de variant van 3,6% en 1,3% in respectievelijk een Europees en een Noord-Amerikaans cohort. De beschikbare klinische en biochemische gegevens, samen met de huidige kennis over SLC25A12 varianten en hun functionele impact bij mensen, muizen en honden, suggereren dat de p.Pro446Leu variant een kandidaat oorzakelijk defect is voor het waargenomen fenotype bij de getroffen honden.

Bij de hond heeft de vooruitgang in genetisch onderzoek geleid tot de ontdekking van diverse genetische varianten die neurologische fenotypes veroorzaken. Veel van deze erfelijke neurologische aandoeningen zijn beperkt tot één van de ongeveer 300 erkende hondenrassen. Bij de Nova Scotia Duck Tolling Retriever (NSDTR), is een degeneratieve encephalopathie met vermoedelijk autosomaal recessieve overerving eerder beschreven (OMIA 002055-9615). Aangetaste honden vertonen episodes van duidelijke bewegingen tijdens de slaap, verhoogde angst, geluidsfobie, en gang abnormaliteiten. MRI en postmortem – *na het overlijden* - onderzoek toonden symmetrische veranderingen in de cerebellaire caudatuskernen – *nucleus caudatus is de zogenaamde staartkern die in de vorm van een langgerekte ‘C’ in beide hersenhelften loopt. Deze kernen geven allerlei informatie door over de positie van het lichaam en regelen de houding van de poten (of armen en benen bij de mens)* - van de aangetaste honden. De causale genetische variant voor de beschreven ziekte is tot nu toe niet gerapporteerd.

Het huidige onderzoek werd gestart na de presentatie van een NSDTR nest, waarin waarbij een enkele pup een combinatie van cerebellaire en neuromusculaire verschijnselen vertoonde die niet in overeenstemming waren met de eerder gepubliceerde degeneratieve encephalopathie bij de NSDTR. Vandaar dat een nieuwe erfelijke ziekte werd vermoed. Tijdens onze studie werd een tweede, ver verwante nest met drie extra getroffen honden geïdentificeerd en opgenomen in de analyse. Het doel van dit project was om het klinische fenotype grof te karakteriseren en een mogelijke genetische oorzaak te onderzoeken.

Dit is een korte hopelijk verhelderende samenvatting van het eerder gepubliceerde Engelstalige onderzoek.

Wilt u meer weten over de onderzoeksopzet en de verhandeling, klik dan op de link voor het volledige document > <https://www.mdpi.com/2073-4425/13/7/1223>.

# Extra Nieuwsbrief juli 2022

Nova Scotia Duck Tolling Retriever Club Nederland



<sup>[1]</sup> **Het onderzoeksteam bestaat uit:** Matthias Christen<sup>1</sup>, Stefan Rupp<sup>2</sup>, Iris Van Soens<sup>3</sup>, Sofie F. M. Bhatti<sup>4</sup>, Kaspar Matiasek<sup>5</sup>, Thilo von Klopmann<sup>2</sup>, Vidhya Jagannathan<sup>1</sup>, Indiana Madden<sup>6</sup>, Kevin Batchler<sup>6</sup>, Danika Bannasch<sup>6</sup> en Tosso Leeb<sup>1</sup>

1

<sup>1</sup> Institute of Genetics, Vetsuisse Faculty, University of Bern, 3001 Bern, Switzerland

2

<sup>2</sup> Neurology Department, Tierklinik Hofheim GbR, 65719 Hofheim am Taunus, Germany

3

<sup>3</sup> Companion Animal Internal Medicine Section, Faculty of Veterinary Medicine, Liège University, 4000 Liège, Belgium and Dierenziekenhuis Hart van Brabant, 5144 AM Waalwijk, The Netherlands

4

<sup>4</sup> Small Animal Department, Faculty of Veterinary Medicine, Ghent University, 9820 Merelbeke, Belgium

5

<sup>5</sup> Section of Clinical and Comparative Neuropathology, Centre for Clinical Veterinary Medicine, Ludwig-Maximilians Universität München, 80539 Munich, Germany

6

<sup>6</sup> Department of Population Health and Reproduction, University of California-Davis, Davis, CA 95616, USA

## Testen?

De test is beschikbaar via Labogen Duitsland, heet daar nu nog "Inflammatory myopathy" maar zal binnenkort aangepast worden naar "Cerebellar Degeneration and Myositis Complex (CDMC)".

<https://shop.labogen.com/en/genetic-test-order/dog/nova-scotia-duck-tolling-retriever/>

Mocht je de test gaan doen of al hebben gedaan dan zouden wij willen verzoeken deze uitslag met ons te delen. Kopie van de uitslag, en de toestemming dat we de uitslag mogen publiceren, kan gestuurd worden naar [fac@tollertales.nl](mailto:fac@tollertales.nl)

Onze dank!

**2 Select breed:** Reset selection

Nova Scotia Duck Tolling Retriever  Old Danish Pointing Dog  Olde English Bulldogge  Old English Sheepdog  Old German Herding Dogs  other / unknown  Papillon

**3 Select genetic test:**

**Genetic diseases**  
Sample material: 0.5 – 1.0 ml EDTA blood or 2 x cheek swab (dog & cat) / approx. 20 mane-tail hair (horse)

**Sampling information**

<input type="checkbox"/> 8294 - Chondrodysplasia and -dystrophy (CDDY and IVDD risk) ⓘ €59.50*	<input type="checkbox"/> 8154 - Hyperuricosuria (SLC) ⓘ €59.50*
<input type="checkbox"/> 8326 - Cleft lip/palate and syndactyly (CLPS) ⓘ €59.50*	<input checked="" type="checkbox"/> 8788 - Inflammatory myopathy ⓘ €59.50*
<input type="checkbox"/> 8304 - Collie eye anomaly (CEA) partnerlaboratory** ⓘ €59.50*	<input type="checkbox"/> 8062 - Malignant hyperthermia (MH) ⓘ €59.50*
<input type="checkbox"/> 8158 - Degenerative myelopathy exon 2 (DM exon2) ⓘ €77.50*	<input type="checkbox"/> 8127 - Progressive retinal atrophy (prcd-PRA)partner*** ⓘ €77.50*

[Show all tests \(for all breeds\)](#)