

## Ierse setter

Voor de Ierse setter werden 5 DNA testen beschikbaar in het publiek domein uitgevoerd. Het betreft leukocyt adhesie deficiëntie (CLAD), degeneratieve myelopathie (DM), globoid cell leukodystrophy (GCL, ook aangeduid als ziekte van Krabbe), en progressieve retina atrofie (PRA) rod cone dysplasie 1 (PRA-rcd1) en 4 (PRA-rcd4). Voor elk van de aandoeningen wordt vermeld hoeveel dieren (n) werden getest. De in het projectvoorstel voorgestelde test voor hemofilie A werd vervangen door de meer relevante, recent ontwikkelde test voor PRA-rcd4 (LOPRA).

Genotypering van de mutatie ([GenBank:NC\_006613.3] nt 38537012 ic: G/C) in *ITGB2* die aanleiding geeft tot CLAD (Kijas et al., 1999), de mutatie ([GenBank:NC\_006585.3] nt 91747714 ic: G/A) in *PDE6B* die aanleiding geeft tot RCD1 (Suber et al., 1993) en de 1-bp insertie ([GenBank:NC\_006599.3] nt 22907389 ic: -/C) in *C17H2orf71* die aanleiding geeft tot RCD4 (Downs et al., 2013) gebeurde via PCR gevolgd door sequentiebepaling. Genotypering van de mutatie ([GenBank:NC\_006613.3] nt 26540342: G/A) in *SOD1* die aanleiding geeft tot DM (Awano et al., 2009) gebeurde via een TaqMan assay. Genotypering van de 78-bp insertie ([GenBank:NC\_006590.3] na positie nt 59294627 ic) in *GALC* die aanleiding geeft tot GCL (McGraw en Carmichael, 2006) gebeurde via PCR gevolgd door gelelektroforese.

**Samenvattende tabel resultaten Ierse setter.** *Wt = wild type of het normale allel. Mut = het mutante, ziekteverwekkende allel. Wt/Mut dieren zijn heterozygote dragers. Voor recessieve aandoeningen zijn ze zelf niet aangetast, maar ze geven de mutatie door aan 50% van hun nakomelingen.*

Frequentie %	CLAD	DM	GCL	RCD1	RCD4
Wt/Wt	100,0	100,0	100,0	100,0	60,5
Wt/Mut	0,0	0,0	0,0	0,0	31,4
Mut/Mut	0,0	0,0	0,0	0,0	8,1
Wt	100,0	100,0	100,0	100,0	76,2
Mut	0,0	0,0	0,0	0,0	23,8

**Canien leukocyt adhesie deficiëntie (CLAD) type I** is een autosomaal recessieve aandoening van het immuunsysteem veroorzaakt door een mutatie in het *ITGB2* gen. Aangetaste dieren zijn heel gevoelig voor allerlei infecties en sterven hier meestal aan. In de publicatie waarin de oorzakelijke mutatie voor het eerst werd beschreven werd een frequentie van het mutant allel van ongeveer 4,5% gevonden (uitsluitend dragers; 18 op 203 geteste dieren)(Kijas et al., 1999). In een vervolgstudie werden door deze auteurs Ierse setters getest afkomstig uit 10 verschillende landen waaronder België. Van de 46 geteste dieren afkomstig uit België waren 3 drager of een frequentie van het mutant allel van 3,2%. In de Zweedse

populatie van Ierse setters was dit 13,4% (waarbij 2/164 aangetaste dieren), in de Finse 6,9% (5/36) en in de Nederlandse 4,2% (3/36). Over de 10 landen heen bekeken was de frequentie 11,2% (van sommige landen waren er slechts enkele dieren en de Zweedse populatie maakt bijna de helft uit van het totaal aantal geteste dieren, met name 164/339). Uit de publicatie is niet duidelijk op basis waarvan de stalen werden verzameld. De voornaamste conclusie was dat de mutatie werd aangetroffen in alle landen (Kijas et al., 2000). In twee latere studies werd de frequentie van dragers geschat op 13% (7 op 54 dieren) in de VS (Foureman et al., 2002) en 7,6% in Australië (7 op 87 dieren)(Jobling et al., 2003). Nog iets recenter werd de frequentie van het mutant CLAD allel in Duitsland geschat op 11% (Pfeiffer en Brenig, 2005).

Het feit dat in deze studie de CLAD mutatie niet werd aangetroffen (n = 85) wijst aan dat de frequentie van het mutant allel efficiënt werd gereduceerd, gebruikmakend van de sinds meer dan 10 jaar beschikbare DNA-test en aangepaste fokschema's.

**Degeneratieve myelopathie (DM)** is een autosomaal recessief overervende fatale neurodegeneratieve aandoening van het ruggenmerg die zich pas op latere leeftijd doorzet (vanaf 8 jaar)(Awano et al., 2009). Zie ook de beschrijving voor DM bij de Duitse herder. De DM test was niet opgenomen in het projectvoorstel wat betreft de Ierse setter. De test werd toch meegenomen omdat de aandoening volgens de Orthopedic Foundation for Animals (<http://www.offa.org>) ook voorkomt bij de Ierse setter. In onze studie werd de mutatie echter niet aangetroffen bij dit ras (n = 86). Op de aangehaalde website wordt melding gemaakt van 11 geteste Ierse setters waarvan 1 aangetaste en 1 drager. Andere frequentiegegevens zijn niet beschikbaar in de wetenschappelijke literatuur.

**Globoid cell leukodystrophy (GCL)** is een autosomaal recessieve aandoening van het metabolisme veroorzaakt door een mutatie in het *GALC* gen. Het is een progressief ernstiger wordende aandoening leidend tot verlamming en uiteindelijk de dood van het dier. De auteurs die de oorzakelijke mutatie beschreven vonden 3 dragers op 24 geteste Ierse setters uit verschillende families in de VS en suggereerden op basis daarvan dat de mutatie vrij frequent voorkomt (McGraw en Carmichael, 2006). Andere frequentiegegevens zijn niet beschikbaar in de wetenschappelijke literatuur. Het kan echter sterk betwijfeld worden dat GCL frequent voorkomt. In onze studie werd het mutante allel niet aangetroffen (n = 86). Daar er niet specifiek werd gefokt tegen GCL kunnen we aannemen dat de frequentie in de Belgische Ierse setter populatie altijd heel laag is (geweest).

**Progressieve retina atrofie (PRA) rod cone dysplasie 1 (PRA-rcd1)** is een autosomaal recessieve, vroeg optredende oogaandoening die wordt veroorzaakt door een mutatie in het *PDE6B* gen (Suber et al., 1993). Het aantal dragers van PRA rcd1 werd in de VS geschat op 7,8% (Aguirre et al., 1999). Andere frequentie gegevens zijn niet beschikbaar in de wetenschappelijke literatuur. Net als voor CLAD werd er de afgelopen jaren routinematig

getest voor de rcd1 mutatie, wat ook hier wellicht de verklaring is waarom de mutatie niet werd aangetroffen in onze studie (n = 86).

**Progressieve retina atrofie (PRA) rod cone dysplasie 4 (PRA-rcd4)** is een autosomaal recessieve oogaandoening die recent werd beschreven en wordt veroorzaakt door een mutatie in het *C17H2orf71* gen (Downs et al., 2013). Deze auteurs vonden dat de mutatie wereldwijd is verspreid in zowel de Ierse als de Gordon setter en dat aan een hoge frequentie. Hun berekening voor de Ierse setter in de VS en VK kwam op een frequentie van ongeveer 29% voor het mutant allel met daarbij naar schatting 41% dragers en 8,3% aangetaste dieren. Dit komt ongeveer overeen met onze bevindingen zijnde 23,8% voor de allelfrequentie en 8,1% respectievelijk 31,4% voor de aangetaste dieren en dragers. Deze hoge frequentie is wellicht mede te verklaren doordat niet op de aandoening werd geselecteerd vanwege het relatief late optreden (vandaar ook de populaire naam LOPRA voor de aandoening, late onset PRA).

### ***Fokadvies***

De geteste mutaties verantwoordelijk voor CLAD, DM, GCL en RCD1 werden niet aangetroffen in onze studie. Het routinematig opnemen van deze DNA-testen in fokprogramma's heeft dan ook weinig zin.

Gezien de hoge frequentie en het late optreden van RCD4 (LOPRA) is het raadzaam om, zeker in eerste instantie, de dragers zoveel mogelijk te blijven gebruiken in verantwoorde fokschema's en met opvolging via een DNA-test, dit om de genetische diversiteit van het ras niet in gevaar te brengen.