Megakolon-Syndrom

Erbliches Megakolon-Syndrom bei Weißschecken

Betreff: KIT, Genotyp KK (*EnEn*)

Ein angeborenes Megakolon ist eine **schwere Funktionsstörung des Dickdarms**, einhergehend mit einer massiven Ausdehnung vor allem im Bereich des aufsteigenden Dickdarms.

Basierend auf Veröffentlichungen von Nachtsheim (1943) und Richardson (1952, 1953) beschrieb Robinson (1955)[1] eine verminderte Lebensfähigkeit von homozygoten Weißschecken mit Genotyp *EnEn*: „*A* '*primae facie*' *case for lowered viability of the genotype would appear to be evident*." (Auf den ersten Blick erscheint eine verminderte Lebensfähigkeit dieses Genotyps offensichtlich zu sein.)

Die Ergebnisse von Wieberneit & Wegner (1995)[2] verdeutlichten, dass die Schadwirkung des *En*-Allels bei Homozygothie - **Wachstumsverzögerung, erhöhte Sterblichkeit, pathologische Veränderungen des Darms** - stark vom genetischen Hintergrund, wie Modifikatorgenen oder dem Inzuchtgrad, beeinflusst werden kann. Auch Geschlecht oder sonstige Umweltbedingungen könnten eine Rolle spielen.
Nicht nur pigmentierte Kaninchen (*C_EnEn*), sondern auch albinotische mit *ccEnEn*-Genotyp waren anfällig für die Erkrankung Megakolon-Syndrom.[3]
In früheren Arbeiten stellte die Gruppe um Wieberneit & Wegner (Tierärztliche Hochschule Hannover, Institut für Tierzucht und Genetik) bei Kaninchen mit *EnEn*-Genotyp - untersucht wurden **Riesenschecken und Englische Schecken** - verringerte Tageszunahmen/ Schlachtkörpergewichte (Wieberneit *et al*. 1991), eine reduzierte Anzahl an Nervenzellen in Teilen des Dickdarms (Gerlitz *et al*. 1993), sowie eine Tendenz zur Unterfunktion der Schilddrüse (Flemming *et al*. 1994) in Verbindung mit einer vergrößerten Nebenniere (Mahdi *et al*. 1992) fest.[4]

Fontanesi *et al*. (2010)[5] konnten EDNRB als ursächliches Gen des *English-Spotting*-Lokus bei Riesenschecken ausschließen, und in Folge richtete die Arbeitsgruppe ihre Aufmerksamkeit auf das **KIT**-Gen.

Fontanesi *et al*. (2014)[6] züchteten insgesamt 138 **Riesenschecken** (*en*/*en*, *En*/*en* sowie *En*/*En* in der F1-Generation).

Einige dieser Riesenschecken wurden im Alter von 70 bis 75 Tagen geschlachtet und bei 50 Tieren (15x *En*/*En*, 23x *En*/*en*, 12x *en*/*en*) der Darm visuell überprüft. Alle Tiere mit *En*/*En*-Genotyp zeigten deutliche Anzeichen eines Megakolons, dagegen keines der Tiere mit *En*/*en*- und *en*/*en*-Genotyp.

Bei zehn euthanasierten Riesenschecken der F1-Generation (35 bis 40 Tage alt; 4x *en*/*en*, 6x *En*/*En*; weibliche als auch männliche Tiere) wurde mittels anatomisch-histochemischer und Genexpressions-Analyse festgestellt:

- Kaninchen mit *En*/*En*-Genotyp hatten einen deutlich erweiterten aufsteigenden Dickdarm.
- Die RNA-Transkripte des KIT-Gens aus verschiedenen Gewebeproben (aufsteigender Dickdarm, Blinddarm, Leber und Lymphknoten) waren gleich lang bei Kaninchen mit *En*/*En*- und *en*/*en*-Genotyp, d.h. es wurden keine Unterschiede beim Splicing der RNA nachgewiesen.

- In den Gewebeproben des aufsteigenden Dickdarms sowie des Blinddarms von Tieren mit *En*/*En*-Genotyp war das Transkriptions-Level des KIT-Gens im Vergleich zu Tieren mit *en*/*en*-Genotyp signifikant reduziert.
- In Gewebeproben des aufsteigenden Dickdarms von Tieren mit *En*/*En*-Genotyp wurden keine Cajal-Zellen (Vermittler zwischen Nerven und Muskeln des Gastrointestinaltrakts) nachgewiesen. Dagegen waren bei Tieren mit *en*/*en*-Genotyp Cajal-Zellen vorhanden, und diese grenzten an Muskel-Nervenfasern an.
- In Gewebeproben des aufsteigenden Dickdarms wurde eine signifikante Abnahme der Dichte bestimmter Nervenzellen bei Tieren mit *En*/*En*-Genotyp im Vergleich zu Tieren mit *en*/*en*-Genotyp festgestellt.
- Bei der elektronenmikroskopischen Untersuchung wurden im gesamten (insbesondere dem aufsteigenden) Dickdarm von Tieren mit *En*/*En*-Genotyp im Vergleich zu Tieren mit *en*/*en*-Genotyp kaum Cajal-Zellen gefunden, und die meisten dieser Zellen wiesen stark veränderte Eigenschaften auf; Kontakte zwischen Nervenenden und Cajal-Zellen waren nur selten zu sehen. Auch Nervenzellen im Darmgewebe von Tieren mit *En*/*En*-Genotyp waren abnorm verändert.

Außerdem wurden Riesenschecken (3x *En*/*En*, 3x *En*/*en*, 3x *en*/*en* der F1-Generation) sowie Kaninchen verschiedener Rassen (ANCI, Italien) zur Sequenzierung ihrer DNA herangezogen. Zunächst wurde ein Einzelnukleotidpolymorphismus (SNP; g.93948587T>C in Exon 5, oryCun2.0) identifiziert und dann genotypisiert:

- Bei allen Riesenschecken mit *En*/*En*-Genotyp wurde der SNP-Genotyp T/T,
- bei allen einfarbigen Riesenschecken mit *en*/*en*-Genotyp wurde der SNP-Genotyp C/C und
- bei allen Riesenschecken sowie allen (drei) Rheinischen Schecken mit *En*/*en*-Genotyp wurde der SNP-Genotyp T/C nachgewiesen.
- Bei Kaninchen anderer Rassen und mit unterschiedlicher Fellhaarfarbe (nicht gescheckt oder gescheckt) waren alle drei SNP-Genotypen vorhanden, aber keinem Phänotyp zuordenbar.
- Bei allen Englischen Schecken (nicht gescheckt oder gescheckt) wurde der SNP-Genotyp C/C nachgewiesen.

Demnach (vollständige Co-Segregation des SNP-Genotypen mit der Punktscheckung bei Riesenschecken) wäre tatsächlich das KIT-Gen an der Ausprägung der Punktscheckung bei Riesenschecken beteiligt.
Bei der anschließenden Resequenzierung eines Großteils des KIT-Gens bei ausgesuchten Tieren mit *En*/*En*- (Anmerkung KH: angepasst; original: *En*/*en*), *En*/*en*- und *en*/*en*-Genotyp wurde ein Haplotyp („Haplotyp 1“) identifiziert, der als *English-Spotting*-Haplotyp bei Riesenschecken in Betracht gezogen werden könne, der bei Homozygotie zu einer Reduktion der farbigen Bereiche des Fells und einem Megakolon führt.

Fontanesi *et al*. (2014) bestätigten mit ihren Ergebnissen einen Zusammenhang des KIT-Gens mit der Punktscheckung und untermauerten die Vermutung, dass KIT (Genotyp *En*/*En*) ein treibender Faktor für die Entstehung eines erblichen Megakolons darstellt, indem es Cajal-Zellen und das enterische Nervensystem verändert.
Die für die Ausprägung der Punktscheckung ursächliche Mutation im KIT-Gen konnte in dieser Arbeit allerdings nicht identifiziert werden.

---

2 1 1644

1)

Robinson, R. (1955). Viability of dominant white in the rabbit. The Journal of Heredity. 266.
[2] [3] [4]
Wieberneit, D., & Wegner, W. (1995). Albino rabbits can suffer from megacolon-syndrome when they are homozygous for the “English Spot” gene (EnEn). World Rabbit Science, 3(1), 19-26.
[5]
Fontanesi, L., Vargiolu, M., Scotti, E., Mazzoni, M., Clavenzani, P., De Giorgio, R., … & Russo, V. (2010). Endothelin receptor B (EDNRB) is not the causative gene of the English spotting locus in the domestic rabbit (Oryctolagus cuniculus). Animal Genetics, 41(6).
[6]
Fontanesi, L., Vargiolu, M., Scotti, E., Latorre, R., Faussone Pellegrini, M. S., Mazzoni, M., … & De Giorgio, R. (2014). The KIT gene is associated with the English spotting coat color locus and congenital megacolon in Checkered Giant rabbits (Oryctolagus cuniculus). PLoS One, 9(4), e93750.

From:
https://wikikanin.de/ - **Wikikanin**

Permanent link:
https://wikikanin.de/doku.php?id=krankheiten:megacolon-syndrom&rev=1749016628

Last update: **2025/06/04 07:57**