# HUU (HyperUricosurie en HyperUricemie)

## Mogelijkheid tot foksturing met betrekking tot preventie HUU (hyperuricoserie & hyperuricemie)

**Introductie**

In Groot-Brittannië  is voor het fokken van honden een medisch onderzoek naar HUU verplicht (The Kennel Club). Via een labotest wordt een variant (mutatie) aangetoond in het SLC2A9-gen van de hond. Die kan aanleiding geven tot een verhoogd urinezuur-gehalte in de urine/bloed en kan blaas-/nierstenen en blaasontstekingen veroorzaken.

De Duitse Grote Münsterlander Vereniging (VGM) besliste om vanaf 2022 alle honden die voor de fokkerij worden ingezet, ook te laten testen op de aandoening HUU. Sedert 2022 kan je dan ook bij de erkende dekreuen en fokteven terugvinden of ze HUU-vrij of HUU-drager zijn, respectievelijk aangeduid met N/N of N/HUU. Honden die HUU-lijder zijn (HUU/HUU), worden van de lijst geweerd. In 2022 haalde VGM daarom 3 fokdieren van de erkende fokdierenlijst. Momenteel staan 16 HUU-dragers op de lijst van erkende dekreuen (op een totaal van 88) en 29 op de lijst van de erkende fokteven (op een totaal van 125). Bij 22 reuen en 15 teven staat voorlopig nog geen aanduiding (-) omdat nog geen HUU-bepaling is gebeurd. Wanneer men echter een dekking met een van deze honden overweegt, wordt de eigenaar ervan toch tot een HUU-bepaling verplicht.

**Wat is de achtergrond hiervoor?**

Stikstofverbindingen die bekend staan als purines worden normaal gesproken ook uitgescheiden in de urine als allantoïne. Als honden echter meer urinezuur uitscheiden in plaats van allantoïne, kunnen zich meer urinestenen vormen. Deze ontstaan doordat urinezuur - in tegenstelling tot allantoïne - minder goed oplosbaar is in water én, als het in grote hoeveelheden voorkomt, tot steenvorming leidt. Er zit bloed in de urine, blaasontstekingen, kristalvorming in de urine (urinestenen) en blaasstenen. Dit wordt hyperuricosurie (HLC) genoemd. Bovendien zijn er meerdere verhogingen van de urinezuurspiegels in het bloedplasma (hyperurikemie). Beide worden samengenomen onder de afkorting HUU.

Nier- en blaasstenen kunnen zeer pijnlijk zijn voor honden en zijn vaak te groot om op natuurlijke wijze door het lichaam te worden opgenomen Dit betekent dat ze chirurgisch moeten worden verwijderd. Hoewel de aandoening soms tot op zekere hoogte onder controle wordt gehouden via een dieet dat de zuurtegraad van de urine vermindert, kan het een levenslang probleem zijn voor de hond. Het is niet ongebruikelijk dat de gevormde urinestenen operatief moeten worden verwijderd. Dit is een dure behandeling.

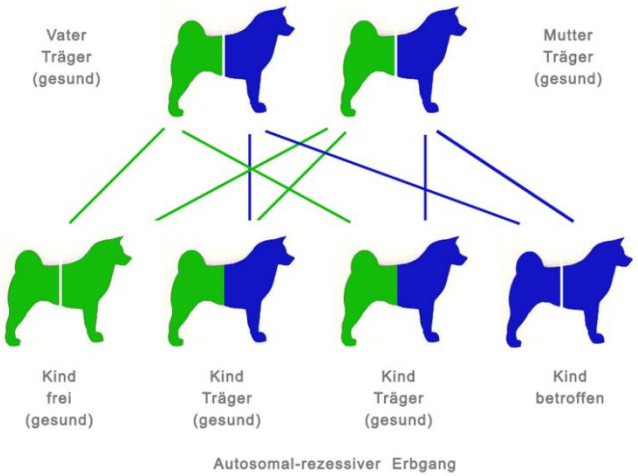
De aandoening is niet besmettelijk. Het is een erfelijke aandoening. Dat betekent dat een hond de aandoening alleen kan ontwikkelen wanneer hij/zij de juiste combinatie van gemuteerde genen van zijn/haar beide ouders heeft geërfd. De ziekte is gebaseerd op de **mutatie (verandering) van een enkel gen** (SLC2A9). Van bij de geboorte leidt het tot een veranderde stofwisseling.

De analyserende laboratoria stellen de diagnose HUU regelmatig bij de volgende rassen: Dalmatiër, Duitse Herder, Labrador Retriever, Grote Munsterlander, Teckel, Weimaraner, Parson (Jack) Russell Terrier, Bulldog, Australische Herder en enkele andere rassen die het vaakst getroffen zijn.

**Verklaring van begrippen**

Honden hebben, net als mensen, twee sets chromosomen, wat betekent dat ze twee allelen van elk gen hebben. Allelen zijn de varianten van een gen op een specifieke locatie van een chromosoom, die samen tot een kenmerk ontwikkelen, zoals bijvoorbeeld getroffen zijn door een erfelijke aandoening. Het ene allel komt van de moeder, het andere van de vader. Allelen bevinden zich altijd op dezelfde plaats op het chromosoom. De combinatie van de twee uitingsvormen van de allelen wordt het genotype genoemd.

De overerving van HUU is **autosomaal recessief**. Dit betekent dat de ziekte alleen optreedt wanneer beide allelen van het gen (zowel dat van de vader als dat van de moeder) door de mutatie zijn aangetast (zie in onderstaand figuur de 2 blauwe lijnen die samen leiden naar een . Hierdoor kan deze ziekte in de fokkerij in principe heel goed worden geëlimineerd, zolang er binnen het ras nog voldoende fokdieren zijn zonder die gemuteerde genen.




Men onderscheidt de volgende genotypen:

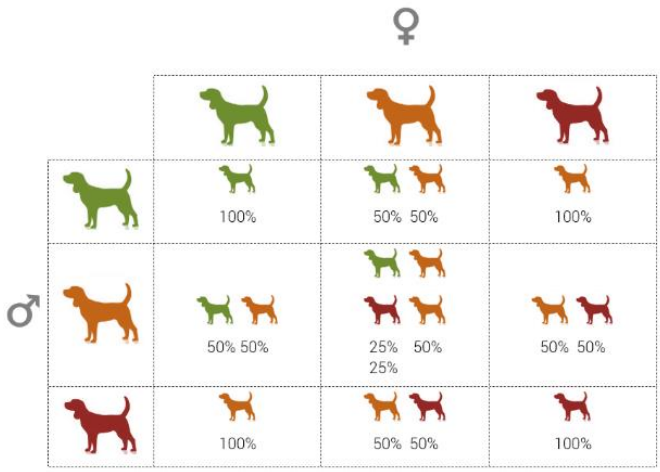
- **Vrij** (N/N) - Beide allelen van het gen met de mutatie waarvan bekend is dat ze de ziekte veroorzaken, zijn normaal. Een hond van dit genotype is genetisch normaal, heeft geen aanleg voor HUU, kan het niet krijgen en kan een aanleg voor HUU niet doorgeven aan zijn nakomelingen. Een hond van dit type kan perfect ingezet worden in de fokkerij.
- **Drager** (N/HUU) - Eén allel van het gen draagt de mutatie. Het andere allel is normaal. Honden van dit type zijn klinisch gezond. Deze honden zullen nooit HUU ontwikkelen, maar aangezien ze het gemuteerde gen dragen, geven ze dit gen echter aan 50% van hun nakomelingen door. Het zijn dus **dragers** van de erfelijke aanleg.
- **Lijder** (HUU/HUU) - Dit genotype heeft op beide allelen van het gen (abnormaal of gemuteerd gen), de mutatie waaraan de ziekte kan worden herkend. Honden van dit genotype zijn **lijders**. Ze kunnen blaas/nierstenen ontwikkelen ten gevolge van deze mutatie, én geven de mutatie door aan al hun nakomelingen (100%). De nakomelingen zijn dus altijd ofwel drager (hebben aanleg voor) ofwel aangetast (vertonen de kenmerken van) en dus op hun beurt lijders.

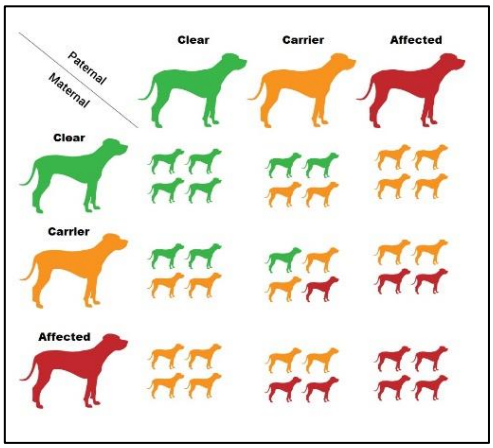
Dit betekent voor de fokkerij het volgende:

- De combinatie van twee aanlegvrije honden brengt steeds gezonde nakomelingen voort.
- De combinatie van twee lijders leidt onvermijdelijk tot 100% lijders. Die nakomelingen ontwikkelen dus op termijn sowieso HUU.

- De paring van een lijder met een drager leidt tot 50% nakomelingen die de ziekte zullen ontwikkelen (lijders) en 50% dragers (die de ziekte niet krijgen, maar wel kunnen doorgeven wanneer zij op hun beurt in de fokkerij zouden worden ingezet).
- De paring van een lijder met een aanlegvrije hond daarentegen, leidt tot nakomelingen die allemaal drager zijn.
- De combinatie van een drager met een hond die aanlegvrij is, leidt tot 50% aanlegvrije nakomelingen en 50% van dragers (dus wel met aanleg).
- De combinatie van twee dragers van het gemuteerde gen, leidt tot 50% dragers, 25% lijders en 25% aanlegvrije nakomelingen.

| Genotype | Vrij (geen aanleg tot) | Drager (aanleg tot) | Lijder (aangetast) |
|---|---|---|---|
| Vrij (geen aanleg tot) | 100% vrije pup | 50% vrij + 50% drager | 100% drager |
| Drager (aanleg tot) | 50% vrij + 50% drager | 25% vrij + 50% drager + 25% lijder | 50% lijders + 50% dragers |
| Lijder (aangetast) | 100% drager | 50% lijders + 50% dragers | 100 % lijder |




Groen = HUU-vrij Oranje = HUU-drager Rood = HUU-lijder

**Hoe kan de fokkerij (rasvereniging) ingrijpen als deze aandoening zich voordoet in een ras?**

Om de verspreiding tegen te gaan, wordt idealiter eerst het genotype van de fokdieren bepaald. Dit gebeurt eenvoudig door een uitstrijkje van het slijmvlies van de mond te nemen en dit naar een laboratorium te sturen dat een genotypische bepaling voor HUU kan uitvoeren. Dit kan ook reeds gebeuren bij de DNA-bepaling van de pups. Het is echter ook mogelijk om afgenomen bloed te onderzoeken. Zodra het genotype is bepaald, kunnen alle dieren zonder aanleg (N/N) met elkaar worden gecombineerd. Alle daaruit voortkomende nakomelingen zijn altijd ziektevrij. Dieren die de aandoening hebben, zou men niet voor de fok mogen gebruiken.

**Wat betekent dit voor een fokker wiens fokdier drager is?**

De vererving van deze aandoening biedt de mogelijkheid om het dier met de erfelijke eigenschap (HUU-drager) te blijven gebruiken voor de fokkerij. Indien echter gekoppeld aan een andere drager,

resulteert deze paring in 25% HUU-vrije dieren, 50% HUU-dragers en 25% aangetaste dieren. Deze combinatie dient men uit te sluiten. Bij het zoeken naar fokcombinaties, moeten fokkers en de rasvereniging erover waken dat HUU-dragers alleen worden gepaard aan een aanlegvrij (erfelijk niet belast) dier. Zo krijgt men enkel nakomelingen die de ziekte niet ontwikkelen. Uit zulke combinaties krijgt men immers 50% genetisch vrije en 50% genetisch voorbestemde (aanleg dragende) dieren.

Omdat men het genotype bij pups al kan bepalen door uitstrijkjes uit de mond, kan de fokker in een vroeg stadium een bepaling uitvoeren (bv. bij de DNA-bepaling). Zo draagt de fokker ervoor dat de kopers van de pups die zelf fokplannen koesteren, mogelijks een aanlegvrije hond krijgen. Indien de fokker zelf een nakomeling selecteert voor de voortzetting van de eigen foklijn, verdient het ook hier de voorkeur dat de fokker een pup kiest die vrij is van de aanleg (N/N) boven een pup met de aanleg voor HUU (N/HUU); zonder daarom dwangmatig steeds te moeten kiezen voor een hond die aanlegvrij is.

Als fokkers/rasvereniging dit in acht nemen, kan de aandoening (HUU) geleidelijk uit een ras worden geweerd zonder dat de genetische basis te smal door de beperking van te veel fokdieren. Tegelijk zorgt men ervoor dat puppykopers altijd een ziektevrije hond aanschaffen, die i.v.m. HUU ook voor de fokkerij kan worden ingezet. Zolang er nog voldoende aanlegvrije fokdieren beschikbaar zijn, blijft het mogelijk om de ziekte te bestrijden.

**Is niets doen een optie?**

Als men geen duidelijk beeld heeft over de actuele situatie inzake de verspreiding van HUU en als men wegkijkt en de verspreiding niet bestrijdt, bestaat het risico dat het aantal lijders zo hoog wordt en het aantal aanlegdragende en aanlegvrije zo laag, dat het niet langer mogelijk is om de ziekte te elimineren.

*Het volgende voorbeeld kan dit verduidelijken:*

*Het is niet uitzonderlijk dat sommige erkende dekreuen nooit worden ingezet voor hun leeftijdsgrens is bereikt, terwijl andere maximaal worden gebruikt, d.i. 3x per jaar, tot het maximale aantal van 10 dekkingen bereikt is. Als zo'n gegeerde dekreu de kenmerken van de ziekte vertoont (m.a.w. lijder is), draagt hij aanzienlijk bij aan de verspreiding ervan. Stel dat deze reu, met kenmerken van HUU, in eenzelfde jaar eens paart met een HUU-vrije teef, eens met een teef die drager is én eens met een teef die HUU-lijder is. In dat jaar zal die reu 24 nakomelingen hebben (uitgaande van een gemiddelde van 8 pups per worp, binnen de VGM). Daarvan zullen 12 nakomelingen ook de aandoening hebben (lijders) en 12 nakomelingen zullen er aanleg voor hebben (dragers).*

*Uit 10 dekkingen komt zo een gelijke verdeling van 40 pups die HUU zullen hebben en 40 die de aanleg in zich dragen. Wordt van deze nesten telkens slechts 1 hond in de fokkerij ingezet, dan betekent dit dat er opnieuw 5 HUU- lijders in de fokkerij terechtkomen. Komen er uit elk nest 2 honden in de fokkerij terecht, dan betekent dit dat er 10 extra HUU-lijders worden ingezet. Die ene dekreu zou dus leiden tot een vertienvoudiging van het aantal aangetaste honden. De invloed van de individuele teef op de totale nakomelingen van een jaar is ongeveer 1/3 kleiner.*

Op die manier kan het probleem zich echter bijzonder snel manifesteren, wanneer door gebrek aan transparantie de HUU-lijdende fokdieren helaas bijzonder vaak worden ingezet. Het probleem kan zich echter bijzonder snel manifesteren als door het gebrek aan transparantie de karakteristieke dragers helaas bijzonder vaak worden gebruikt. Zelfs als dragers aan dragers worden gekoppeld, zal 25% van de nakomelingen zich ook als HUU-lijder ontwikkelen. Daardoor zal het aantal lijders in de populatie gestaag toenemen en draagt dergelijke combinatie ook bij aan de uitbreiding van dergelijk probleem.

**Wat kan dit uiteindelijk betekenen?**

Wanneer men geen stappen onderneemt om transparantie te creëren en de fokkerij van Grote Münsterlanders bewust te sturen, kan dit op termijn leiden tot een situatie die vergelijkbaar is met die van de Dalmatiërs. Deze zijn nu homozygoot (d.w.z. fokzuiver of zuiver verervend) voor deze mutatie en alle nakomelingen zijn daarom altijd getroffen door HUU. Bij homozygotie heeft het genoom van een cel immers twee identieke allelen, dat wil zeggen twee identieke kopieën van een specifiek gen op de twee chromosomen die het gen bevatten. Als twee homozygote honden zich voortplanten kunnen ze enkel dit gen doorgeven en is het nageslacht ook homozygoot. Bij dit ras is het dus niet meer mogelijk om het gemuteerde gen weer uit het ras te fokken.

**Fokadvies**

Het wordt aangeraden om te fokken met honden die de variant niet bezitten (aanlegvrij zijn, dus ook geen drager zijn). Om de genetische diversiteit niet in het gedrang te brengen, valt het echter aan te bevelen om 'foktechnisch' waardevolle dieren die drager zijn (N/HUU), toch in te zetten voor de fok, maar dan alleen in combinatie met dieren die aanlegvrij zijn (N/N). **Het is dan ook aanbevolen om de genetische dragers onder de nakomelingen te identificeren via de DNA-test.**

Door bij de fokdieren het gen te bepalen en de bepaling op te nemen in het fokreglement, kan de rasvereniging deze aandoening volledig uit het ras fokken. Precies omdat er slechts een klein aantal Grote Münsterlanders drager is, is dit nog best mogelijk. Wanneer er daarentegen teveel dragers onder de fokdieren zijn, wordt dit erg moeilijk omdat er slechts een paar mogelijke combinaties van fokdieren meer overblijven. Wat dan een probleem is voor de genetische breedte.

*(vrij vertaald en bewerkt, op basis van het artikel van Marita León-Ohl in het tijdschrift van het Verband Grosse Münsterländer, Mitteilungsblatt nr. 174 van maart 2022)*