

UNIVERSITEIT GENT

FACULTEIT DIERGENEESKUNDE

Academiejaar 2011 – 2012

**STAARTEN EN GENEN: PROBLEMEN BIJ STAARTLOZE
(BOBTAILS) HONDEN**

door

Sanne THIJS

Promotor: Prof. dr. Luc Peelman

Literatuurstudie in het kader
van de Masterproef

De auteur en de promotor geven de toelating deze studie als geheel voor consultatie beschikbaar te stellen voor persoonlijk gebruik. Elk ander gebruik valt onder de beperkingen van het auteursrecht, in het bijzonder met betrekking tot de verplichting de bron uitdrukkelijk te vermelden bij het aanhalen van gegevens uit deze studie. Het auteursrecht betreffende de gegevens vermeld in deze studie berust bij de promotor. Het auteursrecht beperkt zich tot de wijze waarop de auteur de problematiek van het onderwerp heeft benaderd en neergeschreven. De auteur respecteert daarbij het oorspronkelijke auteursrecht van de individueel geciteerde studies en eventueel bijhorende documentatie, zoals tabellen en figuren. De auteur en de promotor zijn niet verantwoordelijk voor de behandelingen en eventuele doseringen die in deze studie geciteerd en beschreven zijn.

VOORWOORD

De realisatie van deze literatuurstudie heeft veel tijd, creativiteit en doorzettingsvermogen gekost. Het is een proces geweest waar ik gedurende een hele periode aan gewerkt heb en waar ik nu met voldoening op terugkijk.

Er zijn verscheidene mensen geweest die mij heel wat hulp hebben geboden bij het verwezenlijken van deze scriptie. Ik zou dan ook iedereen willen bedanken voor hun tijd en geduld, hun ideeën, suggesties en steun. Eerst en vooral wil ik dan ook mijn ouders bedanken omdat ze mij de kans gegeven hebben te studeren. Ook zou ik hen willen danken voor alle steun en stimulans tijdens de voorbije jaren.

In het bijzonder wil ik mijn promotor bedanken voor de tijd die hij nam om onduidelijkheden op te helderen en mij bij te staan met zijn goede raad.

Ook alle mensen die indirect betrokken zijn geweest, zou ik willen bedanken voor hun steun en begrip de voorbije maanden.

INHOUDSOPGAVE

VOORWOORD

INHOUDSOPGAVE

SAMENVATTING.....	p. 1
INLEIDING.....	p. 2
LITERATUURSTUDIE.....	p. 3
1. Het ontstaan van bobtail rassen.....	p. 3
1.1. Rasstandaard.....	p. 3
1.2. Voordelen van de korte staart.....	p. 3
1.3. Nadelen van de korte staart.....	p. 4
2. De verschillende bobtail rassen.....	p. 6
2.1. De overerving.....	p. 6
2.2. De mutatie in het T-gen.....	p. 10
2.3. Klinische problemen.....	p. 12
3. De betrokken genen.....	p. 15
3.1. T-box familie.....	p. 15
3.2. Orthologe genen in andere species.....	p. 16
4. Fokadvies.....	p. 18
BESPREKING.....	p. 20
REFERENTIELIJST.....	p. 21

SAMENVATTING

Verschillende T-box genen werden bij verscheidene diersoorten, zowel vertebraten als invertebraten alsook bij de mens geïdentificeerd. De tot deze T-box familie behorende genen produceren transcriptie factoren met een belangrijke rol tijdens de embryonale ontwikkeling. Een mutatie in deze genen zorgt dan ook voor morfologische abnormaliteiten, voornamelijk aan de achterhand. Bepaalde van deze mutaties zijn in homozygote toestand zelfs lethaal *in utero*. Korte staart/staartloosheid bij de hond wordt veroorzaakt door mutaties in het op chromosoom 1 gelegen T-gen (dat staat voor tail), één van de T-box genen. Bij verschillende hondenrassen werd een mutatie in dit T-gen verantwoordelijk voor de bobtail honden, namelijk een C295G mutatie, aangetoond. In andere rassen waar eveneens honden met korte staarten in voorkomen werd deze mutatie nog niet teruggevonden. Ofwel is in deze rassen een andere mutatie in het T-gen verantwoordelijk voor dit fenotype ofwel spelen anderen genen bijkomend een belangrijke rol.

Sleutelwoorden: Bobtail – Honden – Mutatie – Staartloos – T-box familie

INLEIDING

In sommige hondenrassen werd de mutatie verantwoordelijk voor korte staart/staartloosheid aangetroffen in het T-gen (C295G mutatie), dat op een dominante manier overerft (Haworth et al., 2001; Hytönen et al., 2009). Dit T-gen speelt een belangrijke rol bij de mesodermale ontwikkeling van de achterhand (Smith, 1999). Heterozygote individuen (dus met de mutatie in 1 van de allelen) vertonen een kortere staart (brachyury) in vergelijking met de individuen die de mutatie totaal niet bezitten. Homozygote individuen (dus met de mutatie in beide allelen) vertonen geen staart (anury) en hebben bijkomend nog andere afwijkingen. Door deze verschillende abnormaliteiten sterven deze laatste al *in utero* of in uitzonderlijke gevallen kort na de geboorte (Haworth et al., 2001; Indrebø et al., 2008; Hytönen et al., 2009). Door deze lethale eigenschap in homozygote toestand is het zeker niet aan te raden om kruisingen uit te voeren tussen 2 bobtail honden. Maar in verschillende hondenrassen behoort deze korte staart tot de rasstandaard of wordt het aanzien als een hulpmiddel om het risico op verwondingen, bijvoorbeeld tijdens de jacht, te verlagen. Om deze en nog verschillende andere redenen werden vroeger de pups op zeer jonge leeftijd gecoupeerd (Morton, 1992; Wansbrough, 1996; Bennett en Perini, 2003). Tegenwoordig is dit couperen van de staart reeds in veel landen (sinds 1 januari 2006 ook in België) verboden en dit voornamelijk om ethische redenen (<http://www.cdb.org/euro.htm>; Morton, 1992; Wansbrough, 1996; Bennett en Perini, 2003).

LITERATUURSTUDIE

1. HET ONTSTAAN VAN BOBTAIL RASSEN

1.1. RASSTANDAARD

Het couperen van de staart bij verschillende hondenrassen werd waarschijnlijk al zowat 2000 jaar geleden uitgevoerd en dit voornamelijk om functionele en economische redenen (Bennett en Perini, 2003). Vandaag de dag wordt de rasstandaard als één van de belangrijkste redenen aangeduid (Morton, 1992; Wansbrough, 1996; Bennett en Perini, 2003). In bepaalde rassen werden de honden geboren met een natuurlijke korte staart, in andere werd deze korte staart bekomen door het kunstmatig verwijderen. Dit werd bijvoorbeeld gedaan om honden te beschermen tegen verwondingen tijdens de jacht. Over de tijd heen werd dit als een raskenmerk beschouwd, zodat het couperen van de staart op zeer jonge leeftijd tegenwoordig nog altijd wordt uitgevoerd bij deze rassen (Bennett en Perini, 2003). Fokkers van hondenrassen, die normaal gecoupeerd worden, vrezen dat ze de niet-gecoupeerde pups niet zullen kunnen verkopen aangezien het algemeen aanvaard is dat deze rassen een korte staart hebben (Morton, 1992). Een korte staart wordt bijvoorbeeld aanzien als een rasstandaard in de volgende rassen: Britse spaniël, Bouvier des Flandres, Zweedse Vallhund en Polish lowland sheepdog (Indrebø et al., 2007).

1.2. VOORDELEN VAN DE KORTE STAART

Verschillende argumenten worden door fokkers aangehaald om het couperen van de staart in het voordeel van de hond te aanzien. Het couperen van de staart werd waarschijnlijk voor het eerst uitgevoerd als preventieve maatregel om de staart te beschermen tegen verwondingen of om verwondingen te reduceren wanneer de honden werden gebruikt door de mens (Morton, 1992). Voor de 19^{de} eeuw werden volgende redenen voor couperen gegeven: om bobtail pups te bekomen (zoals bijvoorbeeld van het Engelse herdershond ras) door de ouders te couperen (dit is een misopvatting voortvloeiend uit het toen nog vrij algemeen voorkomend idee dat verworven karakteristieken kunnen overgedragen worden naar de volgende generatie), om rabiës te voorkomen, om de rug te versterken, om een hogere snelheid te behalen, om de honden te beschermen tijdens het vangen van ratten en tijdens gevechten en om betere sportprestaties te bekomen (Morton, 1992; Wansbrough, 1996). Al deze redenen zijn tegenwoordig niet meer van tel (Wansbrough, 1996). Over de tijd heen werden verschillende andere redenen aangehaald. Verschillende onderzoekers (Morton, 1992; Wansbrough, 1996; Bennett en Perini, 2003) geven als belangrijkste redenen: de preventie voor verwondingen aan de staart, de hygiëne (bij bijvoorbeeld de Yorkshire Terriër) en persoonlijke voorkeur. Zo zorgt de kortere staart ervoor dat de hond geen hoge snelheden kan halen waardoor de schade meer beperkt is wanneer zij tegen een object opbotsen. Door de kortere staart is er ook minder kans om verstrengeld te raken in begroeiing. Op hygiënisch vlak hebben honden met een korte staart minder kans op het blijven kleven van faeces in de haren, ter hoogte van de perineale regio, waardoor maden-infestatie wordt voorkomen. Door Morton (1992) worden nog bijkomende redenen aangehaald. Namelijk dat het couperen op oudere leeftijd een ergere en risicovollere operatie inhoudt. Dit wordt bijvoorbeeld nog toegepast bij ernstige verwondingen aan de staart of als het couperen op jonge

leeftijd verkeerdelijk werd uitgevoerd. Ook zou een kortere staart, bij honden in huis gehouden, ervoor zorgen dat er minder schade is binnenshuis door het kwispelen van de staart.

1.3. NADELEN VAN DE KORTE STAART

Verder onderzoek heeft aangetoond dat de verschillende argumenten, die hierboven worden aangehaald, ongegrond zijn en het couperen van staarten vooral om ethische redenen veel tegenstanders heeft gekregen. Daarom is in verscheidene landen het couperen van de staart tijdens de eerste levensdagen verboden, zoals bijvoorbeeld in Denemarken, Finland, Duitsland, Luxemburg, Nederland, Portugal (Morton, 1992) en later werden hier nog andere landen aan toegevoegd zoals Australië, Cyprus, Tsjechië, Estland, Noorwegen, Zweden, Zwitserland, Verenigd Koninkrijk en sinds 1 januari 2006 ook in België (<http://www.cdb.org/euro.htm>).

Ten eerste kan het verkeerdelijk uitvoeren van de ingreep grote gevolgen hebben. Zo kan er infectie en necrose van de staarttop optreden, deze infectie kan doordringen tot in het ruggenmerg en zo het centraal zenuwstelsel aantasten. Bij het te kort afsnijden van de staart, kunnen de onderliggende structuren, zoals bijvoorbeeld de anaalsfincter, aangetast worden. Ernstige bloedingen, die in sommige gevallen hebben geleid tot sterfte van het dier zijn ook al beschreven (Morton, 1992; Wansbrough, 1996). Er kunnen zich neuroma's ontwikkelen, ook bij het juist uitvoeren van de ingreep, die kunnen leiden tot chronische pijn en automutilatie (Morton, 1992; Wansbrough, 1996; Bennett en Perini, 2003).

Een ander argument is de acute pijn die de pups voelen tijdens het couperen. Alhoewel verschillende voorstanders van couperen aanhalen dat de pups geen of zeer weinig pijn ervaren, doordat hun zenuwstelsel nog onderontwikkeld is, zijn er verscheidene personen van overtuigd dat dit niet het geval is en dat honden, zelfs op een jonge leeftijd, wel pijn kunnen ervaren. Dit blijft vandaag de dag nog altijd een probleem, aangezien men niet weet of pups pijn kunnen voelen en zo ja in welke mate deze pijn ervaren wordt (Bennett en Perini, 2003). Wansbrough (1996) verklaart dat men door de betere kennis van de fysiologie en anatomie van pijn wel degelijk kan stellen dat pups pijn kunnen ervaren. Bijkomend vermeldt Morton (1992) dat het mogelijk is dat honden op jongere leeftijd zelfs meer pijn zouden kunnen ervaren dan oudere honden.

De staart zou ook belangrijk zijn voor het evenwicht van de hond tijdens bijvoorbeeld het klimmen, voor de stabilisatie van de wervelkolom en om bepaalde spieren van de achterhand te ondersteunen. De beweging van de staart heeft ook een functie tijdens het defeceren. Deze zorgt ervoor dat de faeces uit het rectum en het anaalkanaal worden verwijderd. Wanneer de staart op jonge leeftijd wordt ingekort, kunnen bepaalde spieren die belangrijk zijn tijdens de defaecatie (m. coccygeus, m. levator ani en m. rectococcygeus) onderontwikkeld geraken. Dit kan uiteindelijk resulteren in rectumdilatatie, rectumdivertikel en fecale incontinentie. Door een verzwakking van de fascia, door spieratrofie en spierdegeneratie van de achterhand is er ook een mogelijkheid tot ontwikkeling van een perineale hernia. Er wordt ook aangehaald dat door de onderontwikkeling van deze spieren de kans op urine incontinentie groter wordt (Wansbrough, 1996; Bennett en Perini, 2003). Al deze argumenten kunnen niet direct aangetoond worden en verder onderzoek is nodig om dit te bewijzen.

De staart is voor de hond een belangrijk middel om te communiceren, aangezien de positie van de staart een manier is om bijvoorbeeld blijdschap, angst, dominantie, enz. uit te drukken. Daarom kan een korte staart de interactie van een hond met andere dieren of mensen beïnvloeden. Door dit gebrek aan communicatie is het ook mogelijk dat honden met een korte staart meer kans hebben om aangevallen te worden door andere honden (Morton, 1992; Wansbrough, 1996; Bennett en Perini, 2003). Een studie door Leaver en Reimchen (2007) toont aan dat de staart een belangrijk element is in de intraspecifieke communicatie tussen honden en dat deze daardoor meer de intentie hebben om een hond te benaderen met een lange, wapperende staart. Door deze studie werd evenwel niet aangetoond dat een hond met een kortere staart meer kans heeft op aanvallen van andere honden.

2. DE VERSCHILLENDE BOBTAIL RASSEN

2.1. DE OVERERVING

Het vermoeden dat een korte staart/staartloosheid een erfelijke factor zou kunnen bezitten kwam er voor het eerst in 1987 toen Hall et al. een studie beschreven over twee staartloze Cairn Terriërs. De twee honden (een teef en een reu) kwamen uit een verschillend nest, waren beide staartloos maar hadden wel een plooibare huidflap ter hoogte van de perineale regio. De enige abnormaliteit die werd vastgesteld was fecale contaminatie van de achterhand doordat verschillende spieren van de achterhand onderontwikkeld waren. Deze aangetaste nakomelingen kwamen voort uit dezelfde reu en twee teefjes die collateraal verwant waren. Deze ouders hadden dezelfde voorouders waardoor de twee staartloze nakomelingen een inteeltcoëfficiënt van 3,7% hadden. Uit dit alles werd de mogelijkheid aangehaald dat een erfelijke ethiologische factor voor anury in deze kennel aanwezig was. Het identificeren van een duidelijk overervingspatroon was niet mogelijk aangezien er te weinig informatie voor handen was. Wel kon een autosomaal, recessief patroon worden uitgesloten aangezien, uit de kruising tussen de twee aangetaste honden, ook normale pups werden geboren (Hall et al., 1987).

In 2001 vermeldden Haworth et al. dat staartlengte natuurlijk verschilt tussen en binnen de verschillende hondenrassen. In verschillende rassen verschijnt erfelijke anury en brachyury in lage frequentie. Dit is zo het geval bij de Beagle, Cocker Spaniël en Pembroke Welsh Corgi en kan recessief, semi-dominant of dominant overerven (Pullig, 1953; Burns en Fraser, 1966; Cattanaach, 1996).

Verder werd in de studie van Haworth et al. (2001) het genotype van 24 nakomelingen vastgesteld, die afkomstig waren uit een kruising van een vrouwelijke Boxer met natuurlijke lange staart en een mannelijke bobtail Pembroke Welsh Corgi. Van de 24 nakomelingen, hadden 12 een korte staart. Dit was een aanwijzing dat brachyury overerft op een autosomaal dominante manier. In deze familie, alsook in het Pembroke Welsh Corgi ras, komt het kenmerk korte staart voor met variabele expressie. De staart varieert van lengte, van 5 cm tot $1/4^{\text{de}}$ van de normale lengte, met occasioneel een geknikte staart (Haworth et al., 2001).

Bijkomend werden er nog vier kruisingen uitgevoerd tussen niet verwante Pembroke Welsh Corgi bobtail x bobtail. Uit deze kruisingen kwamen 13 bobtail pups voort waarvan het genotype werd bepaald. Al deze pups bleken heterozygoot te zijn voor de mutatie. Bij de nestgenoten met lange staart werd deze mutatie niet teruggevonden (Haworth et al., 2001).

In de studie van Indrebø et al. (2008) werden 19 honden (van het Pembroke Welsh Corgi ras) met korte staart onderzocht op congenitale, spinale defecten. Er werden alleen pups onderzocht die voortkwamen uit kruisingen tussen honden met natuurlijke korte staart en honden met een lange staart. De volledige wervelkolom en de staart van deze honden werden radiografisch onderzocht. Indien er abnormaliteiten werden teruggevonden bij één van deze honden, werden ook hun nestgenoten met lange staart onderzocht. Bij de 19 honden met korte staart werden geen congenitale spinale defecten teruggevonden. Wel werden degeneratieve veranderingen teruggevonden bij twee honden (10 jaar oud en 2 jaar oud). Van deze 19 honden werd het genotype niet bepaald maar er werd aangenomen dat ze allen heterozygoot waren voor de mutatie (C295G) aangezien ze allemaal

afkomstig waren uit een kruising korte staart x lange staart. In deze studie (Indrebø et al., 2008) werd bij heterozygote (CG) honden als enige defect de verkorte staart teruggevonden. Bij de honden met een korte staart werd een variatie in staartlengte teruggevonden. Dit kan erop wijzen dat er een variatie is in andere genen die direct inwerken op het T-gen.

Twee staartloze Cairn Terriërs werden gekruist in de studie van Hall et al. (1987) met als resultaat twee pups met normale staartlengte. De kleine nestgrootte was een indicatie dat er mogelijk sprake was van een lethaal gen, waardoor de foetussen al *in utero* sterven.

Deze gedachte werd nog versterkt doordat er uit de 4 kruisingen die werden uitgevoerd (Haworth et al., 2001) tussen 2 niet verwante Pembroke Welsh Corgi bobtails bij de nakomelingen geen homozygoten werden teruggevonden.

Deze bevinding werd ook teruggevonden in de studie van Hytönen et al. (2009) waar 2 bobtail Zweedse Vallhund honden werden gekruist. Uit deze kruising kon men aantonen dat er een daling in nestgrootte was. Dit is een sterke aanwijzing dat het T-gen een belangrijke rol speelt in de embryogenese. Deze kruising werd vergeleken met een kruising tussen 2 Zweedse Vallhund honden, beide met lange staart. In de kruising tussen de 2 bobtail honden werd een reductie in nestgrootte gevonden van 29%. Dit is zeer suggestief voor een *in utero* letaliteit. Aangezien er normaal een 25% reductie wordt verwacht doordat $1/4^{\text{de}}$ van de pups de mutaties van beide ouders overerven en dus homozygoot zijn voor deze mutatie.

In het onderzoek van Indrebø et al. (2008) werden twee staartloze pups van dezelfde ouders (2 Pembroke Welsh Corgis) maar van een verschillend nest onderzocht. De ouders hadden beide een natuurlijke korte staart en de pups hadden duidelijke anatomische defecten. De ouders van deze twee pups waren heterozygoot voor de C295G dominante mutatie, alsook de pups met een korte staart. De twee staartloze pups waren homozygoot voor de mutatie (GG) en de twee pups met lange staart hadden genotype CC (zie Fig 1). Deze studie is dan ook de eerste geweest waar homozygote honden voor deze mutatie werden teruggevonden. Hieruit blijkt dat in de meerderheid van de gevallen de homozygote GG combinatie lethaal is in het vroege foetale leven. De bevindingen uit de twee staartloze pups toont aan dat er een duidelijke variatie is in de defecten, die veroorzaakt worden door de mutatie bij homozygoten (Indrebø et al., 2008).

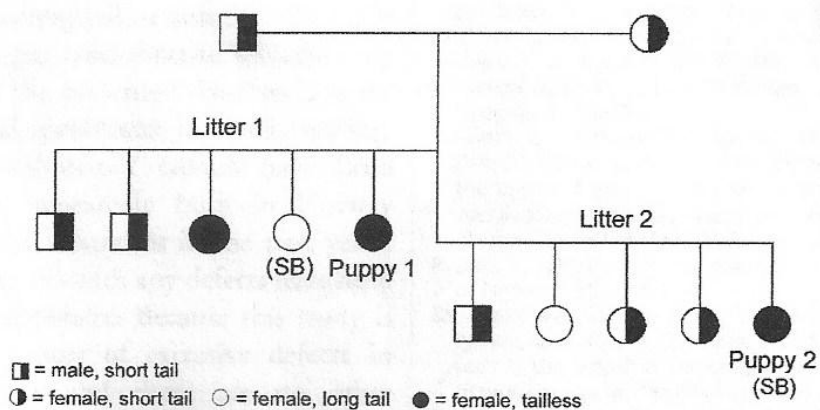


Fig. 1: Pedigree van twee nesten van identieke kruisingen van twee honden met korte staart (heterozygoot). Eén teefje met lange staart uit nest 1 en het staartloos teefje uit nest 2 (pup 2) werden dood geboren (stillborn= SB). De staart van de ouders hadden een afmeting van 3 en 5 cm. De staartlengtes van de pups uit nest 2, op een leeftijd van 7 weken, hadden een afmeting van 4 tot 7 cm bij de pups met korte staart, en 15 cm bij de pup met lange staart (uit Indrebø et al., 2008).

De mutatie verantwoordelijk voor de korte staart/staartloosheid werd voor het eerst teruggevonden door Haworth et al. (2001). In deze studie werd DNA van vijf rassen gebruikt (een bobtail Pembroke Welsh Corgi, een Boxer met een lange staart, een Lurcher met een lange staart, een Franse Bulldog met een korte, geknikte staart en een Pug met gekrulde staart) om polymorfismen in het T-gen op te sporen. De DNA-sequentie van het T-gen van deze 5 dieren werd nadien vergeleken met DNA van 30 honden, komende uit 19 verschillende rassen. Elf verschillende polymorfismen werden gevonden. Door kruising van een bobtail Pembroke Welsh Corgi met een Boxer en terugkruising met Boxers konden ze de oorzakelijke mutatie (C295G) identificeren. Deze mutatie werd niet teruggevonden bij de 30 honden, afkomstig van 19 verschillende rassen (Border collie, Boxer, Cavalier King Charles, Teckel, Dalmatiër, Franse Bulldog, Reuze Schnauzer, Ierse Setter, Ierse Terriër, Ierse Wolfshond, Japanse Akita, Labrador, Lurcher, Newfoundland, Old English sheepdog, Pug, Rottweiler, Shetland sheepdog, Staffordshire bull terriër).

Hytönen et al. (2009) probeerden om de mutatie in het T-gen (hier C189G mutatie genoemd) verantwoordelijk voor de korte staart terug te vinden in nog andere hondenrassen. Er werden 360 honden gebruikt (waarvan 156 een natuurlijke korte staart hadden) afkomstig van 23 verschillende rassen (al deze rassen vertonen natuurlijke korte staarten). De mutatie (C189G) werd, bij honden met korte staart, teruggevonden in 17 van de 23 rassen. De betreffende rassen waren: Australische herdershond, Austrian Pinscher, Australian Stumpy Tail Cattle Dog, Bourbonnais Pointer, Braziliaanse Terriër, Brittany Spaniel, Croatian Sheepdog, Danish/Swedisch Farmdog, Jack Russel Terriër, Karelian Bear Dog, Mudi, Polish Lowland Sheepdog, Pyrenean Shepherd, Savoy Sheepdog, Schipperke, Spaanse waterhond, Zweedse Vallhund. Al de honden uit deze 17 rassen, met korte staart, waren heterozygoot voor de C189G mutatie. Deze bevindingen wijzen op volledige penetrantie

en letaliteit in homozygote toestand. In de volgende 6 rassen werd deze mutatie niet teruggevonden: Boston Terriër, Engelse Bulldog, King Charles Spaniël, Miniatuur Schnauzer, Parson Russel Terriër, Rottweiler. De honden uit deze rassen met een korte staart waren homozygoot (CC). Er kon bij deze rassen geen causale mutatie voor de korte staart teruggevonden worden. Bij de King Charles Spaniël komt regelmatig een korte staart met meerdere, opvallende buigingen voor. Verder onderzoek moet worden uitgevoerd binnen dit ras om de erfelijkheid en de oorzaak van dit fenotype te bepalen. De zeldzame Miniatuur Schnauzers, Parson Russell Terriërs en Rottweilers met korte staart, die in deze studie werden gezien, waren allen afkomstig van ouders met lange staart. Als mogelijke oorzaken hiervoor worden gesuggereerd: de mutatie erft recessief over, spontane ontwikkelingsstoornissen die congenitaal zijn en niet erfelijk of een sporadische mutatie. In de rassen Boston Terriër en Engelse Bulldog hebben alle honden ofwel geen staart ofwel een zeer korte staart met verschillende buigingen. De oorzaak hiervan kan zijn dat dit fenotype gefixeerd is in deze rassen (Hytönen et al., 2009). Verder werden in deze studie (Hytönen et al., 2009) ook stalen verzameld van 80 honden, afkomstig van 9 rassen waar alleen lange staarten in voorkomen (Amerikaanse Cocker Spaniël, Bichon Frisé, Engelse Setter, Engelse Springer Spaniël, Golden Retriever, Langharige Teckel, Shih-Tzu, Ruwharige Teckel, Yorkshire Terriër). De mutatie werd bij geen enkele hond van deze rassen vastgesteld. De mutatie werd dus eerst teruggevonden bij de Pembroke Welsh Corgi (Haworth et al., 2001) en met de studie van Hytönen et al. (2009) werden hier nog 17 andere rassen aan toegevoegd (zie Tabel 1). Hierdoor kan gesuggereerd worden dat er een voorvaderlijke herkomst is van de T-gen mutatie. Dit is ook werkelijk het geval aangezien de 18 rassen voornamelijk tot 2 groepen behoren: herdershonden en jachthonden (Hytönen et al., 2009).

Tabel 1: Overzicht van de verschillende hondenrassen met de mutatie (C295G) in het T-gen verantwoordelijk voor het bobtail fenotype.

C295G mutatie aanwezig	C295G mutatie afwezig
	Natuurlijke korte staart
Australian Stumpy Tail Cattle Dog	Boston Terriër
Australische herdershond	Engelse Bulldog
Austrian Pinscher	King Charles Spaniël
Bourbonnais Pointer	Miniatuur Schnauzer
Braziliaanse Terriër	Parson Russel Terriër
Brittany Spaniel	Rottweiler
Croatian Sheepdog	Alleen lange staart aanwezig
Danish/Swedish Farndog	Amerikaanse Cocker Spaniël
Jack Russel Terriër	Bichon Frisé
Karelian Bear Dog	Border collie
Mudi	Boxer
Pembroke Welsh Corgi	Cavalier King Charles Spaniël
Polish Lowland Sheepdog	Dalmatiër
Pyrenean Shepherd	Engelse Setter
Savoy Sheepdog	Engelse Springer Spaniël
Schipperke	Franse Bulldog
Spaanse waterhond	Golden retriever
Zweedse Vallhund	Ierse Setter
	Ierse Terriër
	Ierse Wolfshond
	Japanse Akita
	Labrador
	Lurcher
	Mopshond
	Newfoundland
	Old English Sheepdog
	Reuzeschnauzer
	Rottweiler
	Shetland Sheepdog
	Shih-Tzu
	Staffordshire bull terriër
	Teckel
	Teckel, kortharig
	Teckel, langharig
	Yorkshire Terriër

2.2. DE MUTATIE IN HET T-GEN

Het T-gen van de hond bevindt zich op chromosoom 1 (CFA1 = *Canis familiaris* 1) ter hoogte van band 1q23 (Haworth et al., 2001). De mutatie die gevonden werd bij de bobtail Pembroke Welsh Corgi's is een puntmutatie, C295G, in exon 1. Deze verandering in basen leidt tot een substitutie van Ile (Isoleucine) naar Met (Methionine) op aa 63 (daarom ook soms Ile63Met mutatie genoemd) (zie Fig. 2). Deze substitutie is gelegen in een sterk geconserveerde regio van het T-box domein waardoor deze mogelijk verantwoordelijk is voor de verandering in DNA bindingseigenschappen van het gemuteerde eiwit.

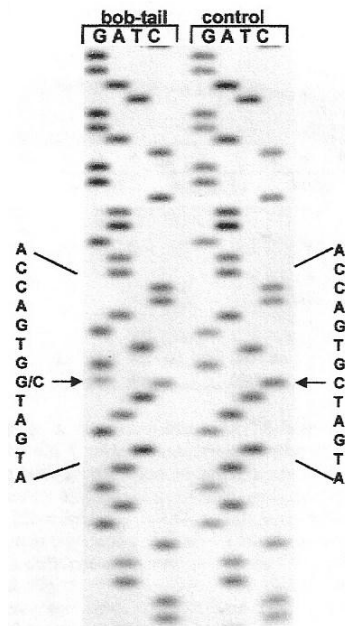


Fig. 2: De sequentie van T exon 1 in DNA van de bobtail mannelijke ouder (Pembroke Welsh Corgi) en de vrouwelijke Boxer ouder (controle), rondom de regio waar de bobtail heterozygoot is voor de C295G verandering. Deze sequentie verandering geeft aanleiding tot een Ile63Met substitutie (uit Haworth et al., 2001).

Verder onderzoek door Haworth et al. (2001) toonde aan dat dit gemuteerd eiwit niet interfereert met de efficiëntie van de translatie. Het wild-type proteïne bindt op het DNA en geeft 2 complexen, een monomeer en een dimeer. Daartegenover werd er gevonden dat het gemuteerd proteïne niet in staat is om op het DNA te binden. Het is nog niet zeker of het wild-type en het gemuteerd proteïne heterodimeren kunnen vormen of dat de substitutie verantwoordelijk is voor het beïnvloeden van de dimerenvorming. Uit analyse van de kristallijne structuur bleek dat het Ile 63 residu niet belangrijk is voor de dimerisatie (Müller en Herrmann, 1997). Wel werd door Haworth et al. (2001) verondersteld dat er geen heterodimeren werden gevormd of, indien dit toch zo is, zij minder efficiënt binden aan het DNA. Uit dit alles blijkt dat het bobtail fenotype veroorzaakt wordt door haplo-insufficiëntie van het T proteïne.

Deze mutatie werd ook teruggevonden bij honden met korte staart in de studies van Indrebø et al. (2008) en Hytönen et al. (2009). In deze laatste studie krijgt de mutatie de benaming C189G in plaats van C295G, dit als gevolg van een verschillende nummeringswijze. In de studie van Hytönen et al. (2009) werden ook 6 rassen met korte staart (Boston Terriër, Engelse Bulldog, King Charles Spaniël, Miniatuur Schnauzer, Parson Russel Terriër, Rottweiler) gevonden waarbij deze C295G mutatie niet werd teruggevonden. Dit is dus een indicatie dat het bobtail fenotype in deze rassen door een andere mutatie wordt veroorzaakt of dat bijkomende, andere genen hiervoor verantwoordelijk zijn.

2.3. KLINISCHE PROBLEMEN

Uit kruisingen tussen een vrouwelijke Boxer met lange staart en een mannelijke bobtail Pembroke Welsh Corgi werden in totaal 24 pups verkregen (Haworth et al., 2001). Van al deze pups hadden 12 een korte staart en deze waren dan ook heterozygoot voor de mutatie. Bij alle bobtail honden was er een variatie in staartlengte te zien, gaande van 5 cm tot 1/4^{de} van de normale lengte, met occasioneel buigingen in de staart. De honden hadden typisch een huidflap op het einde van de staart en eindigde in een behaard filament (Haworth et al., 2001). De bobtail honden uit de studie van Indrebø et al. (2008) waren eveneens heterozygoot voor de mutatie en bij deze werden ook geen afwijkingen, zoals congenitale spinale effecten, teruggevonden. Wel werden er degeneratieve veranderingen teruggevonden bij 2 honden. De eerste was een 10 jaar oude hond met ventrale spondylose tussen C2 en C3. Verder had deze hond ook een nauwe tussenwervelruimte en kleine osteofyten op verschillende plaatsen in de lumbale wervelkolom. De tweede hond was 2 jaar oud en had een nauwe tussenwervelruimte en ventrale osteofyten tussen C2 en C3. Maar de afwijkingen bij deze 2 honden werden dus eerder aangenomen als zijnde degeneratieve veranderingen en niet afwijkingen veroorzaakt door de aanwezigheid van de mutatie (Indrebø et al., 2008). Ook in een meer recentere studie (Hytönen et al., 2009) werden bij bobtail honden van verschillende rassen geen afwijkingen gevonden en al deze honden waren heterozygoot voor de C295G mutatie. Uit dit alles kan besloten worden dat de mutatie in heterozygote toestand als enige verandering een korte staart teweegbrengt (zie Fig. 3).



Fig. 3: Illustratie van Bourbonnais Pointer honden waarin links het staartloos (anury) fenotype wordt geïllustreerd, in het midden het fenotype korte staart (brachyury), en rechts het fenotype lange staart (foto: Michaël Comte) (uit Hytönen et al., 2009).

De eerste staartloze honden werden beschreven in de studie van Hall et al. (1987). De studie beschreef 2 Cairn Terriërs (1 teef en 1 reu), uit verschillende nesten, zonder staart en met verscheidene afwijkingen. De 2 staartloze pups hadden enkel een kleine huidflap in de dorsale, perineale regio. De enige afwijking die door de eigenaar werd waargenomen was fecale contaminatie van de achterhand. Bij radiografisch onderzoek op de 2 pups werden atypische caudale en sacrale wervels teruggevonden. Bij pathologisch onderzoek van het teefje bleek er een reductie te zijn van de spieren die verantwoordelijk zijn voor de beweging van de staart (m. sacrococcygeus, m. intertransversarius, m. rectococcygeus, m. levator ani). Het ruggenmerg eindigde al na de 5^{de} lumbale wervel. Uit een kruising tussen deze 2 aangetaste honden werden 2 pups geboren die volledig

normaal waren. Deze kleine nestgrootte kon een indicatie zijn dat het ging over een lethaal gen (Hall et al, 1987). Maar aangezien van geen enkel dier een DNA-analyse werd gedaan kan men ook niet besluiten welke mutatie verantwoordelijk was voor deze staartloze honden en kan men ook de eventuele homozygotie niet aantonen.

In verschillende studies (Haworth et al., 2001; Hytönen et al., 2009) werden honden onderzocht op de aanwezigheid van de C295G mutatie maar er werden nooit homozygoten teruggevonden. Dit is een sterke indicatie dat deze mutatie lethaal is in homozygote toestand. Dit blijkt ook uit een onderzoek van Hytönen et al. (2009) waarin de nestgrootte werd vergeleken tussen kruisingen met 2 bobtail honden en 2 honden met lange staart. Bij de kruising tussen de 2 bobtail honden werd er een reductie in nestgrootte van 29% waargenomen (wat overeenkomt met de verwachte 25%). De studie van Indrebø et al. (2008) was de eerste en ook de enige waarin homozygote, staartloze honden werden vastgesteld. De 2 staartloze pups waren afkomstig van dezelfde ouders (beide bobtail) maar uit een verschillend nest. Puppy 1 uit het eerste nest (totaal 5 pups) was staartloos en had geen rectale opening (atresia ani). Deze pup werd om deze reden geëuthanaseerd. Uit hetzelfde nest werd ook een doodgeboren pup geboren met lange staart. Beide pups werden radiografisch onderzocht en stalen werden genomen voor genetische analyse. Puppy 1 was kleiner dan zijn nestgenoot. De 2 pups werden radiografisch vergeleken en de verschillen waren het duidelijkst in de thoracale regio. Bij puppy 1 werd scoliose en kyphose teruggevonden in het thoracale gebied en er waren maar 12 paar ribben zichtbaar. De wervellichamen waren korter, ook in de lumbale regio. Er werden 8 lumbale wervels teruggevonden, scoliose in de lumbale wervelkolom en geen sacrale of caudale wervels waren aanwezig. Uit de autopsie van de pup bleek dat het rectum gedilateerd was en gevuld met meconium. Het rectum eindigde ongeveer 1 centimeter van de anale regio. Puppy 2 uit het tweede nest (totaal 5 pups) werd dood geboren en had een klein lichaam in vergelijking met zijn hoofd. Ook had de pup een kleiner geboortegewicht in vergelijking met zijn nestgenoten. Deze pup had eveneens atresia ani en een klein, huidloos gebied in de lumbale regio. Over het hele skelet van deze pup werd er een gedaalde mineralisatie vastgesteld. De meerderheid van de lumbale wervellichamen, de sacrale en de caudale wervels werden niet teruggevonden. Verschillende ribben waren ventraal met elkaar vergroeid en er werden 9 ribben aan de linkerkant en 8 aan de rechterkant teruggevonden. Op het niveau van de eerste lumbale wervel werd een open kanaal waargenomen die uitkwam in het ruggenmerg (open hernia). Verder werd er een kleine hernia umbilicalis vastgesteld en het rectum eindigde nabij de bekkenopening. Het centrale ruggenmerg was afwezig (Indrebø et al., 2008) (zie Fig. 4).



Fig. 4: (a) Puppy 2 was 10,5 cm van schedel tot caudale dij, had een smal lichaam in vergelijking met het hoofd en had een gecomprimeerde borstkas. (b) De staart en de rectale opening waren afwezig. (c) Er was een open hernia die uitkwam op het spinaal kanaal op het niveau van de eerste lumbale wervels (uit Indrebø et al., 2008).

Uit al deze bevindingen kan men concluderen dat de C295G mutatie lethaal is in homozygote toestand en dat de embryo's *in utero* sterven. In de zeldzame gevallen dat deze homozygote dieren toch geboren worden, sterven zij kort na de geboorte of moeten ze geëuthanaseerd worden door de aanwezigheid van verschillende afwijkingen. Bij de muis werd gevonden dat de embryo's, die homozygoot zijn voor een mutatie in een ortholoog gen, sterven rond dag 10 door een onderontwikkeling van de allantoïs (Gluecksohn-Schoenheimer, 1944). Dit is mogelijk ook het geval bij de hond maar verder onderzoek is nodig om dit te bewijzen.

3. DE BETROKKEN GENEN

3.1. T-BOX FAMILIE

Door onderzoek naar het brachyury gen werd het begrip T-box familie de wereld ingeroepen. De verschillende genen die behoren tot deze T-box familie zijn transcriptie factoren die gekarakteriseerd worden door een DNA-bindend domein van ongeveer 200 aminozuren, dat T-box wordt genoemd (zie Fig. 5). Alle genen die dit geconserveerd domein (T-box) bevatten behoren tot deze familie (Kispert en Herrmann, 1993; Smith, 1999). Als men de gelijkenis in aminozuur sequentie bekijkt tussen de T genen bij mens, kat en hond is deze het sterkst (99%) in deze T-box regio (Haworth et al., 2001).

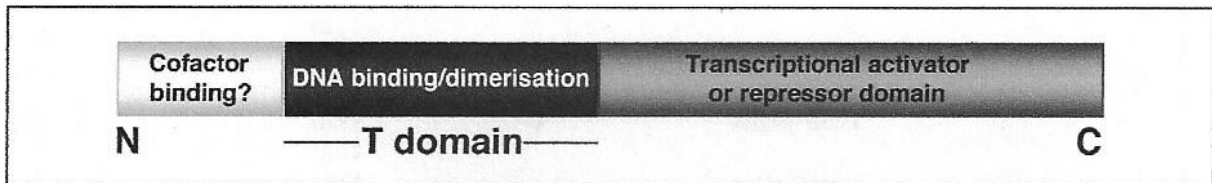


Fig. 5: Leden van de T-box familie worden gedefinieerd door de aanwezigheid van een geconserveerd t-domein dat betrokken is in DNA binding en dimerisatie van het proteïne. Residuen in de C-terminus zijn betrokken bij transcriptie activatie of repressie. Residuen in de N-terminus kunnen inwerken op cofactoren (uit Minguillon en Logan, 2003).

Zowel bij embryo's van vertebraten als invertebraten spelen deze genen een belangrijke rol in de ontwikkeling. Zo zorgen ze voor de controle van de gastrulatie, de ontwikkeling van het hart en mogelijk beslissen zij ook over het feit of er een arm, dan wel een been wordt gevormd (Smith, 1999). Uit verschillende studies heeft men kunnen afleiden dat T-box genen een rol spelen in celtype specificatie. Ook regelen zij de morfogenetische bewegingen tijdens de ontwikkeling (Tada en Smith, 2001). T-box proteïnen zijn enkel gelokaliseerd in de nucleus van specifieke celtypes en organen gedurende de ontwikkeling en ze staan grotendeels in voor de ontwikkeling van deze weefsels (Schulte-Merker et al., 1992; Wilson en Conlon, 2002). Ondanks dit alles zijn er nog veel onduidelijkheden over deze T-box genen waardoor er nog verder onderzoek moet worden verricht om uit te maken hoe deze genen juist worden gereguleerd en op welke andere genen zij eventueel invloed kunnen hebben. Wel wordt er aangehaald dat de T-box proteïnen zich mogelijk als repressors of activators voordoen afhankelijk van hun cofactoren. Ook worden er verschillende genen aangehaald die mogelijk beïnvloed worden door deze T-box genen: o.a. eFGF (Xenopus embryonaal fibroblast groeifactor), Xnr1 (een lid van de transforming growth factor (TGF- β) familie), Ci-trop (Ci-tropomyosin-like), Bix4 (Brachyury-induced homeobox), Xwnt11 (Tada en Smith, 2001). Meerdere exons zitten vervat in deze genen en de T-box wordt gecodeerd door ten minste 5 exons die verdeeld zijn over een relatief grote afstand. De intron-exon grenzen van T-box homologen werden doorheen de evolutie gefixeerd, maar de lengte van de introns verschillen tussen verscheidene species (Wilson en Conlon, 2002). De C-terminus van het gen bevat het domein van de transcriptie factor die, afhankelijk van het gen, de transcriptie activeert of onderdrukt (Minguillon en Logan, 2003). De volledige N-terminus is nodig voor de DNA-binding (Kispert en Herrmann, 1993) (zie Fig. 5).

3.2. ORTHOLOGE GENEN IN ANDERE SPECIES

Ook bij de muis wordt de mutatie in het brachyury-gen aangeduid door T (Herrmann et al., 1990). Dit gen werd bij de muis gelokaliseerd op chromosoom 17, dicht bij het centromeer, op een onstabiele regio dat het t-complex wordt genoemd. Het T-gen wordt uitgedrukt in het mesoendoderm en in de cellen van het notochord (Herrmann, 1995). Het brachyury-gen werkt cel-autonoom wat wil zeggen dat de weefsels die worden aangetast door de mutatie deze zijn waarin het gen wordt uitgedrukt (Wilson et al., 1993). Muizen heterozygoot voor de T mutatie vertonen een korte staart (Chesley, 1935; Gluecksohn- Schoenheimer, 1938; Kispert en Herrmann, 1993; Herrmann, 1995). Verschillende allelen van dit T-gen werden al geïdentificeerd zoals T^{Wis} , T^c , T^{c-2H} . Muizen met 1 van deze laatste mutaties zijn staartloos met soms skeletafwijkingen van de lumbosacrale wervels (Herrmann, 1995). Ook werd gevonden dat de ontwikkeling van de achterhand van het embryo afhankelijk is van de dosis van T (Yanagisawa, 1990; Stott et al., 1993; Herrmann, 1995).

Muizen die homozygoot zijn voor de mutatie (T/T) vertonen ernstige morfologische abnormaliteiten en sterven op dag 10 van de ontwikkeling. De achterhand, inclusief de aanleg van de achterpoten ontbreken volledig en verscheidene abnormaliteiten werden teruggevonden in het notochord, de neurale buis en somieten. Het homozygote fenotype wordt veroorzaakt door een storing in de ontwikkeling van het notochord waardoor de neurale buis en de somieten abnormaal worden aangelegd (Chesley, 1935; Gluecksohn- Schoenheimer, 1938). Ook werden er abnormaliteiten in het allantoïs gevonden. Bij deze homozygote individuen blijft de allantoïs zeer kort en kunnen de umbilicale bloedvaten niet gevormd worden. Er ontstaat dus geen verbinding tussen de embryonale en maternale circulatie waardoor het embryo afsterft op het moment dat de maternale circulatie zeer belangrijk wordt voor de voeding van het embryo (dit is het geval op dag 10) (Gluecksohn- Schoenheimer, 1944). De coderende sequentie van het T gen bij de muis vertoont een gelijkenis van 84% met dit van het T gen bij de hond (Haworth et al., 2001).

Het orthologe gen bij de mens wordt eveneens aangeduid door T. De studies van Edwards et al. (1996) en Morrison et al. (1996) tonen aan dat het T-gen gelegen is op chromosoom 6q27 tussen 2 andere genen, die eveneens behoren tot het t-complex, TCP1 en TCP10. Het T gen bij de mens is 10 kb lang en bevat 8 exons. De coderende sequentie van het humane T gen vertoont over het algemeen een gelijkenis in nucleotide sequentie van 85% en een gelijkenis in aminozuur sequentie van 91% in vergelijking met deze van de muis (Edwards et al., 1996). De coderende sequentie van het T gen bij de mens vertoont een gelijkenis van 89% met dit van het T gen bij de hond (Haworth et al., 2001). Deze studie (Edwards et al., 1996) toonde ook aan dat T uitsluitend tot uitdrukking komt in het humane embryo in de nucleus pulposus van de tussenwervelschijven. Dit is een sterke aanwijzing dat het notochord een belangrijke plaats is van T expressie, zoals ook al werd aangetoond bij de muis en andere vertebraten. Er werden nog geen klinische problemen geassocieerd met een abnormale T expressie bij de mens (Edwards et al., 1996). Verder onderzoek toonde wel aan dat er een associatie bestaat tussen de transmissie van een bepaald allel ($TIVS_7-2$) van het T-gen en het voorkomen van spina bifida (Morrison et al., 1996).

Bij de kat werd een mutatie op een bepaald gen teruggevonden bij staartloze dieren dat het Manx (M) fenotype wordt genoemd. De mutatie erft over in een autosomaal dominante manier. De problemen die soms geassocieerd worden met staartloosheid, zoals spina bifida, urinaire en fecale incontinentie en bewegingsstoornissen van de achterpoten, zijn mogelijk het gevolg van een stoornis in de ontwikkeling van het centraal zenuwstelsel in het vroege embryonale leven, dat te wijten is aan de heterozygote toestand (Deforest en Basrur, 1979). Verschillende studies (Todd, 1961; Howell en Siegel, 1963; Todd, 1964) toonden aan dat er bij katten verschillende graden van staartloosheid bestaan. Door een kruising van 2 Manx katten komen kittens voort die geen coccygeale wervels (rumpy) hebben (zie Fig. 6), 1 tot 7 coccygeale wervels hebben die vergroeit zijn waardoor de staart omhoog staat (rumpy-riser), 2 tot 14 coccygeale wervels hebben met mogelijk een ernstige buiging door afwijkende wervels (stumpy) of een normale staart hebben (Howell en Siegel, 1963). Het verschil tussen rumpy-riser en stumpy wordt gebaseerd op de mogelijkheid om de coccygeale wervels lateraal te bewegen, dit is namelijk onmogelijk bij rumpy-risers (Todd, 1964). Waarschijnlijk zijn de 2 fenotypes, rumpy en riser, verschillende allelen van het M-gen, terwijl stumpy wellicht wordt veroorzaakt door een mutatie in een ander gen (Peelman, 2011). In de studie van Deforest en Basrur (1979) wordt er ook naar voor gebracht dat de effecten van het Manx gen meer gelokaliseerd zijn in heterozygote dieren, waar alleen de caudale elementen van de neurale buis en de overlappende wervels aangetast zijn. Homozygote dieren zijn zoals bij de hond en de muis lethaal. Dit laatste is het geval bij rumpy x rumpy en riser x riser kruisingen, maar niet bij stumpy x stumpy kruisingen (Peelman, 2011).



Fig. 6: Rumpy vrouwelijk kitten van een rumpy-rumpy kruising. Merk de plantigrade houding en mediale rotatie van de achterpoten op (uit Deforest en Basrur, 1979).

4. FOKADVIES

Aangezien in verschillende landen het reeds verboden is om staarten te couperen, hebben eigenaars van honden met korte staart een bewijs nodig dat de korte staart een natuurlijke eigenschap is van deze honden. Daarom heeft men lange tijd gezocht naar een manier om te testen of een hond met korte staart de C295G mutatie bezit. Gruszczynska en Czaplak (2011) hebben een moleculaire test ontwikkeld die gebaseerd is op de analyse van het genomisch DNA (zie Fig 7). Deze test kan natuurlijk alleen maar gebruikt worden bij de 18 hondenrassen waar de mutatie reeds werd teruggevonden (Haworth et al., 2001; Hytönen et al., 2009). In al de andere rassen moet men rekening houden dat een andere mutatie, die ofwel recessief ofwel dominant overerft, verantwoordelijk kan zijn voor de korte staart.

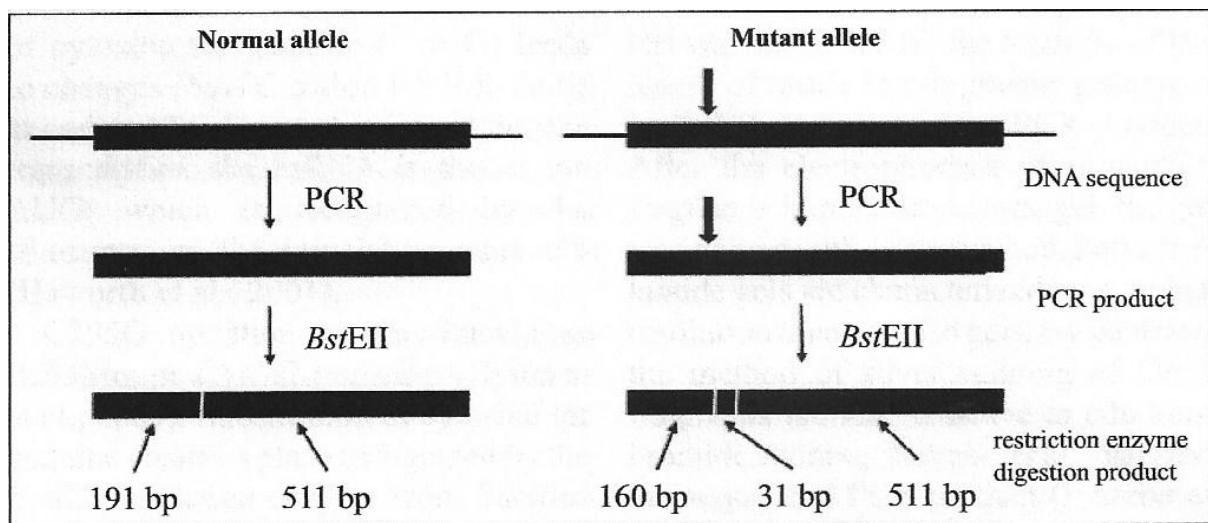


Fig. 7: Principe van de diagnostische test voor de detectie van de C295G mutatie van het T gen in Pembroke Welsh Corgi. De lengte van restrictie fragmenten zijn weergegeven in de laatste rij. De dikke pijlen illustreren de plaats van mutatie (uit Gruszczynska en Czaplak, 2011).

Door gebruik te maken van deze simpele test kunnen fokkers gemakkelijk te weten komen of hun fokdieren deze mutatie in het T gen bezitten. Wanneer men een bobtail kruist met een hond met normale staart hebben de helft van de pups een korte staart en de andere helft een normale, lange staart. Wanneer men daarentegen 2 bobtails kruist is er een reductie in nestgrootte aangezien $1/4^{\text{de}}$ van de pups homozygoot (TT) zullen zijn voor de mutatie en dus sterven tijdens de embryonale ontwikkeling. Van de pups die wel normaal geboren worden zullen $1/3^{\text{de}}$ recessief homozygoot zijn (tt) en dus een normale staart bevatten en $2/3^{\text{de}}$ heterozygoot zijn voor de mutatie (Tt) en dus een korte staart hebben (zie Fig. 8). Aangezien er een kleine kans bestaat dat de homozygote TT dieren toch kunnen geboren worden met ernstige afwijkingen is deze laatste kruising niet aan te raden aan fokkers die bobtails willen bekomen.

a)

	t	T
t	tt normale staart	tT bobtail
T	Tt bobtail	TT sterft tijdens de dracht

b) tt (staart) x Tt (bobtail)

↓

1 tt (staart)
1 Tt (bobtail)

c) Tt (bobtail) x Tt (bobtail)

↓

2 Tt (bobtail)
1 tt (staart)

Fig. 8: (a) Vierkant van Punnett van het T-gen. (b) Schema van een kruising tussen een hond met normale staart en een heterozygote bobtail hond. (c) Schema van een kruising tussen 2 heterozygote bobtail honden. (t=het recessieve wild-type allel, T=het dominante, mutante allel)

BESPREKING - CONCLUSIE

De genen die behoren tot de T-box familie zijn belangrijk tijdens de ontwikkeling van het embryo en doen dienst als transcriptie factoren. Een aantal genen die behoren tot deze familie zijn bij verschillende species, alsook bij de mens geïdentificeerd. Verder onderzoek is nodig, zeker bij de hond, om eventuele andere genen vast te stellen die ook tot deze T-genen kunnen behoren. Het is ook nog niet exact gekend hoe deze genen worden gereguleerd en op welke andere genen zij eventueel invloed kunnen hebben. De C295G mutatie in het T-gen bij de hond werd maar bij enkele hondenrassen waarin dieren met korte staart voorkomen teruggevonden. Daarom is het waarschijnlijk dat een andere mutatie verantwoordelijk is voor de korte staart in deze rassen of dat andere genen betrokken zijn. Deze mutatie in heterozygote toestand heeft als enige afwijking de korte staart. In homozygote toestand is deze mutatie lethaal *in utero*, waardoor een daling in nestgrootte wordt vastgesteld. In uitzonderlijke gevallen kunnen deze homozygote dieren geboren worden, maar zij sterven kort na de geboorte of moeten geëuthanaseerd worden door ernstige, uiteenlopende afwijkingen. Daarom wordt ook aangeraden aan fokkers die honden met korte staarten willen bekomen om zeker geen kruising tussen 2 bobtail honden uit te voeren aangezien er dan een daling in nestgrootte wordt waargenomen en er altijd een kleine kans bestaat dat er homozygote pups worden geboren met sterke afwijkingen. Er is een DNA-test beschikbaar om deze C295G mutatie op te sporen. Deze test wordt voornamelijk gebruikt door eigenaars van showhonden of door fokkers om aan te tonen dat de honden een natuurlijke korte staart hebben en niet gecoupeerd werden op jonge leeftijd. Voornamelijk bij de muis is er al veel onderzoek uitgevoerd naar deze genen en in dit species werden verschillende allelen geïdentificeerd die betrekking hebben tot dit T-gen. In homozygote toestand is deze mutatie ook bij de muis lethaal *in utero* en hier werd gevonden dat dit wordt veroorzaakt door een te geringe aanleg van het allantoïs waardoor er geen verbinding tot stand komt tussen de maternale en foetale bloedcirculatie. Verder onderzoek is nodig om vast te stellen of al deze zaken ook gelden voor de hond.

REFERENTIELIJST

1. Bennett P.C., Perini E. (2003). Tail docking in dogs: a review of the issues. *Australian Veterinary Journal* 81, 208-218.
2. Burns M., Fraser M.N. (1966). *The Genetics of the dog*, 2nd edn. (Edinburgh: Oliver and Boyd).
3. Bron: Haworth K., Putt W., Cattanach B., Breen M., Binns M., Lingaas F., Edwards Y.H. (2001). Canine homolog of the T-box transcription factor T; failure of the protein to bind to its DNA target leads to a short-tail phenotype. *Mammalian Genome* 12, 212-218.
4. Cattanach B. (1996). Genetics can be fun. *Dog World*, August to September issues.
5. Bron: Haworth K., Putt W., Cattanach B., Breen M., Binns M., Lingaas F., Edwards Y.H. (2001). Canine homolog of the T-box transcription factor T; failure of the protein to bind to its DNA target leads to a short-tail phenotype. *Mammalian Genome* 12, 212-218.
6. Chesley P. (1935). Development of the short-tailed mutant in the house mouse. *J. Exp. Zool.* 70, 429-435.
7. Deforest M.E., Basrur P.K. (1979). Malformations and the Manx Syndrome in Cats. *Can. Vet. J.* 20, 304-314.
8. Edwards Y.H., Putt W., Lekoape K.M., Stott D., Fox M., Hopkinson D.A., Sowden J. (1996). The human homolog T of the mouse T (Brachyury) gene; gene structure, cDNA sequence, and assignment to chromosome 6q27. *Genome Res.* 6, 226-233.
9. Gluecksohn-Schoenheimer S. (1938). The development of two tailless mutants in the house mouse. *Genetics* 23, 573-584.
10. Gluecksohn-Schoenheimer S. (1944). The development of normal and homozygous brachy (T/T) mouse embryos in the extraembryonic coelom of the chick. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 30, 134-140.
11. Gruszczynska J., Czaplak A. (2011). A molecular test for the detection of the C295G mutation in the T gene responsible for shortened tail and taillessness in the Pembroke Welsh Corgi. *Animal Science* 49, 35-43.
12. Hall D.S., Amann J.F., Constantinescu G.M., Vogt D.W. (1987). Anury in two Cairn Terriers. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 191, 1113-1115.
13. Haworth K., Putt W., Cattanach B., Breen M., Binns M., Lingaas F., Edwards Y.H. (2001). Canine homolog of the T-box transcription factor T; failure of the protein to bind to its DNA target leads to a short-tail phenotype. *Mammalian Genome* 12, 212-218.
14. Herrmann B.G. (1995). The mouse Brachyury (T) gene. *Developmental biology* 6, 385-394.
15. Herrmann B.G., Labeit S., Poutska A., King T.R., Lehrach H. (1990). Cloning of the T gene required in mesoderm formation in the mouse. *Nature* 343, 617-622.
16. Howell J.M., Siegel P.B. (1963). Phenotypic variability of taillessness in Manx cats. *J. Hered.* 54, 164-169.
17. Bron: Deforest M.E., Basrur P.K. (1979). Malformations and the Manx Syndrome in Cats. *Can. Vet. J.* 20, 304-314.
18. Hytönen M.K., Grall A., Hédan B., Dréano S., Seguin S.J., Delattre D., Thomas A., Galibert F., Paulin L., Lohi H., Sainio K., André C. (2009). Ancestral T-box mutation is present in many, but not

- all, short-tailed dog breeds. *Journal of Heredity* 100, 236-240
16. Indrebø A., Langeland M., Juul H.M., Skogmo H.K., Rengmark A.H., Lingaas F. (2008). A study of inherited short tail and taillessness in Pembroke Welsh corgi. *Journal of Small Animal Practice* 49, 220-224.
 17. Kispert A., Herrmann B.G. (1993). The Brachyury gene encodes a novel DNA binding protein. *The EMBO Journal* 12, 3211-3220.
 18. Leaver S.D.A., Reimchen T.E. (2007). Behavioural responses of *Canis familiaris* to different tail lengths of a remotely-controlled life-size dog replica. *Behaviour* 145, 377-390.
 19. Minguillon C., Logan M. (2003). The comparative genomics of T-box genes. *Briefings in functional genomics and proteomics* 2, 224-233.
 20. Morrison K., Papapetrou C., Attwood J., Hol F., Lynch S.A., Sampath A., Hamel B., Burn J., Sowden J., Stott D., Mariman E., Edwards Y.H. (1996). Genetic mapping of the human homologue (T) of mouse T (Brachyury) and a search for allele association between human T and spina bifida. *Human Molecular Genetics* 5, 669-674.
 21. Morton D. (1992). Docking of dogs: practical and ethical aspects. *The Veterinary Record* 131, 301-306.
 22. Müller C.W., Herrmann B.G. (1997). Crystallographic structure of the T domain-DNA complex of the Brachyury transcription factor. *Nature* 389, 884-888.
 23. Peelman L. (2011). Genetisch fokadvies. *Cursus Faculteit Diergeneeskunde, Gent*, p. 49.
 24. Pullig T. (1953). Anury in cocker spaniels. *J Heredity* 44, 105-107. Bron: Haworth K., Putt W., Cattanach B., Breen M., Binns M., Lingaas F., Edwards Y.H. (2001). Canine homolog of the T-box transcription factor T; failure of the protein to bind to its DNA target leads to a short-tail phenotype. *Mammalian Genome* 12, 212-218.
 25. Schulte-Merker S., Ho R.K., Herrmann B.G., Nüsslein-Volhard (1992). The protein product of the zebrafish homologue of the mouse T gene is expressed in nuclei of the germ ring and the notochord of the early embryo. *Development* 116, 1021-1032.
 26. Smith J. (1999). T-box genes: what they do and how they do it. *Trends Genet* 15, 154-158.
 27. Stott D., Kispert A., Herrmann B.G. (1993). Rescue of the tail defect of Brachyury mice. *Genes & Development* 7, 197-203.
 28. Tada M., Smith J.C. (2001). T-targets: Clues to understanding the functions of T-box proteins. *Develop. Growth Differ.* 43, 1-11.
 29. Todd N.B. (1961). The inheritance of taillessness in Manx cats. *J. Hered.* 52, 228-232. Bron: Deforest M.E., Basrur P.K. (1979). Malformations and the Manx Syndrome in Cats. *Can. Vet. J.* 20, 304-314.
 30. Todd N.B. (1964). The Manx factor in domestic cats. *J. Hered.* 55, 225-230. Bron: Deforest M.E., Basrur P.K. (1979). Malformations and the Manx Syndrome in Cats. *Can. Vet. J.* 20, 304-314.
 31. Wansbrough R.K. (1996). Cosmetic tail docking of dogs. *Australian veterinary journal* 74, 59-63.
 32. Wilson V., Conlon F.L. (2002). The T-box family. *Genome Biology* 3, reviews 3008.1-3008.7.
 33. Wilson V., Rashbass P., Beddington R.S.P. (1993). Chimeric analysis of T Brachyury gene function. *Development* 117, 1321-1331.

34. Yanagisawa K.O. (1990). Does the T gene determine the anteroposterior axis of a mouse embryo?
Jpn. J. Genet. 65, 287-297.
35. Internetreferentie: <http://www.cdb.org/euro.htm> (geconsulteerd op 23 maart 2012).