Primární luxace čočky (PLL)

PLL (OMIA - Lens luxation, Phene ID 1152, Canis familiaris) byla popsána u psů před více než 75 lety (Gray et al. 1932).

Klinický projev onemocnění PLL

Čočka je v oku fixována vlákny závěsného aparátu, při jejich poškození dochází k dislokaci čočky z fossa hyaloidea (mělká jamka pro čočku v přední straně sklivce) do přední nebo zadní oční komory popř. sklivce. Dislokace čočky může nastat i následkem úrazu. Dědičná forma je způsobena defektní fixací vláken čočky - uvolnění vláken způsobí posunutí čočky následkem je zelený oční zákal a ztráta zraku.

Primární luxace čočky postihuje mnoho psích ras. Nicméně mutace popsaná v souvislosti s dědičnou formou PLL byla nalezena zatím jen u některých plemen; u následujících plemen Genomia geneticky testuje PLL:

Jack Russel teriér, miniaturní bulteriér, lancashirský patař, tibetský teriér, Parson Russel teriér, Patterdale teriér, Rat teriér, sealyhamský teriér, toy foxteriér, italský volpino, čínský chocholatý pes, Australský honácký pes, Foxteriér, Tenterfield teriér, Yorkshire, Jagdteriér

Genová mutace způsobující PLL

V souvislosti s dědičným onemocněním PLL byla identifikována donorová sestřihová mutace v ADAMTS17 genu (Farias et al. 2010). Rozsáhlá studie (Faries et al. 2010) prokázala souvislost uvedené mutace v genu ADAMTS17 s klinickými změnami odpovídajícími PLL u tří plemen psů: miniaturního bulteriéra (Miniature Bull Terrier), Jack Russel teriéra (Jack Russel Terrier) a Lancashirského pataře (Lancashire Heelers). V rámci studie byl u 829 jedinců stanoven genotyp pro donorovou sestřihovou mutaci v ADAMTS17 genu (Farias et al. 2010). Ve studii bylo celkem 196 jedinců s klinickým projevem PLL, geneticky bylo zjištěno:

- 161 jedinců homozygotních pro mutaci (genotyp A/A)
- 23 jedinců bylo přenašeči (genotyp A/G)
- 12 jedinců shledáno bez mutace (genotyp G/G).

Jak je patrné, 35 klinicky positivních jedinců nemělo mutovaný genotyp A/A (jednalo se o přenašeče nebo jedince bez mutace); protože nemoc může propuknout i u jedinců starších 10 let, lze předpokládat, že se u těchto 35 jedinců PLL ještě vyvine.

Z 633 klinicky normálních psů mělo 15 jedinců mutovaný genotyp A/A, přičemž všichni kromě jednoho byli mladší 6 let.

Genotyp bez přítomnosti mutace G/G byl nalezen u 409 psů, z toho bylo 12 psů klinicky positivní na PLL (tj. 3%). Tito psi mohli mít alternativní formu PLL (např. formou s odlišnou distribucí v rámci plemene, rozdílnou zonulární histopatologii; formu způsobenou jinou

genovou mutací popsanou ve studii Faries et. al 2010). Počet psů s alternativní formou bude pravděpodobně mnohem nižší než 3%, protože při studii bylo snahou zahrnout do výzkumu co nejvíce klinicky positivních jedinců.

V rámci studie se vyskytovala téměř stejná frekvence genotypů u PLL postižených psů u plemene Jack Russel Terriers (2,5% genotyp A/G a 2,1% genotyp G/G) a pro Langshire heelers (9,8% genotyp A/G a 8,0% genotyp G/G). U PLL-postižených miniaturních bulteriérů bylo procentuální zastoupení heterozygotního genotypu A/G (14%) pětkrát vyšší než zastoupení normáního homozygotního genotypu G/G (2,7%) (Farias et al. 2010). Toto zastoupení poukazuje, že i přenašeči mutace A/G mohou mít zvýšené riziko onemocnění PLL, riziko záleží na konkrétním plemeni nebo genovém pozadí individuálního jedince (Farias et al. 2010).

Výhody a nevýhody genetického testu na PLL

Genetický test odhalí pouze přítomnost nebo nepřítomnost donorové sestřihové mutace genu ADAMTS17, která je v současné době považována za příčinu PLL. Provedený test nevyloučí možnost jiné formy PLL ani neumožní odhalit propuknutí choroby u případných přenašečů mutace.

Dědičnost mutace způsobující PLL

Obecná dědičnost PLL je považována za autosomálně recesivní, proto většina přenašečů mutace ADAMTS17 v průběhu celého života neonemocní. Vzhledem ke zjištěným údajům studie malé procento přenašečů PLL onemocní, choroba se rozvine u 2-20% přenašečů mutace (předpoklad se blíží spíše k dolní hranici rozsahu). Vzhledem k tomu, že nelze odhalit příčinu propuknutí choroby, je doporučeno přenašeče v průběhu života sledovat a pravidelně oftalmologicky vyšetřovat (cca každých 6-12 měsíců od 2 let věku). Incidence přenašečů v rámci plemen může být vysoká, je doporučeno jedince s genotypem N/P (přenašeč mutace) v chovu krýt pouze jedincem s genotypem N/N (bez přítomnosti mutace).

U jedinců, u kterých byly zjištěny 2 kopie mutovaného genu (P/P), lze v průběhu života očekávat propuknutí PLL onemocnění. Doporučuje se sledování oftalmologem, aby klinické příznaky byly zachyceny co možná nejdříve.

Riziko vzniku de novo mutace je významně nižší než 1%. Jsou-li rodiče geneticky vyšetření na PLL s výsledkem N/N (negativní, bez mutace), lze očekávat narození potomků také bez přítomnosti mutace. Potenciální riziko spočívá ve špatně stanoveném výsledku genetického testu u rodičů a v neověřené parentitě. Obecně, v případě recesivní choroby nevznikají u přenašeče klinické příznaky, ale může předávat mutovanou alelu na potomky. V těchto případech může být mutovaná alela předávána po generace bez vědomí chovatele, po zkřížení s přenašečem může dojít k propuknutí choroby u potomků.

GENOMIA
genetic laboratory

Reference

Farias FH, Johnson GS, Taylor JF, Giuliano E, Katz ML, Sanders DN, Schnabel RD, McKay SD, Khan S, Gharahkhani P, O'Leary CA, Pettitt L, Forman OP, Boursnell M,McLaughlin B, Ahonen S, Lohi H, Hernandez-Merino E, Gould DJ, Sargan DR,

Mellersh C.: An ADAMTS17 splice donor site mutation in dogs with primary lens luxation. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010 Sep;51(9):4716-21.

Gould D, Pettitt L, McLaughlin B, Holmes N, Forman O, Thomas A, Ahonen S, Lohi H, O'Leary C, Sargan D, Mellersh C.: ADAMTS17 mutation associated with primary lens luxation is widespread among breeds. Vet Ophthalmol. 2011 Nov;14(6):378-84

Gray H. Some medical and surgical conditions in the dog. *Vet Rec.*1932;12:1-10.

Morales J, Al-Sharif L, Khalil DS, et al. Homozygous mutations in ADAMTS10 and ADAMTS17 cause lenticular myopia, ectopia lentis, glaucoma, spherophakia, and short stature. *Am J Hum Genet.* 2009;85:558-568.

Cal S, Obaya AJ, Llamazares M, Garabaya C, Quesada V, Lo´pez-Otín C. Cloning, expression analysis, and structural characterization of seven novel human ADAMTSs, a family of metalloproteinases with disintegrin and thrombospondin-1 domains. *Gene.* 2002;283: 49-62.

Porter S, Clark IM, Kevorkian L, Edwards DR. The ADAMTS metalloproteinases. *Biochem J.* 2005;386:15-27.

David R. Sargan, Louise Pettitt, Michael Squire, David J. Gould, Cathryn S. Mellersh:Mapping the Mutation Causing Lens Luxation in Several Terrier Breeds. 2007; 98 (5): 534-538

Autosomálně dominantní polycystické onemocnění ledvin u anglických bulteriérů (BTPKD)

Klinické příznaky BTPKD

Polycystické onemocnění ledvin je dědičné onemocnění, které se vyskytuje u lidí, psů, koček i jiných zvířat. Nemoc se projevuje tvorbou ledvinových cyst (dutin) vyplněných tekutinou. Tyto cysty ohrožují funkci ledvin a mohou vést k selhání ledvin a smrti nemocného jedince. PKD je nevyléčitelné chronické onemocnění, míra závažnosti se liší případ od případu. Klinické příznaky nemoci závisí na velikosti a množství cyst v ledvinách. S přibývajícím věkem se cysty zvětšují a jsou početnější. Čím větší část funkční tkáně ledvin je nahrazena nefunkčními cystami, tím dříve se začnou projevovat příznaky selhávání ledvin - postupné nechutenství, ztráta hmotnosti, zvýšený příjem tekutin, častější močení atd. K chronickému selhání ledvin u anglických bulteriérů dochází zpravidla ve středním věku jedince.

Detekce BTPKD je možná pomocí ultrazvukového vyšetření ledvin, tato metoda je však nákladná a vyžaduje zkušeného operátora a obzvláště v prvotním stadiu onemocnění je obtížné stanovit definitivní diagnózu a ultrazvukové vyšetření se musí často opakovat.

Genová mutace způsobující BTPKD a její dědičnost

V roce 2011 byla identifikována mutace c. 9772 G>A v exonu 29 genu PKD1 zodpovědná za formu BTPKD u anglických bulteriérů (Gharahkhani et al., 2011). Onemocnění BTPKD je autozomálně dominantně dědičné – stačí tedy jedna kopie mutovaného genu a nemoc se u psa projeví. Vzhledem k dominantní dědičnosti onemocnění se doporučuje zjistit zdravotní stav psa před jeho uchovněním a připouštěním.

Pro autozomálně dominantní choroby je typický vertikální způsob dědičnosti, kdy alespoň jeden rodič je postižen. Nemoc se tak vyskytuje prakticky v každé generaci. Potomek postiženého rodiče má 50% pravděpodobnost, že chorobu zdědí. U autozomálně dominantních chorob mají významnou část izolovaných výskytů onemocnění na svědomí nové mutace. Čím nižší je reprodukční zdatnost, tím větší je podíl postižení způsobených novou mutací. Vzhledem k tomu, že u autozomálně dominantních chorob stačí pro propuknutí choroby pouze přítomnost jedné mutované alely, nelze riziko vzniku mutace de novo zcela vyloučit.

Reference

Gharahkhani P, O'Leary CA, Kyaw-Tanner M, Sturm RA, Duffy DL (2011) A Non-Synonymous Mutation in the Canine Pkd1 Gene Is Associated with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease in Bull Terriers. PLoS ONE 6(7): e22455. doi:10.1371/journal.pone.0022455