

Übersicht über den Stand der CCL-Tests beim Tibet Terrier - Textübernahme mit Erlaubnis des KTR und Prof. Dr. O. Distl:

Chronologischer Ablauf- von Frau Dr. A. Wöhlke und Prof. Dr. O. Distl

Chronology

Am 16.02.10 erfolgte ein erstmaliger Versand von 10 Tibet Terrier Proben in die USA

First shipments of 10 Tibet Terrier sample to USA

24.03.10 Auf Nachfrage die Antwort, dass diese Proben nicht angekommen wären

Reply on request, samples never arrived

25.03.10 Neuerlicher Versand der oben genannten Proben

Second shipment of the 10 Tibet Terrier samples

06.04.10 Ergebnisse auf der OFA Seite verfügbar.

Die Ergebnisse für die Anlageträger und freien Hunde stimmen überein, jedoch nur ein betroffener Tibet Terrier wird als „NCL-Affected“ erkannt

Test results are available on OFA Page

The results for carrier and free dogs match, but only one concerned Tibet Terrier is recognized as “NCL-Affected”

03.05.10 Erneute Order von Test-Kits über die OFA

New order of test kits via OFA

21.05.10 Erhalt der neuen Test-Kits und Versand der Proben

New test kits arrived and shipment of the samples

31.05.10 Bekanntgabe der Ergebnisse des ersten Versands auf der KTR-Mitgliederversammlung

durch Frau Hümmler und Frau Peine sowie auf der KTR-Homepage

First results published on the KTR-General-Meeting by Mrs. Hümmler and Mrs. Peine and on the KTR-Homepage

02.06.10 Ergebnisse auf der OFA Seite verfügbar. Alle NCL betroffenen Tibet Terrier kommen ausschließlich als „NCL-Carrier“ zurück!

Results are available on OFA Page. All NCL-Affected Tibet Terrier came exclusively back as “NCL-Carrier”!

10.06.10 Erstmalige Kontaktaufnahme von Dr. Katz, er postuliert zwei verschiedene Formen der NCL beim Tibet Terrier und möchte Gehirn- und Retinagewebe der betroffenen Tiere, um die Diagnosen der Pathologen aus Europa zu überprüfen.

First approach of Dr. Katz, he postulated two different forms of NCL for Tibet Terrier; he requested brain and retina of the concerned dogs to verify the results of the pathologists in Europe.

11.06.10 In Absprache mit dem KTR wird Dr. Katz der Versand von Probenmaterial sowohl aus Hannover als auch Bern/Schweiz zugesagt. Es wird die Auflage gemacht, dass Dr. Katz seine Ergebnisse ebenfalls zur Verfügung stellt, damit Hannover diese an den deutschen und aus dem europäischen Ausland vorhandenen Tibet Terriern testen kann. Im Sinne der zügigen Aufklärung der Diskrepanz und möglichen zwei Erkrankungsformen hielten wir dies für sehr zweckmäßig.

As agreed with the KTR the shipment of samples from Hannover and Bern/ Switzerland were confirmed to Dr. Katz. The samples were sending under the condition, that Dr. Katz shares the results, so that Hannover can check these results with Tibet Terrier from Germany and Europe. We consider this is a necessary step to solve the discrepancy and the possibility of two different diseases quickly

25.06.10 Auf dem Tibet Terrier Weltkongress spricht Liz Hansen die Diskrepanz der Ergebnisse Hannover/USA an und weist daraufhin, dass der Test in den USA verbessert wurde, da offensichtliche Probleme bestehen. Im Anschluss wird allen Besitzern, deren Tibet Terrier als „NCL-Carrier“ getestet wurden, ein kostenloser Nachttest angeboten

Liz Hansen speaks about the discrepancy of the results from Hannover and USA on the Tibet Terrier World Congress and pointed out that the USA Test has been

improved due to obvious problems. Finally she offered a free of charge repeat test to all owners of Tibetan Terrier, whose dogs were tested as "NCL-Carrier"

28.06.10 Ablehnung des Angebots aus Hannover durch Dr. Katz mit der Begründung, dass die Diskrepanz vermutlich durch Fehler im Routinetest infolge zu geringer DNA Konzentration begründet ist und damit keine Basis zu einem Probenaustausch mehr bestehe. Für die von Hannover aus eingesandten Tibet Terrier wurde das Nachtesten unverzüglich beantragt

Dr. Katz rejected the offer from Hannover and gave following reasons:

The discrepancy of the results is probably generated by the fact that the DNA concentration in the tests has been to low. According to this, there is no more reason given to exchange the samples. For all Tibet Terrier tested in Hannover the prompt revision of the test was requested

Auszug aus der Email Dr. Katz an Prof. Distl (Übersetzung KTR):

Ich schäme mich Ihnen dieses mitteilen zu müssen, aber es gibt durchaus ein Problem mit dem TT-NCL-Test, der von der Orthopedic Foundation for Animals (OFA) herausgebracht wurde.

Ich habe das Statement abgegeben, dass unser Test zu 100% zuverlässig ist, diese Aussage basierte auf dem uns vorliegendem DNA-Material aus unserer Kollektion, von der wir den Krankheitsstatus und die Ahnentafel des Hundes hatten.

So wie die OFA den Test eingeführt hat, als Cheek Swabs, haben wir weniger DNA zum Testen, als wir es gewöhnt waren um den Test zu bewerten. Ich persönlich war nicht und bin auch nicht in die Implementierung des Tests mit einbezogen, außer als Berater von der OFA. So wie ich es verstehe, sollten alle Genotypen korrekt sein, die als homozygot (reinerbig)normal (Frei) untersucht wurden. Jedoch – wegen der niedrigen Menge DNA, in dem von der OFA genutzten Test gab es einen Fehler bei einigen der Affected(Fall)-Hunde, sie waren fälschlicher Weise als CARRIER(Träger) ausgewertet. Sie wurden falsch interpretiert aufgrund des Vorhandenseins einer Kopie des normalen Allels. Ich hoffe, dass niemand eine züchterische Entscheidung auf Grund des von der OFA erhaltenen Berichts getroffen hat. Jede Normal(Frei)- zu Normal(Frei)-Verpaarung sollte in Ordnung sein.

Meinen Dank an Dr. Distl, dass er uns die Beispiele geschickt und uns auf das Problem aufmerksam gemacht hat.

Ich sprach mit Dr. Gary Johnson, der die Implementierung des OFA-Tests beaufsichtigt. Er hat eine Neuausgabe des Tests entworfen, der auch mit der niedrigen Menge an DNA des Cheek Swabs funktionieren sollte. Eine Bewertung dieses korrigierten Tests sollte nicht zu lange dauern, aber bis dahin werden Proben weiter angenommen. Die Analyse muss warten bis der Test zugelassen ist. Alle bisher geprüften Proben, werden mit dem verbesserten Test, ohne Gebühr noch einmal getestet, sobald der verbesserte Test validiert wurde.

Anmerkung: weder in die Verbesserung des Tests noch in dessen Implementierung wurde ich von der OFA mit einbezogen.

Extract from the mail Dr. Katz to Prof. Distl (Original Text):

„Dear Chris & Dr. Distl,

I am embarrassed to report this, but it turns out there is indeed a problem with the TT NCL test as it is being carried out by the Orthopedic Foundation for Animals (OFA). I had stated that our test was validated as being 100 percent reliable, but this was based on testing of DNA samples from our collection on which we knew the disease status and pedigrees of the dogs. It turns out that the the way the OFA implemented the test with cheek swabs used much lower amounts of DNA than we had used to validate the test. I personally have not been and am not currently involved in the OFA implementation of the test other than as a consultant. As I understand it, the genotypes reported back as homozygous normal (clear) should all be correct. However, because of the low amount of DNA used in

the OFA test, there was an artifact that resulted in some of the affected dogs being misread as carriers because the artifact signal was misinterpreted as the presence of a copy of the normal allele. I sincerely hope that no one made decisions to breed carriers based on the test results reported back from OFA. Any normal to normal breedings should be fine.

My thanks to Dr. Distl for sending us samples that alerted us to this problem.

I spoke with Dr. Gary Johnson, who is overseeing the implementation of the OFA test. He has designed a revision of the test that should work with the low amounts of DNA recovered from the cheek swabs. Evaluating this revised test should not take too long, but until then, samples will continue to be accepted but analyses will wait until the test is validated. All previously tested samples will be re-tested with the new assay at no charge once it has been validated. Note, that I am not involved in the assay re-design nor in the implementation of the test by OFA."

09.07.10 Bisher liegen keine Ergebnisse der Nachtestung der aus Hannover eingesandten Tibet Terrier Proben vor. Die Ergebnisse liegen uns noch nicht vor, so dass wir keine Aussage hinsichtlich des Tests aus Missouri machen können. Sobald diese Ergebnisse verfügbar sind, werden die Züchter unverzüglich informiert.

Until now no results from the repeated tests of the Tibet Terrier samples from Hannover. We have no results so that we can give no statement on the test from Missouri. We will inform the breeders as soon as the results are available.

Auszug von einigen eingesandten Proben:

Extract of some sent samples:

Tibet

Terrier Ergebnis Hannover

Ergebnis

Missouri Klinik/Pathologie

1 Merkmalsträger Anlageträger gesicherter pathologisch-histologischer Nachweis

2 Merkmalsträger Anlageträger gesicherter pathologisch-histologischer Nachweis

3 Merkmalsträger Anlageträger gesicherter pathologisch-histologischer Nachweis

4 Merkmalsträger Anlageträger

klinische Diagnose und für einen Elternteil

gesicherter pathologisch-histologischer Nachweis

5 Merkmalsträger Anlageträger klinische Diagnose

In Absprache mit dem KTR stehen die Proben aus Hannover Dr. Katz nach wie vor zur Verfügung. Die Theorie von Dr. Katz, es könnte zwei verschiedene Formen der NCL beim Tibet

Terrier mit entsprechend unterschiedlichen kausalen Genen existieren, können wir bisher auf der

Grundlage der uns zur Verfügung stehenden Pedigrees nicht nachvollziehen.

The samples from Hannover are still available for Dr. Katz following the agreement with the KTR.

Until now we cannot agree to the theory of Dr. Katz, that two different forms of the NCL could exist with different genes based on the provided pedigrees.

Charakterisierung der NCL-Genomregion mittels neu entwickelter Marker (Haplotypenanalyse)

Der Haplotyp stellt eine Kombination von Markern, in diesem Fall auf einem bestimmten Chromosomenabschnitt, dar, die ein Individuum von der Mutter oder vom Vater erhalten hat.

Zur

genauen Charakterisierung der NCL-Genomregion wurde ein Set von 16 hochinformativen Markern im Bereich des NCL verursachenden Gens entwickelt. Mit diesen Markern ist es uns möglich, die Weitergabe der NCL-Haplotypen und damit des Chromosomenabschnitts mit dem

für NCL kausalen Gen von den Eltern auf die jeweiligen Nachkommen nachzuvollziehen. Auf diese Weise kann das Ergebnis des Markertests bestätigt oder verworfen werden. Dies geschieht, indem der bei einem Hund nachgewiesene NCL-Haplotyp auf einen bekannten NCLFall

oder NCL-Anlageträger in seinen Ahnen zurückverfolgt wird (siehe Abbildung).

Das dargestellte Beispiel zeigt den Nachweis für einen Tibet Terrier (6), der den für NCL entscheidenden Haplotyp sowohl von der väterlichen als auch von der mütterlichen Seite erhielt

und somit als sicherer NCL-Merkmalsträger nachgewiesen werden kann. Diese Aussage kann

getroffen werden, da sich die jeweiligen Haplotypen (in rot und gelb dargestellt) auf nachgewiesene NCL-Anlageträger (Tier 1 und Tier 4) sowie nachgewiesene NCL-Merkmalsträger

(Tier 3 und 7) zurückführen lassen.

Nachweis eines NCL Merkmalsträgers mittels Haplotyp für das NCL verursachende Gen