

Cereberální ataxie u malinoisů

Jedná se o neurodegenerativní onemocnění, které se vyskytuje u malinois varianty belgického ovčáka. Již v roce 1991 byl publikován článek popisující poškození centrálního nervového systému u 2 štěňat, nicméně zde se jednalo o křížence, kde matka byla malinois a otec neznámý (Cachin, Vandeveld; 1991). Cereberální ataxie jako taková byla u malinoisů poprvé oficiálně popsána u 13 čistokrevných štěňat z pěti různých vrhů v článku publikovaném v roce 2011 (Kleiter et al, 2011), ve kterém byl určen způsob dědičnosti onemocnění, popsány symptomy a jako primárně poškozený orgán byla stanovena část mozku nazývaná mozeček (cerebellum).

První příznaky onemocnění se začínají objevovat v 4,5-8,5 týdnu. Štěňata vykazují problémy s chůzí a koordinací pohybu především na zadních končetinách (končetiny jsou široko rozkročené pro lepší stabilitu). Mezi další příznaky patří časté zakopávání, motání, třes, ztráta rovnováhy a pády. U některých štěňat byla popisována zpomalená reakce oka při rychlém pohybu hlavou a svalové křeče. Příznaky mohou mizet a zase se objevovat. Jejich spouštěčem bývá často stres. Kromě výše zmíněných symptomů jsou jinak štěňata v dobré fyzické a výživové kondici. Průběh onemocnění je velmi rychlý. V důsledku silného postižení byla většina postižených štěňat utracena do 17. týdne.

Až do konce roku 2016 nebyla popsána žádná konkrétní mutace, která by toto onemocnění způsobovala. Na přelomu let 2016/2017 vyšly 2 publikace (Mauri et al, 2016; Van Poucke et al, 2017), ve kterých nezávisle definovali 1 z mutací způsobujících cereberální ataxii u malinoisů a nazvali ji SDCA1. V první studii použili genetický materiál z 12 postižených štěňat z šesti vrhů, jejich 20 zdravých sourozenců a 12 rodičů. Počáteční analýza neodhalila žádnou konkrétní oblast na chromozomech spojenou s tímto onemocněním. Proto byla analýza opakována individuálně pro každý ze šesti vrhů. Výsledkem byl nález oblasti na chromozomu 38 u vrhů 1-4 (celkem 6 štěňat). Cereberální ataxie u vrhů 5 a 6 je způsobena jinou dosud neznámou mutací. V dalším zkoumání se proto zaměřili pouze na vrhy 1-4 a objevili mutaci v genu KCNJ10 (cytosin C v pozici 986, u zdravých jedinců má být přítomen thymin T). Výsledný nález testovali na 7 dalších nepříbuzných štěňatech se symptomy cereberální ataxie. Nicméně z těchto 7 štěňat pouze 1 neslo objevenou mutaci. U ostatních 6 štěňat a rovněž u vrhů 5 a 6 je genetická příčina cereberální ataxie neznámá.

V druhé studii použili genetický materiál ze 4 postižených štěňat a jejich 9 zdravých rodinných příslušníků. Nezávisle na předchozí publikaci byla potvrzena stejná mutace v genu KCNJ10. Autoři otestovali dalších 103 zdravých malinoisů, z nichž 97 bylo bez mutace a 6 neslo 1 kopii mutace (heterozygoti). Na základě toho byla stanovena frekvence mutace v populaci malinoisů, která činí 2,9 %. Rovněž bylo zjištěno, že tato mutace se nevyskytuje u žádného jiného plemene a je specifická pouze pro belgické ovčáky, a to hlavně malinoise.

Z obou vědeckých publikací vyplývá, že SDCA 1 je pouze jedna z několika forem cereberálních ataxií u malinoisů. Nicméně je jediná, u které je známa mutace a která se dá testovat (Laboklin a Optigen). Frekvence výskytu této mutace je 2,9 %. U dalších forem není dosud známa genetická příčina a je potřeba pokračovat v jejich studiu.

Mechanismus dědičnosti mutace pro SDCA1 je autozomálně recesivní, což znamená, že postižení jedinci nesou příslušnou mutaci na obou svých chromozomech (recesivní homozygoti CC). Jedinci, kteří mají mutaci pouze na jednom chromozomu (heterozygoti TC) nevykazují žádné znaky onemocnění, ale mohou ho přenášet na potomky. Celkem tedy můžeme mít 3 skupiny:

- a) TT: jedinci bez symptomů cerebelární ataxie typu SDCA1; oba chromozomy normální; nepřenáší mutaci na své potomky
- b) TC: jedinci bez symptomů cerebelární ataxie typu SDCA1; mutace přítomna na jednom chromozomu a druhý chromozom je normální; přenáší onemocnění do další generace
- c) CC: jedinci se symptomy cerebelární ataxie typu SDCA1; umírají před dosažením reprodukčního věku

Teoretické typy křížení:

- a) TT x TT

	T	T
T	TT	TT
T	TT	TT

100 % potomků TT -> bez symptomů ataxie SDCA1; oba chromozomy normální pro ataxii SDCA1; nepřenáší mutaci pro SDCA1 na své potomky

- b) TT x TC

	T	T
T	TT	TT
C	TC	TC

50 % potomků TT -> bez symptomů ataxie SDCA1; oba chromozomy normální pro ataxii SDCA1; nepřenáší mutaci pro SDCA1 na své potomky

50 % potomků TC -> bez symptomů ataxie SDCA1; jeden chromozom normální, druhý má mutaci pro ataxii SDCA1; přenáší mutaci pro SDCA1 na své potomky

- c) TC x TC

	T	C
T	TT	TC
C	TC	CC

25 % potomků TT -> bez symptomů ataxie SDCA1; oba chromozomy normální pro ataxii SDCA1; nepřenáší mutaci pro SDCA1 na své potomky

50 % potomků TC -> bez symptomů ataxie SDCA1; jeden chromozom normální, druhý má mutaci pro ataxii SDCA1; přenáší mutaci pro SDCA1 na své potomky

25 % potomků CC -> postižení ataxií SDCA1, oba chromozomy nesou mutaci pro SDCA1; nedožívají se dospělosti

- d) CC x CC; TC x CC

U jedinců CC oba chromozomy nesou mutaci pro SDCA1; protože se jedinci s ataxií SDCA1 nedožívají dospělosti, není tento typ křížení možný

Literatura:

1. Cachin M, Vandeveld M: Congenital tremor with spongy degeneration of the central nervous system in two puppies. J Vet Intern Med. 1991 Mar-Apr;5(2):87-90.

2. Kleiter M, Högl S, Kneissl S, Url A, Leschnik M: Spongy degeneration with cerebellar ataxia in Malinois puppies: a hereditary autosomal recessive disorder? *J Vet Intern Med.* 2011 May-Jun;25(3):490-6. doi: 10.1111/j.1939-1676.2011.0720.x. Epub 2011 Apr 12.
3. Mauri N, Kleiter M, Leschnik M, Högl S, Dietschi E, Wiedmer M, Dietrich J, Henke D, Steffen F, Schuller S, Gurtner C, Stokar-Regenscheit N, O'Toole D, Bilzer T, Herden C, Oevermann A, Jagannathan V, Leeb T: A Missense Variant in KCNJ10 in Belgian Shepherd Dogs Affected by Spongy Degeneration with Cerebellar Ataxia (SDCA1). *G3 (Bethesda).* 2017 Feb 9;7(2):663-669. doi: 10.1534/g3.116.038455.
4. Van Poucke M, Stee K, Bhatti SF, Vanhaesebrouck A, Bosseler L, Peelman LJ, Van Ham L: The novel homozygous KCNJ10 c.986T>C (p.(Leu329Pro)) variant is pathogenic for the SeSAME/EAST homologue in Malinois dogs. *Eur J Hum Genet.* 2017 Feb;25(2):222-226. doi: 10.1038/ejhg.2016.157. Epub 2016 Dec 14.