

Suche nach einem Marker zur Diagnose von DSLD

Von: Dr. Jaroslava Halper

Unser Vorschlag stellt eine neue Herangehensweise vor, um dem Geheimnis von DSLD auf die Spur zu kommen. Wir sind der Meinung, man sollte nach Mutationen oder anderen Genveränderungen suchen, die im Zusammenhang bestimmter Proteoglykan Wachstumsfaktoren (bei Paso Peruanos und Quarter Horses mit DSLD) auftauchen und als Basis für einen genetischen Marker dienen könnten.

DSLID ist wahrscheinlich eine vererbare muskuloskeletale Krankheit, die die Nutzbarkeit der Pferde verkürzt und neben dem Paso Peruano, bei dem es häufig diagnostiziert wird, auch Quarter Horses, Araber oder Vollblüter befällt. Auch wenn es manchmal in schwacher Form für einige Jahre erträglich ist, führt DSLID irgendwann zu nicht heilbarer Lahmheit, verbunden mit immensen Kosten für Besitzer und Züchter, und schließlich sogar zum Tod.

Es gibt zur Zeit drei Methoden, um DSLID bei Pferden zu diagnostizieren: ärztliche Untersuchung, Ultraschall und Nackenbandbiopsie.

Auch wenn diese drei Methoden in Kombination relativ verlässlich sind, sind sie nicht genau genug und schwächere Formen werden oft nicht erkannt. Wichtiger ist noch, dass sie nicht hilfreich sind, um herauszufinden, ob DSLID an die Nachzucht betroffener Pferde weitergegeben wird oder um den Verlauf der Krankheit zu beurteilen. Es handelt sich um klinische Tests, nicht um Gentests. Hinzu kommt, dass ein später Ausbruch oder spätes Erkennen der Krankheit bedeutet, dass schadhafte Gene bereits an die nächste Generation weitergegeben wurden, sobald man Symptome erkennt. Ein genetischer Marker oder Biomarker könnte diese Probleme beheben, da DSLID bereits identifiziert werden könnte, bevor es ausbricht, und somit die Verbreitung bei zukünftigen Generationen verringert wird.

Unsere bisherigen Forschungen haben ergeben, dass es beim equinen DSLID eine Veränderung in der Glykosylierung von Dekorin gibt. Dekorin ist ein Proteoglykan (ein Protein, an das lange Kohlenhydratketten gehängt sind), das den Aufbau von Kollagenfasern reguliert. Kollagen ist das Struktureiweiß von Sehnen. Unsere Forschungen zeigen, dass möglicherweise eine Genmutation bei Enzymen vorliegt, die bei der Glykosylierung von Dekorin beteiligt sind. Dekorin steuert den Aufbau und die Aufrechterhaltung von Kollagen.

Zuletzt haben wir uns vor allem mit dem Identifizieren bestimmter Wachstumsfaktoren beschäftigt, die den Stoffwechsel von Sehnenbestandteilen regulieren und möglicherweise an der Entstehung von DSLID beteiligt sind. Diese Wachstumsfaktoren gehören zur Familie der TGF β , genauer gesagt BMP2 und TGF β . BMP2 interessiert uns am meisten, da es im Anfangsstadium von DSLID in hohen Konzentrationen vorkommt.

Es kann bedeuten, dass auch andere Gene (und nicht nur die Enzyme, die an der Proteoglykan Verarbeitung beteiligt sind) entweder zu DSLID führen oder zumindest dazu beitragen.

Mit der Illumina EQUINESPN50 Kompletengenomsequenz-Analyse haben wir einige veränderte Stellen in der DNA von DSLID Pferden betroffenen gefunden. Die Gene, die nah an diesen Bereichen lagen, beinhalteten Matrix Metalloproteinase (MMP9) und Sulfatase 2 (SULF2), mit anderen Worten - Enzyme, die an der Verarbeitung von Proteoglykan beteiligt sind.

Zusammenfassend weisen unsere Daten darauf hin, dass die vorrangige Störung bei der Verarbeitung von Proteoglykan liegt - entweder im Enzym selbst oder in einem Wachstumsfaktor der das Enzym steuert.

Wir wissen im Moment nicht, ob DSLD eine Krankheit an sich ist, die von einem mutierten Gen ausgelöst wird, oder eine Gruppe von Störungen, die nach außen hin gleiche Symptome zeigen, aber auf verschiedenen Genen liegen.

Welche Gene haben das Potenzial, als Marker für DSLD genutzt werden zu können? Ganz oben auf unserer Liste stehen diejenigen, die Proteine und Enzyme zur Regulierung des Proteoglykan Stoffwechsels beeinflussen. Um unsere Hypothesen zu testen, werden wir uns auf die Erforschung von relevanten Wachstumsfaktoren (in Dr. Halpers Labor) und auf die Sequenzierung des vollständigen equinen Genoms konzentrieren (in der Hoffnung, SNPs oder Genmutationen im Blut von DSLD Pferden zu finden - durchgeführt von Dr. Cothran).

Gene, bei denen Mutationen festgestellt wurden, werden weiter analysiert. Danach wird untersucht, ob im Gewebe diese Mutationen und/oder abnormale Wachstumsfaktoren ebenfalls gefunden werden können - ein erster Schritt um eine Diagnosemethode zu entwickeln (durchgeführt in Dr. Halpers Labor).

Wir denken, dass die Sequenzierung des gesamten Genoms (Durchführung durch Dr. Cothran) mindestens eine Mutation im Zusammenhang mit DSLD herausstellen wird.

Da DSLD möglicherweise eine multifaktorielle Krankheit oder eine Gruppe von sich ähnelnden Störungen ist, könnten bei verschiedenen Rassen verschiedene Mutationen gefunden werden. Es ist daher besser, die DNA verschiedener Rassen zu untersuchen, wie zum Beispiel die von Paso Peruanos (bei denen DSLD zuerst festgestellt wurde) und Quarter Horses (wir haben DSLD bei einigen Pferden festgestellt und hören von Besitzern und Züchtern, dass es zunehmend auftritt). Damit ließe sich feststellen, ob nur ein Gen oder mehrere betroffen sind.

Wir denken auch, dass biochemische und pathologische Untersuchungen von Gewebeproben (Durchführung durch Dr. Halper) parallel zur genetischen Forschungsarbeit laufen sollte. Diese Arbeit wird die genetischen Daten bestätigen und zeigen, ob ein Eiweißprodukt eines mutierten Gens tatsächlich im Gewebe vorhanden ist. Unsere gemeinsamen Anstrengungen werden nötig sein um herauszufinden, welcher Marker oder welche Mutation sich am besten eignet um in der Diagnose eingesetzt zu werden, und dieses Diagnoseverfahren dann auch zu entwickeln.