

## Rabinow-Syndrom in Bulldoggen entdeckt?

Haustierrassen weisen bemerkenswerte morphologische Variationen auf, die sich aus jahrhundertelanger künstlicher Selektion und Zucht ergeben. Die Identifizierung der genetischen Veränderungen, die zu diesen Variationen beitragen, könnte entscheidende Erkenntnisse über die molekularen Grundlagen der Gewebe- und Organismismorphogenese liefern.

Bulldogs, French Bulldogs und Boston Terrier teilen viele morphologische und krankheitsvorbeugende Eigenschaften, einschließlich der Morphologie des brachyzephalen Schädels, der weit gesetzten Augen und der kleinen Statur. Im Gegensatz zu anderen brachyzephalischen Hunden weisen diese Rassen auch Wirbelmissbildungen auf, die zu einem abgeschnittenen, geknickten Schwanz (Korkenzieherrute) führen.

Die vollständige Genomsequenzierung von 100 Hunden aus 21 Rassen identifizierte 12,4 Millionen bi-allele Varianten, die diese Einschlusskriterien erfüllten. Whole Genome Association dieser Varianten mit der Rasse, die den Phänotyp der Korkenzieherrute definiert, wurde mit 10 Fällen und 84 Kontrollen durchgeführt und identifizierte eine Frameshift-Mutation im WNT-Pfadgen DISHEVELLED 2 (DVL2) (Chr5: 32195043\_32195044del,  $p = 4,37 \times 10^{-37}$ ) als die am stärksten assoziierte Variante im Hundegenom.

Diese DVL2-Variante wurde bei Bulldogs und französischen Bulldogs fixiert und hatte bei Boston Terriern eine hohe Allelfrequenz (0,94). Die DVL2-Variante trennte rezessiv mit thorakalen und kaudalen Wirbelsäulenmissbildungen mit unvollständiger und variabler Penetranz für thorakale Wirbelmissbildungen zwischen verschiedenen Rassen. Wichtig ist, dass analoge Frameshift-Mutationen in den menschlichen Genen DVL1 und DVL3 das Robinow-Syndrom verursachen, eine angeborene Erkrankung, die durch ähnliche kraniofaziale, Gliedmaßen- und Wirbelmissbildungen gekennzeichnet ist. Die Analyse des DVL2-Variantenproteins des Hundes zeigte, dass seine Fähigkeit, sich einer WNT-induzierten Phosphorylierung zu unterziehen, reduziert ist, was darauf hindeutet, dass eine veränderte WNT-Signalisierung zum Robinow-like-Syndrom in den Spießbruten beitragen kann.

## Zusammenfassung des Autors

Einige Hunderassen zeichnen sich durch extreme morphologische Unterschiede zu ihrem Vorfahren, dem Wolf, aus.

Eine Gruppe von drei Rassen (Bulldog, French Bulldog und Boston Terrier) zeichnet sich durch einen breiten Kopf, kurze Schnauze, weit auseinander liegende Augen, geringe Größe und Anomalien der Wirbelknochen von Rücken und Schwanz aus. Diese Rassen werden als die Korkenzieherrutenrassen bezeichnet, da die Besonderheit, die bei diesen Rassen einzigartig und leicht zu sehen ist, ihre verkürzten und geknickten Ruten sind.

Diese Rasse ist als Haushund immer beliebter geworden, obwohl sie Gesundheitsprobleme hat, die mit ihrer Morphologie verbunden sind. Wir analysierten die Genomsequenzen von 100 Hunden, darunter 10 Schraubendeckel, und identifizierten alle genetischen Unterschiede zwischen diesen Hunden.

Wir verglichen diese Unterschiede dann, um Veränderungen in den DNA-Sequenzen zu identifizieren, die mit dem Screw Tail verbunden sind. Die Mutation und das identifizierte betroffene Gen sind sehr ähnlich wie die Arten von Mutationen, die nachweislich für eine seltene menschliche Erkrankung mit ähnlichen klinischen Anomalien verantwortlich sind, das so genannte Robinow-Syndrom.

Wir zeigen, dass die Hundemutation ein verändertes Protein bildet, das ein wichtiges Zell-Zell-Kommunikationssystem beeinflusst, das für die Gewebeentwicklung entscheidend ist.

[https://journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10.1371%2Fjournal.pgen.1007850&fbclid=IwAR2IFhfI6\\_Kv6F08cjBxh\\_EryfWG3RkvaWGwHqTVGwmrsxhHTy4iQumvNk0](https://journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10.1371%2Fjournal.pgen.1007850&fbclid=IwAR2IFhfI6_Kv6F08cjBxh_EryfWG3RkvaWGwHqTVGwmrsxhHTy4iQumvNk0)