

Gentestentwicklung für die kongenitale Leberfibrose (CLF) beim Freiburger

M. Drögemüller, N. Albrecht, S. Gerber, A. Marchand, M. Welle,
V. Gerber, R. Straub, P.-A. Poncet, S. Klopfenstein, H. Hasler,
S. Rieder, C. Drögemüller, T. Leeb

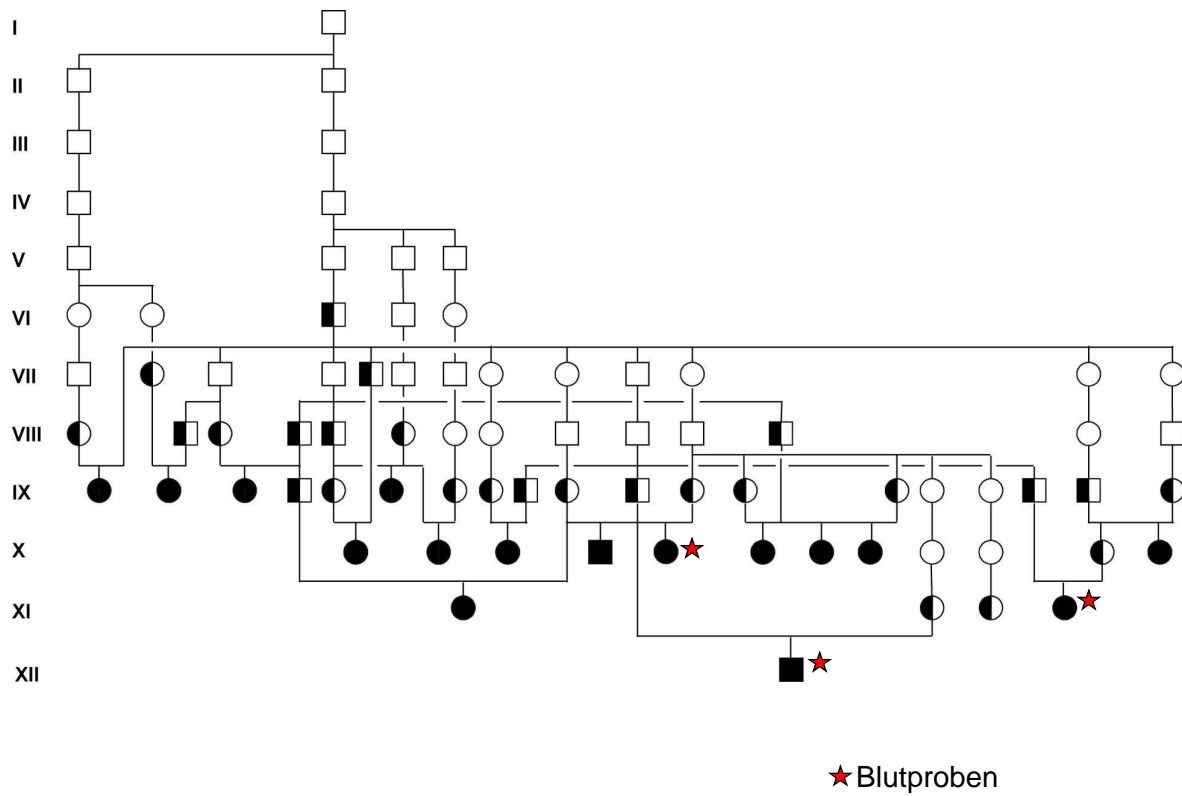
Institut für Genetik
Universität Bern

Leberfibrose



- **Vergrösserte Leber**
- **Zysten**
- **Gelb-graue Farbe**
- **Tod mit 2-6 Monaten**

Stammbaumanalyse



Kartierung der Mutation

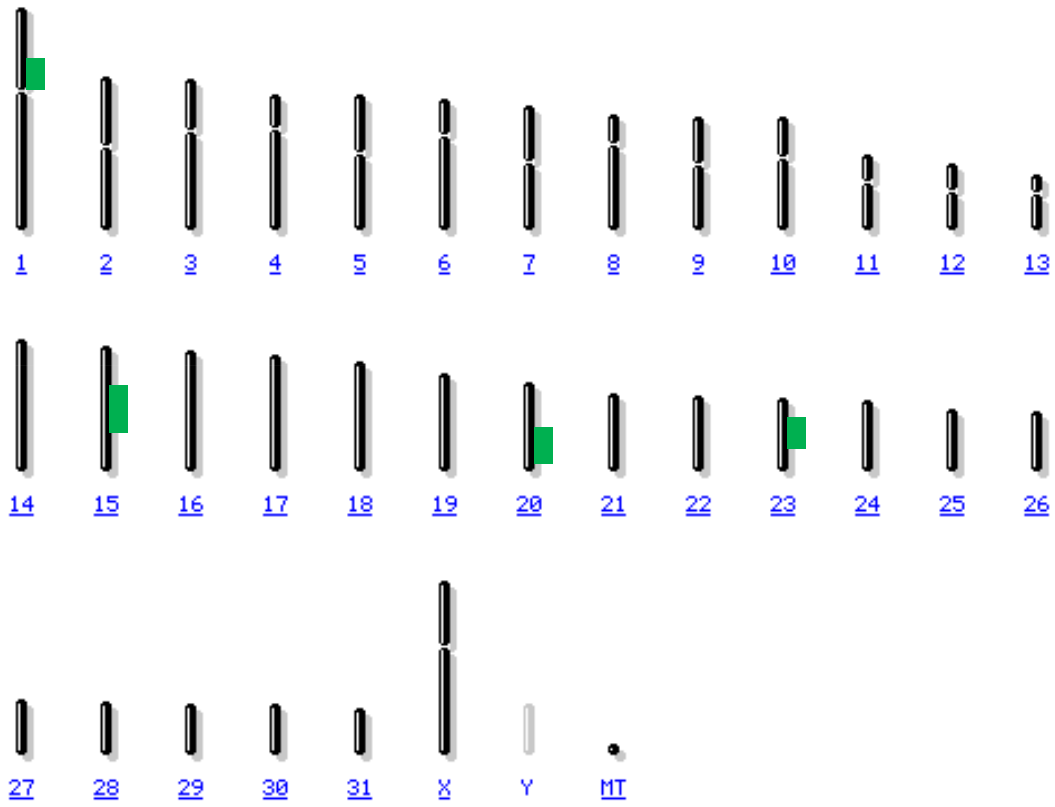
Fälle 20 Formalin-fixierte Paraffin-eingebettete (FFPE) Proben

3 frische Proben

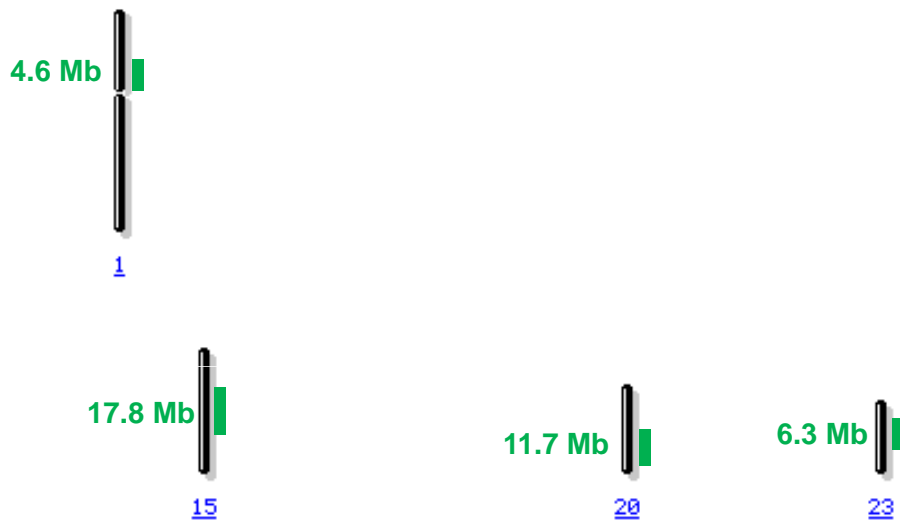
Kontrollen >500

3 Fälle auf 60k illumina Chip

Homozygotie-Kartierung

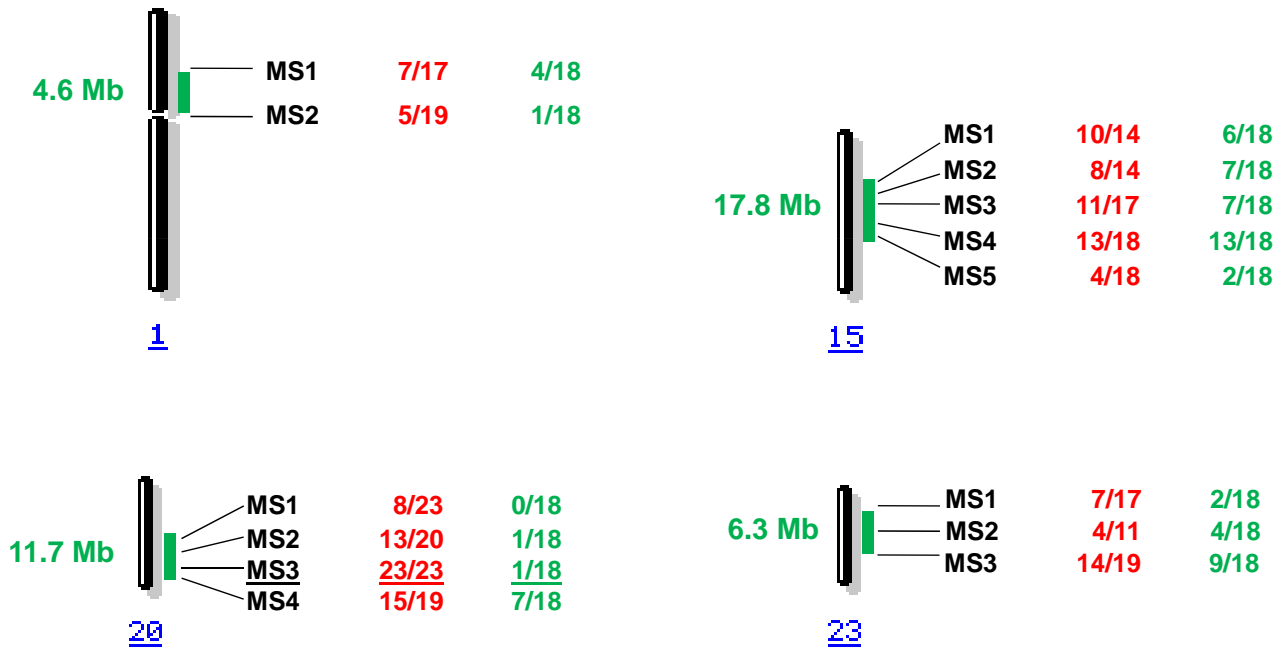


Homozygotie-Kartierung

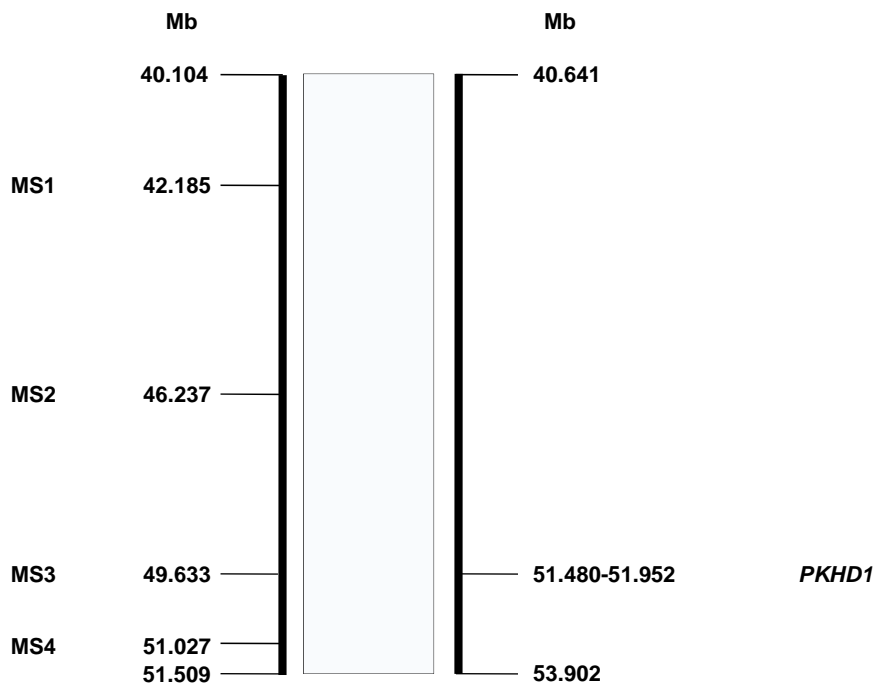


Homozygotie-Kartierung

homozygot/alle genotypisierte Fälle vs homozygot/alle genotypisierte Kontrollen



ECA 20 Build 2.0 HSA 6 Build 37



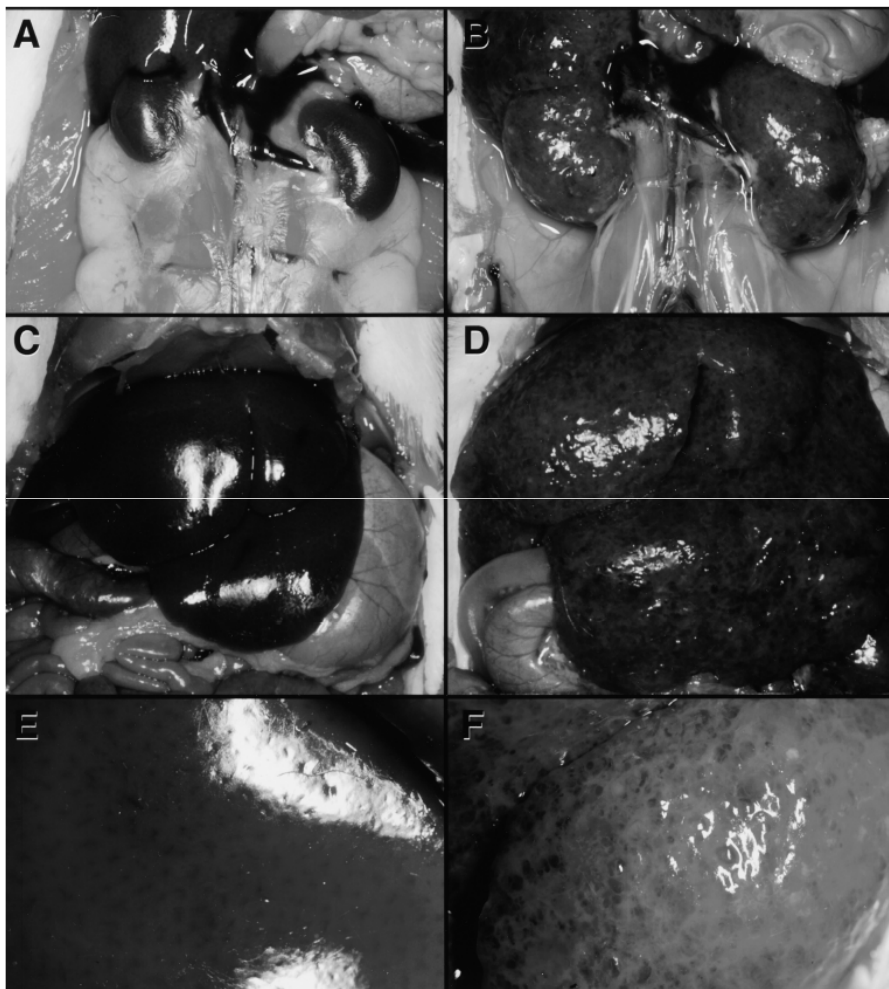
The gene mutated in autosomal recessive polycystic kidney disease encodes a large, receptor-like protein

Christopher J. Ward¹, Marie C. Hogan¹, Sandro Rossetti¹, Denise Walker¹, Tam Sneddon¹, Xiaofang Wang¹, Vicky Kubly¹, Julie M. Cunningham², Robert Bacallao³, Masahiko Ishibashi⁴, Dawn S. Milliner¹, Vicente E. Torres¹ & Peter C. Harris¹

Am. J. Hum. Genet. 70:1305–1317, 2002

***PKHD1*, the Polycystic Kidney and Hepatic Disease 1 Gene, Encodes a Novel Large Protein Containing Multiple Immunoglobulin-Like Plexin-Transcription-Factor Domains and Parallel Beta-Helix 1 Repeats**

Luiz F. Onuchic,^{1,3} Laszlo Furu,^{4,*} Yasuyuki Nagasawa,^{1,*} Xiaoying Hou,⁶ Thomas Eggermann,⁸ Zhiyong Ren,⁶ Carsten Bergmann,⁸ Jan Senderek,⁸ Ernie Esquivel,⁴ Raoul Zeltner,⁴ Sabine Rudnik-Schöneborn,⁸ Michael Mrug,⁶ William Sweeney,⁹ Ellis D. Avner,⁹ Klaus Zerres,⁸ Lisa M. Guay-Woodford,^{6,7} Stefan Somlo,^{4,5} and Gregory G. Germino^{1,2}



***pck* Ratte**

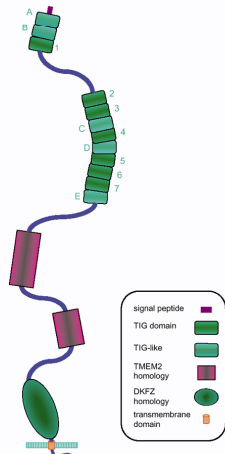
PKHD1 Gen

~ 500 kb

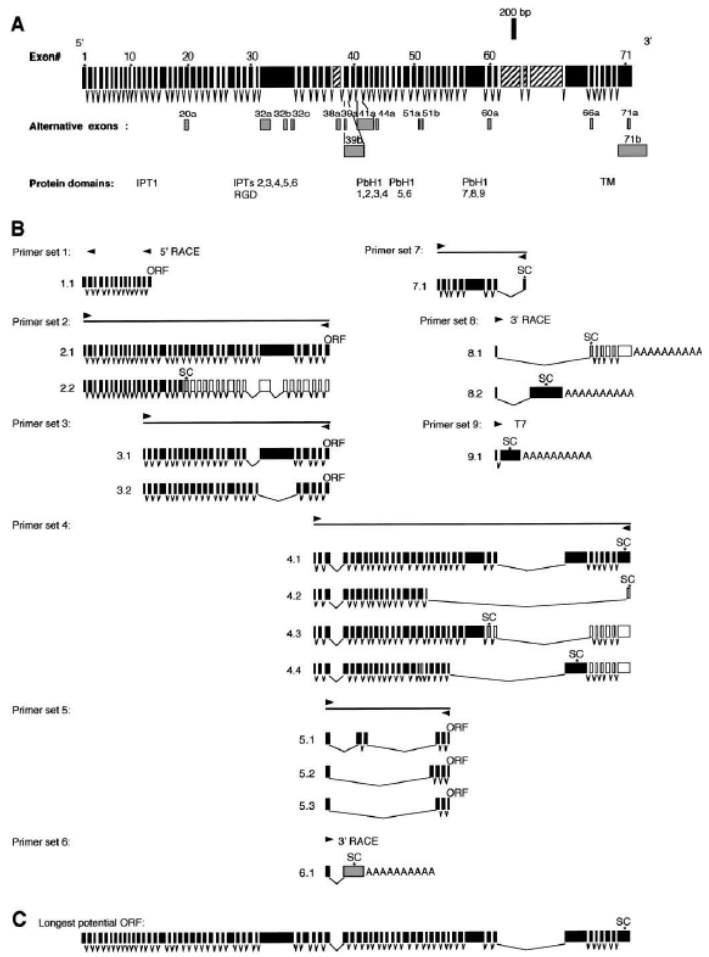
> 70 exons

~15 kb mRNA (→ >4000 aa)

alternativ gespleisste Transkripte



Ward et al., 2002



Onuchic et al., 2002

Re-Sequenzierung des equinen *PKHD1* Gens

67 Exons des längsten ORF, gesamtes Gen in Arbeit

Material: 2 CLF-Fälle
1 CLF-Träger
1 Kontrolle

Ergebnis: 705 DNA-Varianten
144 assoziiert

10 kodierend (Isoform 1)

6 nicht-synonym

4 still

134 in Introns

Re-Sequenzierung des equinen *PKHD1* Gens

6 nicht-synonyme SNPs

Material: **23 Fälle**
 6 Träger
 18 FM Kontrollen

| Exon | <i>PKHD1</i> Position | Genotyp | CLF Fälle | CLF Träger | FM Kontrollen |
|---------------------------|---------------------------|---------|-----------|------------|---------------|
| 5 | c.317A>G p.Glu106Gly | AA | 6 | 4 2 | 4 |
| | | AG | | | 9 |
| | | GG | | | 5 |
| 18 | c.1679G>A p.Arg560Glu | GG | 3 | 4 2 | 3 |
| | | AG | | | 8 |
| | | AA | | | 5 |
| 32 | c.3733G>A p.Glu1245Lys | GG | 3 | 1 | 4 |
| | | AG | | | 3 |
| | | AA | | | 3 |
| | c.4041C>T silent | CC | 3 | 1 | 4 |
| | | CT | | | 3 |
| | | TT | | | 3 |
| c.4471G>T p.Ala1491Ser | GG | 2 | 4 2 | 4 | |
| | GT | | | 11 | |
| | TT | | | 3 | |
| 37 | c.6094C>T p.His2032Tyr | CC | 7 | 6 | 10 |
| | | CT | | | 8 |
| | | TT | | | 8 |
| 43 | c.6872T>A p.Ile2291Asn | TT | 21 | 6 | 10 |
| | | AT | | | 8 |
| | | AA | | | 8 |

Re-Sequenzierung des equinen *PKHD1* Gens

Exons 37 & 43

192 weitere FM Kontrollen

48 Pferde aus 28 verschiedenen Rassen

| Exon | <i>PKHD1</i> Position | Genotyp | CLF Fälle | CLF Träger | FM Kontrollen | Andere Rassen |
|------|---------------------------|---------|-----------|------------|---------------|---------------|
| 37 | c.6094C>T p.His2032Tyr | CC | 7 | 6 | 183 | 39 |
| | | CT | | | 25 | 9 |
| | | TT | | | | |
| 43 | c.6872T>A p.Ile2291Asn | TT | 21 | 6 | 184 | 39 |
| | | AT | | | 24 | 9 |
| | | AA | | | | |

Indirekter Gentest

1'331 Freiberger

A/A („betroffen“) 22 (1.6 %)

A/T („Träger“) 170 (12.8%)

T/T („frei“) 1'139 (85.6%)

Indirekter Gentest

1'296 Freiberger, unabhängig von Forschungsprojekt

| | | |
|-------------------|-------|----------|
| A/A („betroffen“) | 1 | (0.1 %) |
| A/T („Träger“) | 156 | (12.0%) |
| T/T („frei“) | 1'139 | (87.9%) |

Zusammenfassung

- indirekter Gentest etabliert
- in Verbindung mit Pedigree-Daten: Sicherheit >98%
- ca. 12% Träger in der Freiberger-Population
- wahrscheinlich 13 Trägerhengste in der Decksaison 2010

Dank



Schweizerischer Freiburgerzuchtverband



Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra



Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra



Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

