

DR. ZÖLDÁG LÁSZLÓ



# A kutya örökletes hátterű betegségei



DR. ZÖLDÁG LÁSZLÓ



# A kutya örökletes hátterű betegségei



DR. ZÖLDÁG LÁSZLÓ

---

# A kutya örökletes hátterű betegségei



A kiadvány a Magyar Tudományos Akadémia támogatásával készült.

*Budapest*  
2021

© dr. Zöldág László

Minden jog fenntartva, a másolás, a sokszorosítás, a könyv adatainak bármilyen formában (elektronikusan, mechanikusan stb.) történő tárolása vagy továbbítása, valamint a fordítás joga csak a kiadó írásbeli engedélyével történhet.

Felelős szerkesztő: dr. Zöldág László

Lektor: Zenke Petra (PhD)

**ISBN 978-963-88110-6-6**

Felelős kiadó:



A/3 Nyomdaipari és Kiadói Szolgáltató Kft.

1077 Budapest, Rottenbiller u. 50.

**[www.a3nyomda.hu](http://www.a3nyomda.hu)**

Felelős vezető: Mohai Péter

Tördelés és borítóterv: Mohai-Nagy Orsolya Viktória

# ELŐSZÓ

---

A kutya örökítő anyagával foglalkozó genomika napjainkban nagyon gyorsan fejlődő tudományterület. A kutyagenom gyakorlatilag feltártnak tekinthető, számos kutyafajtában elvégezték már a teljes genom szekvenálását. Az első boxer fajtájú kutya bázissorrendjének meghatározása már 2004-ben megtörtént. A kutya genommérete és genomiális jellemzői nem okoztak különösebb meglepetést; a kutya, az emlősfajokhoz hasonlóan, 3 milliárd bázispárt megközelítő (2,5 milliárd bázispáros) genommérettel rendelkezik, és a teljes genom 1%-át alkotják gének és polimorf alléljeik; ezek száma 20000 körül van. A kutyagenom feltárásával számos génmutáció és rendellenesség molekuláris azonosítása és megismerése is lehetővé vált. Napjainkban a kutya küllemével kapcsolatban megismert mutációk (rendellenességek) száma meghaladja a százat, az egygénes öröklődő betegségeké pedig az ezret. A különféle egygénes (monogénes) genetikai terheltségekre kidolgozott DNS-tesztek száma is szinte havonta változik, ez a szám ma már meghaladta a kétszázat. Érdekes, hogy a szembetegségekkel (főleg PRA rendellenességekkel) kapcsolatos mutációk és tesztek száma viszonylag magas, harminc körül mozog, a különféle szövetek és szervek betegségeinél pedig ez a szám már elérte a 250-et. A kutya számos humán betegség genetikai modelljéül is szolgál. Ezt a lehetőséget az emlős fajok közötti nagyfokú genomikai hasonlatosság teszi lehetővé. „Szerencsés” esetekben, a kutyában is ugyanazon génmutáció, vagy allélikus mutáns változata okozza a betegséget, mint emberben.

A kutyagenom tanulmányozásának fontos részét képezi az örökletes háttérű betegségek molekuláris alapjainak a megismerése. A szorosabb beltenyésztettség egyes kutyafajták nagyon jellemző populációgenetikai sajátossága. A szűk genetikai bázison, esetenként csak néhány egyedre alapozott fajtatenyésztés folytán, a kialakult fajtapopulációkban számos, addig rejtetten meghúzódó génmutáció (bántalom, rendellenesség, betegség) kerülhet homozigóta formában felszínre. Ezek zöme egygénes jellegű és öröklődésük a klasszikus mendeli szabályokat követi. A jellemzően monogénes betegségek mellett több poligénes (komplex) öröklést mutató rendellenesség is ismertté vált, amelyek öröklődése csak a populációgenetika és a teljes genom szekvenálás módszereivel vizsgálható. A sokgénes kóros tulajdonságok manifesztálódását genetikai alapok (hajlam) és környezethatások együttesen határozzák meg, öröklődésük valószínűsége a genetikai alapok és a környezethatások viszonyát kifejező öröklődhetőségi érték (heritabilitás,  $h^2$ ) számításával becsülhető.

Jelen munka a kutya napjainkig megismert öröklődő betegségeit foglalja össze és rendszerezi szövetek, szervek és szervrendszerek szerinti csoportosításban. Mivel a szakterület nagyon

gyorsan változik, így ennek az összeállításnak az aktualitása is idővel módosulhat. A korszerű ismeretek megszerzéséhez, valamint az újabb mutációk és betegségek megismeréséhez az interneten hozzáférhető kutyagenomikai adatok újabb eredményeinek a megtekintése elengedhetetlen.

Az összeállítást elsősorban állatorvostan hallgatóknak, de a kisállat-praxisban dolgozó kollégáknak, továbbá a téma iránt érdeklődő kutyatenyésztőknek és kutyabarátoknak is barátsággal ajánlom.

A kézirat gondos átnézéséért és lektorálásáért dr. Zenke Petra tanszéki munkatársamnak, a nyomdai előkészítésért, a kivitelezésért és a kiadásért az A/3 Nyomdaipari és Kiadói Szolgáltató Kft. munkatársainak mondok köszönetet. A kiadás támogatását a Magyar Tudományos Akadémiának köszönöm.

*Budapest, 2021. augusztus 1.*

**Zöldág László**

# TARTALOM

---

<b>ELŐSZÓ</b>	<b>5</b>
<b>TARTALOM</b>	<b>7</b>
<b>1. ÖRÖKLÉSTANI ALAPFOGALMAK</b>	<b>9</b>
<b>2. A KUTYA ÖRÖKLŐDŐ BETEGSÉGEINEK KLINIKAI GENETIKAI ALAPJAI</b>	<b>41</b>
2.1. A génexpresszió és a klinikai manifesztáció jellegzetességei	42
2.2. Az öröklődő betegségek genomikai és molekuláris alapjai	48
2.3. Az örökletes betegségek molekuláris oktana	51
2.4. Monogénes öröklődő betegségek rendszerezése	54
2.5. Az örökletesség igazolása; klinikogenetikai diagnózis	56
2.6. Poligénes betegségek vizsgálata molekuláris módszerekkel	63
2.7. Öröklődő betegségek megelőzése, védekezés	65
2.8. Az állatorvos szerepe	69
<b>3. SZERVEK ÉS SZERVRENDSZEREK ÖRÖKLŐDŐ BETEGSÉGEI</b>	<b>71</b>
3.1. Az immunrendszer öröklődő bántalmai	72
3.2. A szem örökletes háttérű rendellenességei és betegségei	83
3.3. A központi és a perifériás idegrendszer (agy, kisagy, gerincvelő és idegeinek) öröklődő bántalmai	105
3.4. A csontozat (koponya, csontváz), az ízületek és a szalagok öröklődő betegségei	134

3.5. Az izomzat genetikai betegségei	155
3.6. A szív, a vérkeringés és a vér öröklődő rendellenességei	161
3.7. A kültakaró és a bőr öröklődő betegségei	171
3.8. Az anyagcsere öröklődő zavarai; anyagcsere és lizoszóma tárolási betegségek	183
3.9. Az endokrinum öröklődő hormonális betegségei	194
3.10. A légzőszervek genetikai betegségei	198
3.11. A gasztrointesztinális rendszer genetikai betegségei	200
3.12. Az urogenitális rendszer és az ivarszervek genetikai betegségei	205

---

<b>4. DNS VIZSGÁLATOKAT VÉGZŐ FONTOSABB LABORATÓRIUMOK ÉS INTÉZETEK</b>	<b>219</b>
---	------------

---

<b>5. IRODALOMJEGYZÉK</b>	<b>223</b>
---------------------------	------------

# 1.

## ÖRÖKLÉSTANI ALAPFOGALMAK

---

### A

**Alapító hatás:** Egy-egy vagy kevés alapító ősrre alapozott állomány génvesztéssel járó génöszszetétele, ami új populáció kialakulását is jelenti. Populáció szintjén az alapító hatás az ún. *palacknyak-hatás* egyik példája. Csak néhány szülőtől származó állomány több nemzedék után már lényegesen eltérhet attól a populációtól, amelyből a szülők származtak. A palacknyak előtti és utáni populációk különbsége akár olyan mértékű is lehet, hogy azokat külön fajtához, vagy alfajtához sorolhatjuk. Lásd még génsodródás.

**Álgének (pseudogének):** A DNS inaktív részében található olyan szekvenciák is, amelyek felépítésükben és nukleotid-sorrendjükben aktív és kifejeződő génekre emlékeztetnek, ezeket nevezzük álgéneknek. Az ilyen génszerű szekvenciáknak a szerepe ismeretlen, eredetüket tekintve feltételezik, hogy inaktiválódott, mutálódott és funkciójukat veszített evolúciós génmaradványok vagy a genomba beépült idegen szekvenciák, többnyire retrovírusok (RNS-transzkriptumok).

**Allél:** Lásd gén, allél, lokusz (génhely).

**Allélpolimorfizmus:** Lásd allélsorozat.

**Allélsorozat (szinonimák: allélpolimorfizmus azonos génhelyen, poliallélia):** Ugyanazon génhelyen lévő gén kettő vagy annál több mutánsa polimorf allélsorozatot alkot, ami állatállomány szinten kettő (aa, Aa, AA), vagy több geno- és fenotípusos variáns (működőképes allél-kombináció) létezését eredményezi. A genomban számos génhely mutat allélikus polimorfizmust. A polimorf génmutánsok között dominancia sorrend (hierarchia) mutatható ki. Populációs szinten több allélvariáns megléte ugyanazon lokuszon nagyon gyakori jelenség a genetikában. Monogénes genetikai betegségek esetében is, nem ritkán, ugyanazon génhelyen polimorf allélikus mutációk (allélvariánsok) mutathatók ki.

**Antimaszkulin letális génmutáció:** Lásd X-inaktiváció.

**Autozigóta:** Az adott génhelyen lévő gén és allélja, genotípusa nemzedékeken át azonos marad a populáció egyedeiben. A szóban forgó génhelyen a domináns vagy a recesszív allélra homozigóta fixáltság alakul ki ( $AA \rightarrow AA \rightarrow AA$ ;  $aa \rightarrow aa \rightarrow aa$ ).

## B

**Beltenyésztés:** A fajtatiszta kutyatenyésztésben gyakran alkalmazott nemesítési eljárás a beltenyésztés (rokontenyésztés) és a vonaltenyésztés. A vonaltenyésztés is rokontenyésztés, annak általában egy *vonalapító ősré* (anyára vagy kanra) alapozott alkalmazása. Általában elfogadott, hogy a kutyafajták beltenyésztése nem egyéb, mint valamilyen *rokonságban lévő egyedek párosítása*, ezért a bel- és a rokontenyésztés egymás szinonimáinak is tekinthetők. A beltenyésztés alatt a populációgenetikában olyan rokon egyedek párosítása értendő, amelyek *a populációs átlagnál közelebbi rokonságban állnak egymással*. Az ellenőrizetlen beltenyésztés nagyon gyakran recesszíven öröklődő, addig ismeretlen rendellenességeket és betegségeket hozhat a felszínre, ennek legnagyobb (25%-os) valószínűsége akkor van, ha két hordozó heterozigóta egyed párosítanak.

**Betegség hajlam:** Sokgénés örökletes háttérrel bíró rendellenességek és betegségek genotípusára utaló megjelölés. A hajlam maga a kóros tulajdonság is, amely populációs szinten normál eloszlást mutat. A kóros jelleg fenotípusát és klinikai megjelenését környezeti tényezők befolyásolják, ilyen sokgénés csontbetegség pl. a kutyák csípőízületi diszpláziája (CSD hajlam). Lásd még komplex öröklődés, küszöbtulajdonság és QTL.

**Biológiai terápia:** Rekombináns DNS-technológiával, transzgenikus (GMO) szervezetekkel előállított transzgén-termékek (gyógyszerek, fehérjék: pl. véralvadási faktorok, hormonok: pl. inzulin, továbbá daganat- és gyulladáscsökkentő ellenanyagok), alkalmazása a terápiai gyakorlatban. Autoimmun betegségekben, egyes gyulladáscsökkentő mediátorok (alfa-TNF, tumor nekrozis faktor) ellen a rekombináns géntechnológiával előállított ellenanyagokat sikeresen alkalmazzák a humánorvosi gyakorlatban. Lásd még transzgenézis, és GMO.

## C

**Célt (precíziós) mutagenézis:** A genomszerkesztés egyik formája, olyan molekuláris technika, amely során a DNS szerkezetét céltan (jó irányba) megváltoztatják. A szervezet saját génei is megváltoztathatók pl. egyes nukleotidok céltan kicserélésével a gén eredeti működése is megváltozik. A mutagénnel és a besugárzással indukált mutációk a genom bármely részét (génjét) érinthetik, ezért ezek a gyakorlatban kevésbé célravezetőek. A szintetikus oligonukleotidokkal (CRISPR) irányított mutagenézis egy adott gén adott szakaszát célozza meg, és ez által a gén működése (fehérjetermelése) is

a kívánt irányba változik meg. Újabb vizsgálatok azt jelzik, hogy a CRISPR technológia sem mindig csak a célzott géneket változtatja meg. A molekuláris genomszerkesztési technika új tulajdonságok megjelenését teszi lehetővé, de alkalmas lehet a hibás génműködések helyreállítására is. Lásd még genomszerkesztés, CRISPR és génterápia.

**CFA:** *Canis familiaris* autosoma, a kutya testi, nem ivari kromoszómái.

**Chip vizsgálat:** Lásd microarray.

**CRISPR:** A CRISPR/Cas9 (clustered regularly interspaced short palindromic repeats) olyan molekuláris genetikai rendszer, amellyel a szervezet saját génjei, a gének bázissorrendje módosítható, és új kívánatos mutáció indukálható (indukált mutagenézis) vagy a gén eredeti szabályos működése helyreállítható (génterápia). A módszer nem minősül transzgenézisen alapuló GMO-nak (genetikailag módosított organizmusnak), ha a szervezet saját génjeit módosítja, mivel a szervezetben az adott génhelyen csak új allélváltozat keletkezik. Az eljárást kémiai Nobel-díjjal tüntették ki (*Emmanuelle Charpentier és Jennifer A. Doudna, 2020*). Lásd még célzott (precíziós) mutagenézis, génterápia és genomszerkesztés.

**Crossing over (génkicserélődés):** A homológ kromoszómák között a távol eső gének az ivarsejtek meiotikus osztódása során létrejövő átkereszteződés révén a homológ DNS szakaszok kicserélődhetnek (génkicserélődés). A DNS szakaszok átkereszteződése és kicserélődése az öröklésben nagyon általános, gyakori és változatosságot biztosító jelenség. A gének crossing over miatti kicserélődését és újabb kapcsoltságok létrejöttét nevezzük intrakromoszómális rekombinációnak. A homológ kromoszómák karmjainak átkereszteződése és a szálak újraegyesülése következtében ugyanis az egymáshoz közel álló kapcsolt gének egysége is megváltozik, elkülönülnek és új, intrakromoszómális rekombinánsok (újabb génkapcsoltságok) alakulnak ki. Lásd még kapcsolt öröklés.

**Csendes mutáció:** Lásd génmutáció.

## D

**Degenerált kód:** Lásd genetikai kód.

**DNS bioinformatika:** A DNS bioinformatikai vizsgálata új tudományterület, a bioinformatika a biológiai információ számítógépes elemzésével foglalkozik. Szűkebb értelemben a biológiai szekvencia-adatok, ill. a háromdimenziós szerkezeti információ számítógépes kiértékelését jelenti. A DNS bioinformatika a kódoló DNS (cDNS) vagy a géntermékek (fehérjék) szekvenciájának, vagy a különböző fajokban található hasonló szekvenciák összehasonlításával, továbbá az átírt genetikai információ és a génexpresszió számítógépes értelmezésével foglalkozik. A legújabb vizsgálati módszereknek köszönhetően, a DNS bázissorrendje vagy a fehérje aminosav-sorrendje viszonylag könnyen és

gyorsan meghatározható, amit azután a bioinformatika, általában egy nagy kapacitású számítógép segítségével értelmez. Így pl. a bioinformatika választ adhat a következő kérdésekre. Melyik fehérjét kódolja a vizsgált DNS szakasz; egyáltalán kódol-e fehérjét a szóban forgó szekvencia? Milyen hatással van a DNS szekvencia kis változtatása a kódolt fehérje szerkezetére? Mi a fehérjék funkciója a sejtben? Mi a DNS szekvencia evolúciós története? Milyen génexpressziós profil (mRNS) található az adott biológiai mintában (sejtben) stb.

**DNS-chip:** Az egyes DNS-darabokat, igen nagy sűrűségben, robot helyezi el a megfelelő helyekre, vagy helyben szintetizálják. Egy 1x1 cm méretű lemezkén több százezer pontban helyezkedhetnek el a különböző DNS minták, egyetlen lemezkén akár több tízezer gén cDNS-e. Ezután a fluoreszcensen jelölt mintát (pl. cDNS-állományt) hibridizáltatják a microarray-en lévő DNS-ekkel. A nem hibridizáltakat lemosják, és fluoreszcencia detektorral leolvassák a hibridizációs pontokat. A DNS microarray alkalmas globális génexpresszió megfigyelésére, DNS "ujjlenyomat" készítésére (az array-re felvitt gének ismerete nélkül is kimutathatók a génexpresszióban beálló változások), de a teljes genom feldarabolásával genetikai különbségek is igazolhatók. A DNS-hibridizációs technikák miniaturizálásával és nagy hatékonyságú számítógépes informatikai elemzéssel kifejlesztett *array* vagy *chip* technológia gyors genotípusos adatokat szolgáltat a gének és mutációk (SNP-k, nagyobb DNS szakaszok) genomialis helyzetéről, polimorfizmusairól, előfordulásáról, gyakoriságáról és kópiaszámairól. Összehasonlítható DNS-chip (array) technikával kideríthetők a teljes genomban előforduló mutációk (deléciók, duplikációk) és a nagyobb méretű genomszakaszok strukturális átrendeződései is. Itt említendő az *RNS-chip* technika is, amely során az RNS-átiratok és a működő gének kifejeződése határozható meg. A génexpressziós vizsgálatoknak sokgénis rendellenességek, komplex öröklődésű kórképek és daganatok esetében az onkogének expressziójának meghatározásában van jelentősége. A chipeket főleg a kutatásban, de a klinikai gyakorlatban és a tenyésztéértékcslésben is alkalmazzák. Lásd génexpresszió megfigyelése DNS microarray-vel.

**DNS microarray:** Lásd DNS-chip.

**DNS szekvenálás:** A szekvenálás lényege a DNS-t alkotó nukleotidok sorrendjének a meghatározása. A *Sanger-féle DNS szekvenálás* mind a mai napig nagyon sok DNS szekvenálási technológia alapja. Az ezredfordulót követően újabbnál újabb technikák és eszközök jelentek meg a DNS szekvenálására, melyek nagyságrendekkel növelik meg a szekvenálás sebességét. A következő generációs szekvenálási technológiák (*Next-Generation-Sequencing*, NGS) alapjai a klonális amplikonokkal dolgozó, sok szálon párhuzamosan futó szekvenálási módszerek.

**DNS szekvencia-ismétlődés:** A genomialis DNS egyes nukleotid szakaszai ismétlődhetnek. A DNS-ben lévő információt molekuláris szinten a nukleotidok sorrendisége határozza meg. Már régóta ismert, hogy a fejlettebb genomokban gyengén, közepesen és nagymértékben ismétlődő DNS szakaszok találhatóak. A szakasz-ismétlődések főleg a kromoszómák centroméra és teloméra régióiban mutathatók ki. Az ismétlődő DNS-szakaszok nagy segítséget nyújtanak a genom molekuláris vizsgálatában. Jellemzőjük, hogy nagyon gyakran tandem elrendezésben találhatóak, tehát az egyes

nukleotid sorrendek (szekvencia motívumok) egymás után többszörös ismétlődésben jelennek meg. Ezek a DNS-szakaszok a nem kódoló (inaktív) körbe tartoznak, polimorfizmusukat azonos (vagy majdnem azonos) szekvenciájú, változó számú, egymás után tandemszerűen ismétlődő egységeik biztosítják, amelyek ez által, esetlegesen, az ismétlődő egységek számbeli eltérései alapján, hosszbeli különbözőséget alakítanak ki az adott fizikai helyen („lokuszon”). Így válnak az adott DNS-szakaszok polimorfá és alakítják ki a többszörös „alléliát” („allélsorozatokat”). Ezek az ún. génhelyek (ún. lokuszok, DNS szekvenciák) igen változékonyak és polimorf jellegűek, az aktív DNS részek (a gének) kísérői (szatellitái, mini-, mikroszatellitái) lévén, kapcsolt markerként vagy szerencsés esetben közvetlen, a génbe beépülve, indirekt génkimutatásra is alkalmasak. A *mikrosatellita* lokuszokon a többszörös allélia (allélsorozat) jellemző. Közülük, egyedenként értelemszerűen csak mindig egy pár (egy kombináció) található és mendeli öröklődést mutatnak. A DNS mikroszatellitákat a polimeráz láncreakcióval (polimerase chain reaction, PCR) szaporítják fel és elektroforézissel különítik el.

**DNS-teszt (génteszt, géndiagnózis):** A gének és mutáns alléljaik molekuláris szintű kimutatása. Ez alapvetően kétféle módszerrel lehetséges. Az egyik a direkt eljárás, amely során a gént vagy mutáns allélját (deléció, inzerció, vagy pontmutációt) közvetlen formájában mutatjuk ki. A másik az indirekt eljárás, amikor a gént közvetett módon, a hozzá erősen kapcsolt polimorf mikrosatellita kimutatásával valószínűsítjük. A direkt eljárás megbízhatóbb, az indirekt módszernél előfordulhat, hogy a gén (mutáció) és a polimorf mikrosatellita kapcsoltsága megszűnik és az eljárást újra ki kell dolgozni az újabb kapcsoltságra. Az indirekt génkimutatás további hátránya, hogy fajtánként eltérő mikrosatellita kapcsoltságok alakulnak ki, és ezért a DNS-teszt fajtákon átnyúlóan nem működik. A DNS-tesztek kidolgozásához informatív, több nemzedékes családok szükségesek, ahol a gén és mutáns alléljai (vagy a mikrosatelliták) a mendeli öröklés szabályai szerint nyomon követhetőek és szegregálódnak, homozigóta és heterozigóta formában egyaránt előfordulnak.

## E

**Egyszülős (uniparentális) öröklődés:** Jellemzője, hogy a gént az egyik ivar örökíti át, viszont az mindkét ivarban kifejeződhet. Az egyszülős öröklésnek alapvetően két formája ismert. Az egyik az ivarsejtekben jelentkező génbevésődés jelensége (*genomiális imprinting*), ami az apai és az anyai ivarszervekben, a petesejtek és a hímivarsejtek képződése során zajló géninaktiválást (vagy reaktiválást) jelenti. Az egyszülős öröklés másik módja a *citoplazmatikus (mitokondriális DNS)* alapú *anyai öröklődés*. Az utóbbi esetben a géneket csak az anya örökíti át petesejtjei citoplazmájával (pl. mitokondriális anyagcsere-betegségek és RNS gének), mivel az ondósejtek citoplazmatikus DNS-e a középrészen van, és nem jut be a zigótába. Az egyszülős örökléseknél a mendeli szabályok érvénytelenek.

**Epigenetika:** A környezeti hatások nagy része nem befolyásolja a nukleotidok betűsorrendjét (szekvenciáját), ehelyett az egyes gének átíródására, aktiválására, csendesülésére, vagy inaktiválására hatnak. Következésképpen arra, hogy a gén által kódolt fehérje (génter-

mék) megjelenik-e a szervezetben, és ha igen, akkor az élet folyamán mikor és milyen mennyiségben. Ezt a DNS nukleotid-sorrendjét és genetikai kódját nem befolyásoló, de génműködéseket (génátírást és génkifejeződést) módosító és szabályozó hatások összességét epigenetikának nevezzük.

**Epigenetikai öröklés:** A gén (genotípus) és a terméke (fenotípus) közötti nem DNS-alapú oktani összefüggéseket és interakciókat jelenti a végleges fenotípus kialakulásában. Az epigenetika az epigenetikai örökléssel foglalkozik, olyan tulajdonságok utódokra történő átadásával, amelyek nem a DNS-szekvenciák eltéréseire (a DNS-kódolásra), hanem azon túlmenő egyéb sejtbeli specializációs, információ-átadási folyamatokra, génszabályozási és génkifejeződési eltérésekre (gén inaktíválásra vagy reaktíválásra, génátírási faktorokra), sejtmemóriára és környezethatásokra (táplálási, anyai hatásokra) vezethetők vissza. Az örökítő anyagból, azaz a DNS-lánc géneiről, az mRNS-ek közvetítésével (átírással) fehérjék képződnek. A génátírás mellett több tízezer RNS-gén (pl. mikro-RNS) is átíródik, amelyek az mRNS-ek translációjának (fehérjetermelésének) szabályozását végzik. Az epigenetikai öröklés és környezet, de a mitokondriális DNS (mtDNS) miatt is, az azonos sejtmagi genommal rendelkező klónok csak kb. 99%-ban egyformák és azonos fenotípusúak. A genetikai információ tekintetében teljesen (100%-osan) azonos egypetéjű ikrek fenotípusos eltérései viszont kizárólag epigenetikai és környezethatásokra vezethetők vissza.

**Epigenetikai hatások:** Fenotípusos változásokat előidéző epigenetikai tényezők az intrauterinálisan (főleg anyai táplálkozási) és a megszületés után ható *anyai hatások* (szoptatás, anyai gondoskodás, illatingerek), továbbá az egyedfejlődés során ható külső környezeti hatások, így a tartós stressz, a megterhelés, a táplálkozás, a mozgás, a sport, a fény, a klíma és más *környezethatások*. Mivel a környezeti hatások módosíthatják a genom működését, ezért ezeket epigenetikai tényezőknak is nevezzük. Az epigenetikai hatásokra és az epigenom működésére az egypetéjű ikrek fenotípusos különbözőségének tanulmányozása nyújtja a legmegbízhatóbb bizonyítékot. Mivel az egypetéjű ikrek genomiális azonossága teljes, ezért közöttük az életük folyamán kialakuló minden különbözőség epigenetikai hatásokra (főleg génmetilációs eltérésekre) és különböző környezeti tényezők érvényesülésére vezethető vissza. A génextpressziót módosító ún. epigenetikai hatások gyakran reverzibilisek és öröklődőek is.

**Epigenom:** Epigenomon az egyes sejtek mindenkori epigenetikai (módosult információs) állapota értendő. A genom a DNS-alapú örökítő anyag teljessége, az *epigenom* a genom örökölt nukleotid (DNS) felépítését nem érintő, kovalens és reverzibilis módosulások összessége. Az epigenom lényegében a genomban átadott információt, elsősorban a génátírást és a génextpressziót módosítja. A sejtek differenciálódási folyamata és a „sejtmemória” (információ) átadása a következő sejtgeneráció számára az epigenetika központi mozzanata. Az epigenetikai változások következményei legtöbbször reverzibilisek, de át is öröklődhetnek az utódokra. A genom, a külső és a belső génikus/sejtbeli epigenetikai környezet függvényében, több epigenetikai lehetőséggel (alternatív útvonalakkal) rendelkezik. Ebben az értelemben a genotípus az epigenomon át, epigenetikai hatások függvényében határozza meg a fenotípust. Minden egyed epigenetikai mintázata (epigenomiális állapota) jellemzően egyedi és különböző, még az egypetéjű ikreké sem azonos.

**Epigenomika:** A génátírás szintjén ható fontosabb epigenetikai hatások a DNS metiláció, a hisztonmódosulások és a transzkripció faktorok. A transláció (fehérjeszintézis) szintjén ható epigenetikai hatások közül legismertebb a riboszómákon lefordítódó, az mRNS-ek 3' végéhez kapcsolódó és azok működését gátló mikro-RNS-ek. Egyes kivágódott intronok (mirtronok) mRNS-t gátló hatását is igazolták. Az epigenetikai öröklésben és kódolásban az epigenomika legfontosabb elemeit számos fehérje, szabályozó mikro és interferencia-RNS (miRNS, siRNS), DNS-metiláz (mint legismertebb epigenetikai változás) és hisztonmódosulás alkotja. A hisztonfehérjék a DNS-láncon elhelyezkedve, annak spirális szerkezetét módosítják, az általuk fellazított és széttekeredett nukleotid szakaszokon lévő gének átírása és kifejeződése fokozódhat. A hisztonfehérjék is módosulhatnak, sor kerülhet foszforilációjukra, metilációjukra és acetilációjukra. Legismertebb hisztonmódosulás az acetiláció. A metiláció (géninaktiválás, géncsendesítés) során a DNS-molekula egyik építőeleméhez, a citozinhoz metilcsoport kapcsolódik. A teljes epigenetikai kód összetevői a transzkripció faktorok, az RNS átiratok, a kettős szálú RNS-ek, a szignál transzdukció, az RNS közvetlen (sejtközi diffúziós) átadás, a hiszton-módosulások (kromatinjelölések), a citoplazma-fehérjék, a petesejt RNS-ei (anyai hatás alapja) és a külső/belső környezethatások. A riboszómákon folyó fehérjeszintézisben a mRNS-eket gátló mikro-RNS-ek szekvencia specifikusan kapcsolódnak az mRNS-ek 3' végéhez, és blokkolják annak működését. A sejtmagon belüli kromatin térbeli átrendeződések és génaktivitás változások is epigenetikai hatások. Egyes epigenetikai hatások a DNS-struktúra hozzáférhetőségének, mások a kromoszómák végein lévő telomerek hosszának megváltoztatásával, lerövidülésével befolyásolják a génextpressziót. Fontos epigenetikai hatás az anyai hatás, a magzat kihordása során ható külső és belső környezeti tényezők (distressz, táplálkozás, táplálék összetevők hiánya, gyógyszerek, toxikus anyagok, fizikai aktivitás, mozgás, sport, fény) összessége is.

**Epigenetikai mutáció (epimutáció):** A gének működése nem csak a klasszikus mendeli genetika szerinti mutációk (szerkezeti, szekvencia változások, báziscsere, deléción, duplikáció, inzerción, stb.) következtében változhat meg. Epigenetikai (környezeti) hatásokra a gének átírása és expressziója helyileg és időben is megváltozhat, lehet pl. normálisan, túl-, vagy alul expresszált, de az expresszió akár el is maradhat. Ezt a génkifejeződésben megmutató mutációt nevezzük epigenetikai mutációnak (epimutációnak). Az epigenetikai mutáció legismertebb és talán legjelentősebb formája, a DNS négy bázisa (adenin, guanin, citozin, timin) közül, a citozin metilációja. Alapvető különbség a mendeli mutációval szemben, hogy az epimutáció, a gének környezettől függő ki- vagy bekapcsolódása, reverzibilis folyamat. Jelen ismereteink szerint csak a géneknek egy része érzékeny az epimutációra. Ezek azonban sokszor fontos élettani szerepet játszanak a szervezet egyedi életében, ilyenek pl. a szaporodás, a magzati és a születés utáni növekedés és fejlődés, a sejt és szöveti differenciálódás, az öregedés és egyes daganatképződések génjei.

**Episztázis:** A különböző génhelyek között létrejövő, interlokális génkölcsonhatás módosítja az egyik génhelyen meghatározott tulajdonság kifejeződését, a kölcsönhatás ugyanúgy lehet domináns, recesszív és intermedier jellegű, ugyanúgy, mint az intralokális interakcióban, az episztázis is viszonylag gyakori a színöröklésben. Többszörös episztázis esetében egy-egy tulajdonság gyakorlatilag oligogénes, poligénes háttérűvé válik,

de öröklődése mendeli szabályokkal még követhető. A kölcsönhatásba került gének sokszor egymás hatását kiegészítve, módosítva alakítják ki a végleges fenotípust, a jelenséget *komplementer poligéniának* is nevezhetjük.

## F

**Fenotípus:** A genotípus és a környezet interakciójában manifesztálódott, megfigyelhető vagy vizsgálható jellegek, lényegében expresszáldott génműködések és géntermékek összessége.

**Fenokópia:** Környezet által okozott olyan kóros fenotípus (általában betegség, rendellenesség, fejlődési zavar), amelynek örökletes alapon előforduló változata is ismert. Ilyen fenokópia pl. az A-vitamin hiányában kialakuló látászavar és vakság, amely emlékeztet a különféle génmutációk által okozott öröklődő PRA kórképekre. De számos örökletes bántalomnak ismert gyógyszerek, kemikáliák, teratogén anyagok, sugárzások által előidézett fenokópiája, ilyen pl. az UV-B sugárzás okozta szemlencsehomály.

**Funkcionális mozaik:** Lásd X-inaktiváció.

## G

**Galton-féle regresszió:** A Galton-féle regresszió populációgenetikai fogalom, amely alatt az értendő, hogy a poligénes és környezet által befolyásolt jellegeknél (betegségekre való hajlamnál is) az utódok tulajdonsága (teljesítménye, megbetegedése) többnyire a populáció átlaga felé mutat. A szelekcióra alapozott genetikai előrehaladás kisebb mértékű, mint a továbbtenyésztésre kiválasztott szülők populációs átlag fölötti különbsége alapján az számítható lenne. A továbbtenyésztésre kijelölt állatok átlaghoz viszonyított fölényének a következő generációban azonos tartási-takarmányozási körülmények között realizálható aránya a kérdéses tulajdonság öröklődhetőségétől függ. A sokgénés kóros tulajdonságoknál (pl. csípőízületi diszpláziánál, CSD-nél) ezért nem könnyű megállapítani, hogy egy-egy párosításból milyen utód születik, mivel még az édestestvérek is különbségeket mutathatnak. Nagy létszámú utódpopulációknál az utódok CSD fenotípusa többnyire a populáció átlaga felé mutat. A poligénes tulajdonságoknak ezt a *populációs átlaghoz való visszatérését* nevezzük *Galtoni vagy genetikai regresszió*nak. A gyakorlatban ez azt jelenti, hogy pl. a csípőízületi diszpláziára enyhén terhelt átlagú állományban a jól kiválogatott, gyakorlatilag egészséges szülőktől származó utódok egészségi állapota általában javul ugyan, de a Galton-féle regresszió „engedelmeskedve” nem éri el a szülők helyzetét, és inkább a populáció átlaga irányába regrediál. A diszplázia közepes eseteit mutató szülők utódai viszont várhatóan felülmúlják a szülők átlagát és szintén a populáció enyhébb átlagához közelítenek. A jobb egészségi állapotú szülők, részben a jobb környezeti feltételek miatt is jobbak, a környezeti hatást viszont nem örökítik át, tehát azt a fölényt, amit a szülők a környezettől kaptak, az ivadékaik

átlagosan már nem „élvezik”, fenotípusos átlaguk ezért egyenlő lesz a szülők genetikai átlagával. A poligénes bántalmaknál ezért is nagyon lassú a szelekcióra alapozott genetikai előrehaladás. Súlyosan terhelt állományokat gyakorlatilag lehetetlen a poligénes megbetegedésektől mentesíteni.

**Gauss-féle görbe:** A sokgénes mennyiségi tulajdonságok, de akár egyes rendellenességek is (pl. a kutya csípőizületi diszpláziája), állomány szinten fokozatos átmeneteket is mutató normális eloszlású valószínűségi (Gauss-féle) haranggörbével jellemezhetők és ábrázolhatók.

**Gén, allél, lokusz (génhely):** *Citogenetikai szinten* az egyes tulajdonságok megjelenéséért felelős gének a *kromoszómák* valamely részén (sokszor a centromérek közelében) lévő génhelyeken (lokuszokon) található, egy tulajdonságért ugyanazon gén két azonos (*homozigóta*) vagy eltérő (*heterozigóta*) másolata (kópiája, párja, mutáns változata, allélje, allélváltozata) felelős. A homológ kromoszómák azonos helyén vagy DNS-szakaszán (génhelyén, lokuszán) lévő gén változatait, lényegében mutációit nevezzük alléleknek. Ugyanazon génhelyen lévő gén párja az allél. Ugyanazon egyedben egy génhelyen a génnek mindig csak két allélja található, ugyanakkor előfordulhat, hogy populációs szinten az egyedek sokaságában kettőnél több génmutáns is létezik, az ilyen génhelyeket nevezzük polimorfnek (poliallélia, allélsorozat, allélikus variánsok). Az adott állatpopulációban ugyanazon lokusz különféle génvariánsai változatos kombinációkban fordulhatnak elő, a heterozigóta allélpárok száma ( $n$ ) függvényében a lehetséges kombinációk száma  $(3+1)n$ . Egyes gének ivari kromoszómákon (X, Y, Z, W) található, túlnyomó részük emlősökben X-hez, madarakban Z-hez kötötten öröklődnek. Emlősöknél a hímekben, ill. madaraknál a tojóknál hiányzik az Y ill. a W kromoszómán az X/Z kromoszóma homológ allélja, a génnek nincs párja, az ilyen egyed genotípusát nevezzük *hemizigótának*. *Gén, allél, lokusz (génhely) molekuláris szinten:* A gének az élővilág univerzális DNS (polinukleotid) makromolekulájában tárolt genetikai információ és az öröklés anyagi alapegységei, a bennük tárolt információ RNS molekulába íródik át (transzkripció) és a riboszómákban fehérjék (géntermékek, polipeptidek, enzimek) bioszintézisére fordítódik le (transzláció). A gén megváltozhat (génmutáció) és más működő (vagy nem működő) formát vesz fel, a gének különféle alternatív változatait nevezzük alléleknek. A gén a DNS molekula önmásolásával replikálódik, más DNS molekulába (vektorba) építve hasonló módon másolata jön létre (génklónozás). A gének mérete bázispárokból (bp) és kilobázispárban (1000 bp) adható meg. Az emlősök génmérete nagyon tág határok (10–80 Kbp) között változik, az átlagos génméret mintegy 54.000 bp-nyi, de ismertek kisebb, 1–2 Kbp-os és több ezer Kbp-os gének is. Az eddig ismert legnagyobb gén a DMD-dystrophin, amely több mint 2 millió bp hosszúságú, mutációja emberben és golden retriever kutyaiban is előfordul, a Duchenne-féle izomdisztrófiás (DMD) betegséget okozza. A gének szerkezete alapvetően kétféle nukleotidszakaszból, a genetikai információt hordozó kodonokból (exonokból) és nem kódoló, kodonok közé beépülő intronokból áll. A génen belüli kifejeződő (információt hordozó) exonok átlagos száma: ~8,8, az egyes exonok mérete: ~170 bp. A génen belüli, nem kifejeződő (információt nem hordozó) átlagos intronszám is nagyon hasonló: ~7,8, méretük: ~5400 bp. Az RNS molekulába csak az exonok íródnak át, az intronok kivágásra kerülnek. Az egy tulajdonságért (információért,

termékért, funkcióért) felelős gének, kromoszómánként változó számban, a homológ kromoszómapárok azonos szakaszain, mindig két másolatban (párokban) található. Az ember legkisebbnek tartott Y kromoszómáján 98 gén, legnagyobbban, az 1-es autoszómán 2.514 gén található a jelenlegi genomadatok alapján.

**Génátírás (transzkripció):** A DNS templátmolekulában (génben) tárolt kód messenger RNS-be történő átvitele a bázis-komplementaritás (A–T, G–C, a mRNS-ben timin helyett uracil, U szerepel) elve alapján az RNS-polimeráz segítségével. Az mRNS-ből a nem kódoló RNS-szakaszok (intronok) összetett szabályozással „kivágásra” kerülnek, majd a megmaradó kódoló szekvenciákban (exonokban, érett mRNS-ben, *transzkriptom*-ban) lévő kód a riboszómák felszínén fehérjék (géntermékek, enzimek, polipeptidek) szintézisében fejeződik ki (génexpresszió).

**Géndiagnózis:** Lásd DNS-teszt.

**Géndózis-kompenzáció:** Lásd X-inaktiváció.

**Gének megnevezése és jelölése:** a gének megnevezésére betűszimbólumok és rövidítések használata nemzetközi tekintetben általános és angol nyelvű, pl. B-, aa, Bb (black), + (vad változat), Xh (x-hez kötött hemofília gén), vagy pra-fd (progresszív retina atrófia – foszfodieszteráz mutáció), Tyr (tirozináz), MD (muscular dystrophy). A génszimbólumok legtöbbször az angol génmegnevezések rövidítései, a dominánsan öröklődők nagybetűkkel, a recesszíven öröklődők kisbetűkkel írandók.

**Génerózió:** Lásd génsodródás.

**Genetikai (DNS) polimorfizmus (poliallélia):** A polimorfizmus egy meghatározott génhelyet és az itt előforduló allélek számát jellemzi. Egy adott génhely már két eltérő allél meglétekor is polimorfnek tekinthető, polimorf jellege alléljai számának növekedésével nő. A gének polimorfizmusát gyakran egyetlen nukleotid megváltozása, mutálódása (single nucleotide polymorphism, SNP) okozza.

**Genetikai drift:** Lásd génsodródás.

**Genetikai heterogenitás:** Lásd heterogénia.

Aminosav (szimbóluma)	mRNS kodon (61 db)
Alanin (A, ala)	GCU, GCC, GCA, GCG
Arginin (R, arg)	CGU, CGC, CGA, CCG, AGA, AGG
Aszparagin (N, asn)	AAU, AAC
Aszpartátsav (D, asp)	GAU, GAC
Cisztin (C, cys)	UGU, UGC
Glutaminsav (E, glü)	GAA, GAG
Glutamin (Q, gln)	CAA, CAG
Glicin (G, gly)	GGU, GGC, GGA, GGG
Hisztidin (H, his)	CAU, CAC
Izoleucin (I, ile)	AUU, AUC, AUA
Leucin (L, leu)	UUA, UUG, CUU, CUC, CUA, CUG
Lizin (K, lys)	AAA, AAG
Metionin (M, met)	AUG
Fenilalanin (F, fen)	UUU, UUC
Prolin (P, pro)	CCU, CCC, CCA, CCG
Szerin (S, ser)	UCU, UCC, UCA, UCG, AGU, AGC
Treonin (T, thr)	ACU, ACC, ACA, ACG
Triptofán (W, trp)	UGG
Tirozin (X, tyr)	UAU, UAC
Valin (V, val)	GUU, GUC, GUA, GUG

1. táblázat – Az élővilág univerzális genetikai kódja.

**Genetikai kód (kodon):** A DNS makromolekulában nukleotidsorrendben (A, adenin; T, timin; C, citozin; G, guanin bázis tripletekben) tárolt *örökletes információ*, amely mäs-senger RNS-be íródik át, az mRNS-ben is kódoló bázis tripletekben van jelen. A DNS és az mRNS nukleotid tripleteit nevezzük *kodonnak*. Az egyes aminosavakat meghatározó tripletek kód-rendszert az élet minden formája, az egész élővilág „használja”, néhány kivételtől eltekintve a genetikai kód univerzális (**1. táblázat**). A kifejlődő szervezetben a genetikai kód *géntermékek* (polipeptidek, fehérjék, enzimek, receptorok) szintézisére fordítódik le. A fehérjéket alkotó 20 aminosav mindegyikét egy vagy több kodon határozza meg. A kodonok a fehérjéket meghatározó genetikai kód legkisebb egységei, a különféle tripletek egy-egy aminosav képződéséért felelősek. A fehérje első aminosavának beépüléséért a *start-kodon*, az utolsóért a *stop-kodon* felelős. Az érett mRNS tripletsorrendje megfelel a fehérjék aminosav sorrendjének. Az aminosavak meghatározásában, az egyetlen kodontól függő triptofán és a metionin kivételével, az első két bázisnak van döntő szerepe, az utolsó (de kivételesen akár az első) bázisban eltérő, több triplete is meghatározhatja ugyanazt az aminosavat (pl. arginin, leucin, szerin esetében), ezért a genetikai kód nem tekinthető tökéletesnek („degenerált” kód).

**Genetikai marker:** Általában a DNS molekula különféle változásait (polimorf DNS szakaszait) nevezzük *molekuláris genetikai marker*nek, amelyek a gyakorlatban fenotípus (tulajdonság, géntermék, kapcsoltság) formában is megmutatkozhatnak. A fenotípusos tulajdonság és a biokémiai (géntermék) markerek, valamint a *DNS-markerek* között rendszerint szoros összefüggés (kapcsoltság) áll fenn. Emellett az adott genetikai markerre, rendszerint saját génhelyének többszörös alléliája is jellemző (*polimorf genetikai markerek*). Különösen értékesek azok a markerallélek, amelyeknek a populációs gyakorisága közel azonos. A kapcsoltság következtében jó lehetőség nyílik a markerallélekkel jelzett tulajdonság populációs változásainak a megismerésére. A polimorf genetikai markereknek alapvetően és általában is két nagyobb csoportja, a polimorf *gén alapúak* (I típusúak) és az inaktív DNS-ben lévő nagyon polimorf *mikroszatellita alapúak* (II. típusúak) különíthetők el. Általában a különféle megnevezéssel illetett *polimorf DNS szekvenciák* tekinthetők molekuláris genetikai markereknek. Ilyenek az SNP-ék (single nucleotide polymorphism), a VNTR-ek (variable number of tandem repeats, mikroszatelliták (SSR vagy STR-ek, simple sequence repeats, short tandem repeats) és miniszatelliták, az SSLP-ék (single sequence length polymorphism) és újabban az AFLP-ék (amplified fragment length polymorphism) és az STS-ek (sequence tagged site). A kutyatenyésztésben is jelenleg a legérdekesebb polimorf molekuláris markerek a DNS *mikroszatelliták*, a gének/allélek és a különféle mutációik (*pontmutációk*, SNP-k, lásd ott). Lásd még QTL.

**Genetikai távolság:** Két vagy több állomány *allélgyakoriságában kimutatható eltéréseket* nevezzük genetikai távolságnak. Az egyes populációk reprezentatív mintáiban több lokuszon vizsgált allélgyakoriság becslésével és összehasonlításával meghatározható a populációk közötti *genetikai távolság és a rokonság*. Az allélgyakorisági adatok alapján mikroevolúciós (filogenetikai) fa ún. *dendrogramm* állítható fel, amelyen az egyes ágak hossza a vizsgált állományok közötti genetikai távolsággal arányos. A dendrogrammok alapján végzett számítás többváltozós biometriai módszer, ún. cluster analízis.

**Génexpresszió megfigyelése DNS microarray-vel:** A vizsgálat abból indul ki, hogy az mRNS-szint jellemzi az adott gén expressziós szintjét és az adott fehérje mennyiségét is (ami nem teljesen igaz, de a vizsgálathoz jó közelítés). Az mRNS-minta a sejt különböző állapotokban (pl. sejtciklus különböző fázisaiban, más-más környezetben) vehető és microarray segítségével jellemezhető az egyes gének expressziós szintje (pl. gyengén, erősen, túl expresszált). Két különböző állapot összehasonlításakor mindkettőből kivonják a teljes mRNS-t, amelyből reverz transzkriptázzal cDNS-t készítenek. A két mintát eltérő fluoreszkáló jelöléssel látják el, a kettő keverékét felviszik a microarray-re, hibridizáltatják, majd a nem hibridizáltakat lemosják, és a két eltérő szín alapján, fluoreszcencia-detektorral leolvasható a kétféle állapotban expresszáldott gének profilja és azok azonosíthatók is. Lásd még DNS-chip.

**Génexpresszivitás:** Lásd génkifejeződés.

**Génfordítás (transzláció):** Specifikus mRNS által irányított fehérjetermelés a riboszómákban. A szintézis az mRNS áthaladásával a riboszómán az 5' végen kezdődik és a 3' végen fejeződik be. A fehérjeszintézishez az aminosavakat a transzfer RNS-ek (tRNS)

szállítják a helyükre, amelyekben a megfelelő aminosavak kötését a tripletkodonnal komplementer antikodonok biztosítják.

**Génhely:** Lásd gén, allél, lokusz (génhely).

**Génkapsoltság:** Lásd kapcsolt öröklés és crossing over.

**Génkifejeződés (génexpresszió):** Általában a szervezetben lévő örökletes információ manifestálódását jelenti a különféle tulajdonságokban, jellegekben és értékmérőkben. Molekuláris szinten a génkifejeződés igen összetett sejtműködést jellemző fogalom, amelynek lényeges mozzanata a génekben kódolt örökletes információnak megfelelő géntermékek előállításának (a fehérjeszintézisnek) a beindulása és kiteljesedése a riboszómákon. Bár a szervezet minden egyes sejtjének DNS-ében a teljes genetikai kód jelen van, az egyes *specializálódott sejttypusokban* mégis csak a teljes génkészletnek egy része fejeződik ki. A különféle sejttypusokban és szövetekben a gének különböző csoportjai expresszálódnak, a többi gén inaktív állapotban marad. A génexpresszió időbelisége, sorrendisége és térbelisége is meghatározott az élő szervezetben. A génexpresszió lehet teljes, nem teljes, időben és helyileg is változó. A domináns gén a heterozigótákban vagy a recesszív öröklődésű gén a homozigótákban változóan jelenik meg. A génexpresszió művi úton, gyógyszerekkel és környezethatásokkal is *befolyásolható* (csendesíthető, fokozható, biológiai terápia), sőt ugyanazon fajon belül egyedileg is eltérően *nyilvánulhat meg*. A génexpressziót epigenetikai tényezők is befolyásolhatják.

**Génmutáció:** A gének felépítésbeli eltéréseit, rendellenességeit, a gényanyag hirtelen és maradandó megváltozását, a DNS másolási hibáit, a nukleotidcseréket (missense), a stop-kodonok képződését (nonsense), a DNS letöréseket (deléción), a beékelődéseket (inzerción, frameshift), a triplet fölszaporodást (triplet-expanzió), egyes változó hosszúságú DNS szakaszok duplikálódását és más DNS módosulásokat nevezzük génmutációnak. A génmutációk az állatpopulációk változatosságát növelő evolúciós jelenségek, az örökletes anyag velejárái. Kromoszómális lokalizációjuk szerint lehetnek autoszómális (testi sejtbeli, szomatikus) és gonoszómális (csírsejtes, ivari kromoszómán lévő), oktani tekintetben spontán és mutagének által indukált, a génen belüli helyük alapján kódoló (exon) és nem kódoló génszakasz (intron) mutációk. A génmutációk egy része a DNS-ben nukleotid (bázis) cserével és sorrendváltozással, következményesen a géntermékben aminosav cserével, és a fehérje aminosav összetételének, sorrendjének és működésének megváltozásával járhat (SNP, single nucleotide polymorphism; *pontmutáció*, missense vagy nonsense), vagy nem jár aminosav cserével és ilyen következményekkel (csendes *pontmutáció*). A mutáns gén működése a géntermék (fehérje, enzim, receptor) működésére nézve változatos következményekkel jár.

- (1) Nincs következmény, a fehérje működése változatlan (neutrális, csendes mutáció).
- (2) A fehérjefunkció megváltozik, kismértékben csökken, vagy túlműködik, más fenotípust eredményez, aminosav csere történik (missense).
- (3) A fehérjemolekula maga is jelentős mértékben megváltozik, torzul, működésképtelen, csonkafehérje képződik (frameshift), a fehérjeszintézis befejezése előtti stop kodon keletkezik (nonsense).
- (4) Nem szintetizálódik semmiféle fehérje, a mutáns gén teljesen működésképtelen, vagy hiányzik (nonsense). A *csendes mutációk* gyakran olyan *pontmutációk*, amelyek nem

kifejeződő génszakaszokon, inaktív, nem kódoló DNS részeken, vagy a degenerált korban keletkeznek, és nem érintik a szintetizálendő aminosavat. A *pontmutáció* a genetikai kód, és a géntermékben az aminosav megváltozását és következményesen a termelt fehérje működésképtelenségét is eredményezheti. A mutációk különleges formái, a nukleotidszakaszok beépülése a génbe (inzerció) gyakran mozgékony/ugráló elemek (transzpozonok) vagy vírusok (retrovírusok) beékelődésével jönnek létre, amelyek esetenként nukleotid letörést (deléció) is eredményezhetnek.

**Genom:** Az alacsonyabb rendű, sejtmag nélküli szervezetek, a prokarióták csak egyetlen genommal, a magasabb rendű szervezetek, az eukarióták viszont kettős genommal, a sejt-magban lévő nagyméretű nukleáris és a kisméretű citoplazmatikus (mitokondriális) genommal is rendelkeznek. A genom az örökletes anyag (DNS-információ) összessége, amely *túlnyomóan sejtmagi* (>95%-ban nukleáris, haploid kromoszómakészletben lévő teljes örökletes információ) és *citoplazmatikus DNS-ből* (<5%-ban mitokondriális DNS, mtDNS) áll. Szűkebb értelemben a gének összessége is genomnak tekinthető, a teljes genom azonban az inaktív (nem kódoló) és az aktív (kódoló) DNS-szakaszokat is magába foglalja.

**Genomika:** A genomika a genomot és a gének kölcsönhatásait vizsgáló molekuláris genetikai alapú multidiszciplináris tudomány. Az élőlények genomjában rejlő információkat (géneket, mutációkat, azok átiratait és termékeit, génexpressziós profilokat, genetikai hálózatokat és kölcsönhatásokat stb.) elsősorban számítógépes biológia (bioinformatika) alkalmazásával dolgozza fel. A genomika elsődleges célja a genom szerkezetének, a gének azonosításának, lokalizációjának és elrendeződésének a teljes, főleg géntérképezéssel összefüggő megismerése.

**Genommutáció:** A genom mutációján a kromoszómák felépítésbeli (strukturális) és számbeli rendellenességei értendők.

**Genomszerkesztés** (genome editing, genome engineering): Az élő szervezet saját génanyagának megváltoztatása, a génmódosítás olyan formája, amely során a genom célzott és specifikus helyén DNS beillesztésre, kivételére, vagy módosítására kerül sor. A módszer „molekuláris ollókat” (nukleázokat) használ a hely specifikus felismerésére és a kettős DNS-szál feltörésére és helyreállítására homológ és nem homológ kapcsolódású rekombinációval, ami által célzott (precíziós, kívánt) mutáció jön létre. Ilyen genomszerkesztő nukleázok a meganukleázok, a cink ujjas nukleázok (ZFNs), a transzkripciós aktivátorszerű effektor-alapú nukleázok (TALEN) és a clustered regularly interspaced short palindromic repeats (CRISPR/Cas9) rendszer. Lásd még CRISPR, GMO és célzott (precíziós) mutagenézis.

**Genotípus:** A szervezet genetikai és örökletességi alapjainak összessége, olyan genetikai jellemző, amely rendszerint egy vagy több génhelyen lévő gén/allél állapotot jellemez. Megkülönböztetünk homozigóta, heterozigóta, autozigóta és hemizigóta genotípusokat.

**Génpenetrancia:** A domináns gén állományszintű megjelenését mutatja %-ban kifejezve. Ilyen pl. a kutyák dominánsan öröklődő fiatalkori vesedysplasiája (JRD, juvenile renal dysplasia), amely klinikai tünetekben csak a domináns mutációt hordozó egyedek 5-10%-ában mutatkozik meg, a fenotípus azonban szövettani vizsgálattal igazolható.

**Génebesztet:** Lásd transzgenézis és génterápia.

**Génsodródás** (véletlenszerű *genetikai drift*, ún. *palacknyak és alapító hatás*): A génsodródás és az alapító hatás az állományok génösszetételének megváltozását jelenti. A pániktikus populációkban az utódnemzedék az allélek olyan gyakoriságait hordozhatja, amelyek véletlenszerűen eltérhetnek a szülői nemzedék allélgyakoriságaitól. Az allélek gyakoriságának ez a véletlenszerű megváltozása a genetikai drift, azaz génsodródás. Lényegében génemigrációt (a gének véletlenszerű eltűnését) jelenti, amelynek a veszélye akkor áll fenn, ha a kis létszámra zsugorodott állatállományban az egyes allélek nagyon kis gyakorisággal fordulnak elő. A heterozigóta egyedek egyik allélje kis létszámoknál véletlenszerűen más arányban kerülhet át az utódnemzedékbe, sőt extrém esetekben egyes allélek el is tűnhetnek a populációból. Ez a folyamat minden véges populációban jelentkezik és idővel vagy egy-egy allél fixálódását, vagy eltűnését idézheti elő. A genetikai drift annál hatékonyabb, minél kisebb a populáció. A véletlenszerű génsodródás és az ebből adódó *génvesztesség* (*génerózió*) az állattenyésztésben egyáltalán nem ritka jelenség, a kutyatenyésztésben pedig akár jellemzőnek is mondhatjuk.

**Génterápia:** A génterápia helyettesíti, kijavítja, csendesíti, inaktíválja ("kikapcsolja", „kiüti”), vagy célzott mutagenézissel (CRISPR) megváltoztatja a rendellenességet létrehozó diszfunkcionális géneket/mutációkat. A génterápia a génműködések módosításával az epigenetikai terápiát is magába foglalja. A gén bevitelére (transzgeniára) a genomba virális (főleg retrovírusok) és nem virális vektorok (pl. transzpozonok), génpuska és elektroporáció alkalmasak. Génterápiára alkalmasak a genomszerkesztési módszerek is. Transzgeniára alapozott génterápiai lehetőség kutyában pl. a genetikailag módosított csontvelő őssejtek visszajuttatása a szervezetbe, a PRA egyes eseteiben így sikeres génterápiát végeztek. A génterápia leggyakrabban szabályosan működő saját fajú gén bevitelét vagy a mutáns gén kicserélését jelenti, ezáltal a szabályos szervi működés helyreáll. A kutya farkasvakságának egyes eseteiben eredményesen végeztek génterápiát. A génterápia alkalmazása számos nem kívánatos nehézséggel és következménnyel is járhat. A transzgén bejuttatása és a géntermék biológiai előállítás (a fehérje expresszió) gyenge hatékonysággal működhet. A transzgén beépülését követően mutáció léphet fel és a termelt fehérje kóros immunreakciót válthat ki. Virális vektorok alkalmazásakor a kóros tulajdonságok visszatérhetnek. A vírusvektor toxikus, allergizáló, gyulladásozó és esetenként daganatképződési folyamatokat is beindíthat. Lásd még CRISPR, célzott mutagenézis, genomszerkesztés és transzgenézis.

**Géntermék:** A génekben kódolt információ a sejtekben a riboszómák felszínén fehérjék, polipeptidok (strukturális fehérjék, szállítófehérjék, jelátvivők, receptorok, enzimek stb.) termelődésére íródik át és fejeződik ki. A gén és mutációinak termékei fehérjemolekulák, amelyek szabályosan és szabálytalanul működhetnek, mutációk során megváltozhatnak, lerövidülnek (csonka fehérjék) vagy akár hiányozhatnak is.

**Génteszt:** Lásd DNS-teszt.

**GMO** (genetikailag módosított transzgenikus vagy nem transzgenikus organizmus): A transzgenikus GMO eljárással fajidegen géneket (transzgeneket) integrálnak valamely más fajú szervezet (baktériumok, emlősök) genomjába, gyakran gyógyszer (inzulin, véralvadási faktorok) termeltetése céljából. Az expresszállódó és a működő transzgen terméke terápiás célra használható. Lásd transzgenézis, genomszerkesztés, célzott mutagenézis és génterápia.

**GWAS** (genome wide association study): Lásd teljes genom szekvenálás.

## H

**Hajlam:** Lásd betegség hajlam.

**Haplotípus:** Kapcsolt gének haploid genotípusát, együttes öröklődésük miatt, haplotípusoknak nevezzük. Kettő vagy több haploid gén (DNS-szakasz, STR mikroszatellita) szorosan kapcsolódva, az egyik szülőtől az egyik homológ kromoszómával, együttesen öröklődik át az utódokra sok nemzedéken át, valójában egyetlen DNS egységként. Kimutatásukkal és nyomon követésükkel ősi származási vonalak (ősök) tárhatók fel és származások igazolhatók. Az apai származási vonalak követésére Y-kromoszóma haplotípusok, az anyai származási sorok követésére X-kromoszómás és mitokondriális DNS haplotípusok alkalmasak. Az immunrendszer génjei is jellemző haplotípusokat képeznek és egyes esetekben betegségekkel szembeni rezisztenciával, immuntoleranciával, betegség hajlammal és immunmediált betegségekkel is kapcsolatba hozhatók.

**Hardy-Weinberg szabály:** A Hardy-Weinberg szabály a mendeli genetikai alkalmazása genetikai egyensúlyban lévő (ideális, pánmiktikus) populációkra. Genetikai egyensúlyban lévő állományban az adott génhelyen lévő két (domináns és recesszív) allél (A, a) gyakorisága (p, q) 0 és 1 között változhat és együttes gyakoriságuk állandó, így:  $p + q = 1$ . Az egymást követő generációkban az egyes genotípus-kategóriák populációs szinten (ideális populációban) állandósulnak. A mendeli szabályok szerint lehetséges homo- és heterozigóta genotípusok (AA, 2Aa, aa) relatív gyakoriságának (valószínűségének) összege is állandó és egyenlő eggyel, így a genotípus-gyakoriság a következő képlettel írható le:  $AA (p^2) + 2Aa (2pq) + aa (q^2) = 1$  (ill. 100%), vagy  $p^2 + 2pq + q^2 = (p + q)^2 = 1$  ill.  $p + q = 1$ . (p az „A”, q az „a” allél gyakorisága;  $p^2$  az „A”,  $q^2$  az „a” allélre homozigóta,  $2pq$  az adott allélre heterozigóta egyedek, ill. genotípusok aránya). Az ideális, genetikailag egyensúlyban lévő populációban az egymást követő nemzedékekben az egyes allélek és genotípusok gyakorisága nem változik meg, még akkor sem, ha az utódnemzedékek fenotípusosan nem feltétlen hasonlítanak a szülőkre.

**Hemizigóta:** A genotípus csak nemi/ivari X- vagy Y-kromoszómához kötött öröklődésnél fordulhat elő, emlősökben a hím egyedekben. Az X-hez kötött öröklés jellegzetessége, hogy a hímelekben a recesszív mutáció is kifejeződik, mivel annak nincs homológ

szakasza (allélja) az Y-kromoszómán. Ilyen pl. az X-hez kötötten recesszíven öröklődő PRA a szamojéd kutyafajtában, ahol a hemizigóta hímek mutatják a látászavart, genotípusuk:  $X^{pra}Y$ . A homozigóta nőtények ( $X^{pra}X^{pra}$ ) is vakok, de a heterozigóta nőtények ( $X^{pra}X$ ) csak hordozók és egészségesek, viszont hím utódaik felében, egészséges kannel (XY) párosítva, megmutatkozik a PRA. Hemizigóta genotípusról autoszómák esetében is beszélhetünk, azon kivételes esetekben, amikor a homológ kromoszómapárok egyikében súlyos fokú kromoszómakárosodás (pl. több gént is magába foglaló letörés) következik be. A károsodott kromoszómában ilyenkor nagyobb homológ szakasz hiányzik, ami a párjában viszont megtalálható. Ugyanígy az autoszómapárok egyikébe integrált transz gének esetében is szokásos még hemizigóta genotípusról beszélni.

**Heritabilitás:** Lásd örökölhetőség.

**Heterogénia:** Más néven mimikri génhatás vagy *genetikai heterogenitás*, amelynek lényege, hogy eltérő genotípusok, gének, allélváltozatok gyakorlatilag azonos vagy nagyon hasonló fenotípust (megbetegedést) eredményeznek. A heterogénia a genetikai háttérű betegségek esetében nagyon gyakori jelenség, így pl. a kutyák PRA kórképe és ichthiosis is nagy genetikai heterogenitást mutat. A kutya PRA látászavara esetében, ugyanazon és eltérő génhelyeken, több mint 30 génmutáció okozhat retina atrófiát, disztrófiát és degenerációt, ami súlyos korai vagy késői típusú, centrálisan és perifériásan meginduló retinakárosodást és éjszakai és/vagy nappali vakságot okozhat. A heterogénia az örökletes háttérű monogénes, de poligénes megbetegedésekre is szinte általánosan jellemző. Számos genetikai eredetű betegségnél, különböző populációkban és fajtákban, különböző mutáns allélváltozatok felelősek a rendellenesség kialakulásáért. Az egyes mutáns allélváriánsok fenotípusos megjelenése mutathat kisebb-nagyobb eltéréseket és jellegzetességeket. Például a  $B_{12}$ -vitaminhiányos anaemia (IGS, Imerslund-Gräsbeck szindróma) egyes mutációinál biokémiai markerként szelektív proteinuria, más mutációinál metilmalonsav ürítés mutatható ki, de a kialakuló anaemia is mutathat fenotípusos (hematológiai) eltéréseket.

**Heterozigóta:** Ugyanazon egyedben az adott génhelyen lévő gén két allélja nem azonos (vad allél és mutáns allélja együttesen fordul elő, pl. Aa vagy Bb genotípus).

**Homozigóta:** Ugyanazon egyedben az adott génhelyen lévő gén két allélváltozata azonos (pl. AA vagy aa genotípus).

## I – J

**Ideális (pánmiktikus) populáció:** A genetikai egyensúlyban lévő ideális populáció főbb jellemzői a következők: *Nem jelentkezik új (de novo) mutáció. Nincs migráció (immigráció), azaz új gének (egyedek) nem kerülnek be kívülről az állományba, a populáció zárt, nincs génbeáramlás. Nincs szelekció (emigráció), valamennyi egyed egyenlő esélyt kap utódok nemzésére, és valamennyi utódnak egyenlő esélye van a túlélésre az újabb utódnemzés lehetőségéig, tehát a különböző genotípusú szülőktől azonos utódszám*

várható. Allélek nem kerülnek ki az állományból (pl. tenyészállat-eladás vagy selejtezés formájában) és az egyes genotípusok rátermettsége (*fitnesze*) azonos. A populáció *pánmiktikusan*, véletlenszerű párválasztással szaporodik, nincs irányított pároztatás, a két ivar egyedszáma megegyezik és azok egyenlő eséllyel, véletlenszerűen párosodnak; a populációban pánmixis áll fenn. A teljes populációt végtelen sok egyed alkotja, tehát mind a szülő-, mind az utódállomány létszáma *elég nagy* ahhoz, hogy a genetikai állandóság (genetikai egyensúly, *változatlan géngyakoriság*) fennmaradjon. Ez azt is jelenti, hogy *nincs beltenyésztés* és nem jelentkezik *génsodródás* sem.

**Interkromoszómális (mendeli) rekombináció:** Lásd mendeli öröklés törvényei.

**Intrakromoszómális rekombináció:** Lásd crossing over.

**Intron:** Lásd gén, allél, lokusz (génhely).

**Ismételhetőség (ismétlődhetőség, w):** Az állat élete folyamán a többször megismételhető termelési eredmények változhatnak. Ismételhető tulajdonságnak tekinthető pl. az alomnagyság, az egymást követő laktációs teljesítmény és a fedeztetések eredményessége. Az ismételhetőség okai a környezeti tényezőkben keresendők, mivel az egyed genetikai adottságai az élete folyamán nyilvánvalóan nem változnak meg, viszont a környezet az egyes termelési időszakokban eltérhet. Az ismételhetőségi együttható a termelést állandóan befolyásoló genetikai és környezeti tényezők által okozott és a teljes variancia hányadosa. Minél kisebb ez az érték, annál kevésbé következtethetünk az első termelési mutatókból a későbbiekre, és minél nagyobb, annál valószínűbb, hogy az egyedek termelési sorrendje az egymást követő ciklusokban megismétlődik.

**Jelölt (esélyes, várományos) gének:** Sok esetben a gének teljes megismerése előtt az ún. jelölt (esélyes, várományos) gének közbülső állomást jelentenek. Jelölt géneknek azok az egyébként sok esetben már ismert gének tekinthetők, amelyeknek a vizsgálandó tulajdonság kialakításában döntő szerepet tulajdonítanak. A feltételezés a hosszadalmas vizsgálódások után nagyon sokszor igaznak is bizonyul.

## K – L

**Kapcsolt öröklés (génkapcsoltság):** Azonos kromoszómán egymáshoz nagyon közel eső géneknél nincs szegregáció és szabad kombinálódás. A szorosan kapcsolt gének egy egységként (látszólag egyetlen géneként, *haplotípusban*, egy tulajdonságként) öröklődnek és adódnak át az utódokba sok nemzedéken át. Soknemzedékes távolságban a viszonylag kevésbé szoros asszociációban lévő kapcsolt gének is, a homológ kromoszómák karjainak átkeresztződése révén (crossing over), az ivarsejtek meiotikus osztódásai során elkülönülhetnek. Lásd még crossing over és haplotípus.

**Kodon:** Lásd genetikai kód és gén, allél, lokusz (génhely).

**Komplex öröklődés:** A poligénes öröklődő betegségeket populációs szinten a betegség-hajlam, mint kóros tulajdonság és a küszöbmodell bevezetésével értelmezhetjük. A poligénes hajlambetegségek, mint kóros tulajdonságok, ugyanúgy, mint más tulajdonságok, a populáció szintjén *genotípus-környezet kölcsönhatásként* alakulnak ki. A kóros jelleg (a betegség) ebben az esetben azonos a *betegség iránti hajlammal* (hajlam = poligénes kóros tulajdonság). Populációs szinten így a hajlam is normál eloszlási görbével ábrázolható, amely az egyed számára valamilyen súlyossággal valószínűsíti a megbetegedést. A hajlam változó, fokozatos átmeneteket mutató *normál eloszlású* mennyiségi, de *kóros tulajdonságként* ábrázolható, és *öröklődhetőségi* ( $h^2$ ) értéke is számítható. Így öröklődik pl. a kutyák csípőízületi diszpláziára való hajlama, de hasonló az autoimmun megbetegedések iránti hajlam is. Éppen a Galtoni regresszió ad magyarázatot arra, hogy nagyon súlyosan terhelt szülőknek is enyhébb súlyosságú vagy fenotípusosan akár viszonylagosan egészséges utódja is születhet, és ez fordítva is igaz. Viszonylagosan egészséges, de mutáns géneket hordozó szülőknek is születhet súlyosan beteg utódja. A közepesen és a jól öröklődő rendellenességeknél a szelekció éppúgy hatékony, mint a termelési tulajdonságoknál. A hibás egyedeket egyszerűen nem célszerű tenyésztésben tartani. Lásd még küszöbtulajdonság.

**Korrelált génexpresszió:** A génműködések vizsgáló funkcionális genomika eszköze. Ugyanolyan körülmények között mindig együtt, azonos mintázat szerint expresszálódó gének között funkcionális kapcsolat (korreláció) valószínűsíthető. A microarray-adatok elemzésével és kiértékelésével a bioinformatika ezen túlmenően is szolgáltat adatokat. Gének közötti korrelációt feltételezve, belső elemzéssel pl. főkomponens-analízis (principal component analysis, PCA), egyszerű klaszterezési eljárás (hierarchikus klaszterezés) végezhető és önszerveződő térkép (self organising map, SOM, k-means) is készíthető. A bioinformatika külső elemzéssel összefüggésbe hozhatja az expressziós adatokat funkcionális vagy szerkezeti információval, de a megadott funkcionális kategóriák szerint szét is válogathatja azokat. A bioinformatikai kiértékeléseknél az *in silico* funkcionális genomikai módszerek és a korrelált génexpressziós adatok kombinálása látszik a legeredményesebbnek.

**Kromoszómák (genomstrukturálódás):** A magi genom a sejtosztódás során, főleg a *metafázisban*, sajátos kromoszómális struktúrákba, azonos (homológ) párokba rendeződik, amelyek nagyobb részét a testi sejtekben testi *kromoszómáknak*, vagy *autoszómáknak*, és az ivart meghatározó párt *ivari kromoszómáknak*, vagy gonoszómáknak nevezzük. A kutya diploid kromoszómaszáma  $2n = 78$  a testi sejtekben, az ivarsejtekben haploid ( $n = 39$ ).

**Kromoszóma-rendellenességek:** Genomban keletkezett mutációk, amelyek lehetnek számbeli és strukturális rendellenességek. Részleteket lásd „Az örökletes betegségek molekuláris oktana” fejezetben.

**Kültenyésztés:** A kültenyésztés a fajtatiszta tenyésztés gyakori változata, amelynek lényege, hogy a párosítandó egyedek között legalább a negyedik nemzedékig visszamenően semmiféle rokonsági fok (közös ős) nem mutatható ki. A kültenyésztés is fajtatiszta

tenyésztés, amely a gyakorlatban nem rokon egyedek, beltenyésztés elkerülésével végzett párosítását jelenti. A kültenyésztés, új gének bevitelét célzó eljárásként, vérfrissítésként, valójában változatosságot növelő *génfrissítésként* is felfogható. A gyakorlatban vérfrissítő keresztezésre kerül sor, ha a tenyésztő az adott populáción belül két olyan egyed párosít, amelyek genetikai (rokonsági) tekintetben igen távol állnak egymástól. Lényegesen távolabb, mint az adott tenyészet átlagos rokonsági foka. Kültenyésztésnek minősül a kutyafaján belül eltérő származási és genetikai vonalakhoz tartozó egyedek keresztezése, a *vérvonál-keresztezés* is.

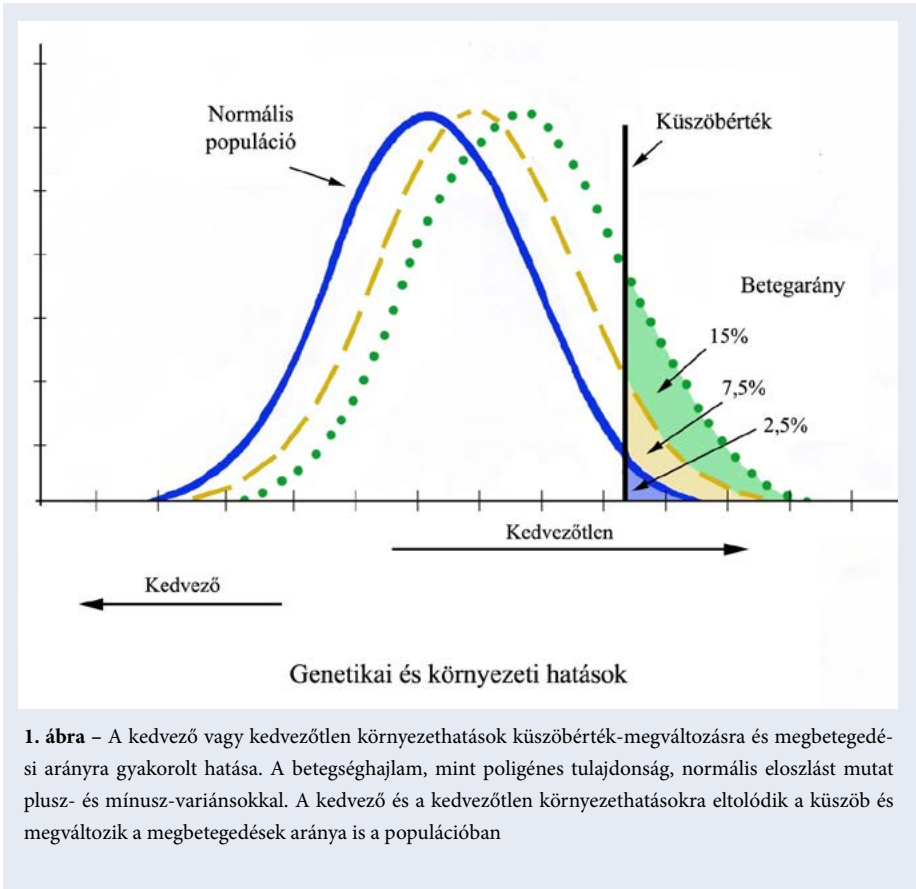
**Küszöbmodell-öröklődés:** Lásd komplex öröklődés és küszöbtulajdonság.

**Küszöbtulajdonság:** A poligénes genetikai terheltségek esetében a könnyebb érthetőség végett dolgozták ki az ún. **küszöbmodell**t, a küszöbjellegű öröklődést. A *küszöb* a hajlamosság azon szintjét jelenti, amelynél a *minden vagy semmi (beteg vagy sem)* elve érvényesül: azaz a küszöb fölött az állat megbetegszik, ill. alatta egészséges marad. A két csoportot a *küszöb (érték)* választja el egymástól, amelynek a helyzete *megváltozhat*, a küszöbérték a *környezeti terhelés* fokozódásával balra (lefelé), míg csökkenésével jobbra (föfelé) tolódik el. Így értelmezhető, hogy nagyon súlyos, terhelő környezeti hatások közepette már kevesebb mutáns recesszív homozigóta génarány is elégséges a megbetegedéshez. Nagyon jó (optimális) környezetben viszont olyan egyedek sem, vagy csak enyhébb mértékben betegszenek meg, amelyek viszonylag több homozigóta mutáns recesszív betegséggel rendelkeznek. A küszöbérték eltolódásával a megbetegedések aránya megváltozik (növekszik vagy csökken) a populációban (**1. ábra**). Az ilyen betegségek iránti hajlamon alapuló poligénes betegségeket, amelyeket számos genetikai és környezeti tényező együttes kölcsönhatása határoz meg, *multifaktoriális* vagy *küszöbtulajdonságnak* is nevezzük. Állatállományokban, különösen a környezetfüggő betegségnél a *multifaktoriális küszöbmodell-öröklődés* teszi lehetővé a különböző súlyosságú kórképek kialakulásának, továbbá a betegségek létrejöttében szerepet játszó genetikai és környezeti tényezők oktani szerepének a jobb megértését. A modellben a *betegségek öröklődhetősége is jól magyarázható a hajlam*, mint mennyiségi jelleg  $h^2$  értékének számíthatóságával, amely megmutatja, hogy a betegség teljes fenotípusos varianciájában az örökletes tényezők mekkora variancia hányaddal vesznek részt. A multifaktoriális betegségek kutatásában nagyon fontos szempont a hajlamot meghatározó környezeti és genetikai tényezők kimutatása, napjainkra különösen a környezeti tényezők vonatkozásában történt jelentős előrehaladás. Lásd még komplex öröklődés.

**Lokusz (génhely):** A genomikában a lokusz fogalma tágabb értelemben is használatos, nemcsak génhelyet jelent, lokuszoknak tekinthetők azok a nem kódoló DNS szakaszok is, amelyeket polimorf vagy nem polimorf STR-ek (mikroszatelliták) alkotnak. Ebben az értelemben a mikroszatelliták is alléleknek tekinthetők. Lásd még gén, allél, lokusz (génhely).

## M

**Magi (nukleáris) genom:** A sejtmagban lévő genom a teljes genom mintegy 99%-át teszi ki. Teljes nagyságát és méretét, nukleotid és bázissorrendjét számos emlős fajban, emberben és valamennyi emlős háziállatfajunkban ismerjük. Szekvenciálisan mintegy hárommilliárd bázispár (AT, GC) és kb. 20000 működő gén alkotja, amelyek sejtenként változó számban kifejeződő triplet → aminosav, gén → géntermék (fehérje, enzim, strukturális fehérje, receptor, hormon stb.) kódot és génműködést jelentenek. A magi genomban a mutációk előfordulása viszonylag gyakori.



**Marker:** Markereken általában az egyértelműen felismerhető vagy kimutatható különféle tulajdonságok, változások megbízható jelzőit értjük. A fenotípusos jegyek (színek) fenotípusos markerként, a kromoszómák mutációi és rendellenességei kromoszómális markerként, a biokémiai változások (fehérjék, szerves molekulák) biokémiai markerként, a DNS változásai *molekuláris genetikai markerként* használhatók. A biokémiai (pl. metilmalonsavuria a kutyák B<sub>12</sub>-vitaminhiányos anaemiájánál) és a DNS-marke-

rek rendszerint szoros összefüggésben (kapcsoltsági viszonyban) állnak egymással. A DNS-markerekre a saját génhelyükön gyakran többszörös allélia is jellemző, ezek az allélikus *polimorfizmust mutató genetikai markerek*. Lásd még genetikai marker.

**Meiózis:** A fajra jellemző kromoszómaszám tekintetében számcsökkentő, azaz felező sejtosztódás az ivar- vagy csírarsejtekben. A petesejtek termelődése a petefészkekben, amely során az őspetesejtből egyetlen érett haploid kromoszóma garnitúrájú petesejt és 2–3 sarkitest alakul ki. A sarkitestek a kromoszómakészlet másik felét tartalmazzák kevés citoplazmával. A hímivarsejtek termelődésekor egy ősvarsejtből 4 haploid kromoszóma garnitúrájú ondósejt képződik. A szabályos, érett ivarsejtek mindig a teljes kromoszómaszám ( $2n$ ) felével ( $n$ , haploid készlettel) rendelkeznek, így az utódokban csak a génhely egyik allélját adják tovább.

**Mendeli öröklés törvényei** (monogénes, egy lokuszos tulajdonságoknál, mono-, di-, tri-, és polihibrides keresztezésekben).

1. Az *ivarsejtek tisztasága*, a keresztezendő szülők (szülői, P, parentális generáció) genetikailag tiszták, homozigóták, ivarsejtjeikben a vizsgált génhelyen ugyanaz a gén (allél) található.
2. Az *uniformitás szabálya* szerint az első nemzedék ( $F_1$ ) genotípusos és fenotípusos azonossága áll fenn homozigóta szülők keresztezésénél. A *reciprocitás* szabálya szerint, ha a szülők genetikailag tiszták, azaz homozigóták az adott allélra, akkor az autoszomális öröklésnél az  $F_1$  nemzedék uniformitásához ivaruk közömbös: teljesen mindegy, hogy melyik szülői ivar melyik allélra homozigóta.
3. Az  $F_1$  nemzedék egyedeinek keresztezésekor a tulajdonságok szétváltnak (*szegregáció*, 1:2:1, 3:1) és a recesszív tulajdonságok ismételt megjelennek a második ( $F_2$ ) nemzedékben. Monohibrid keresztezésben homodinám/intermedier öröklésnél a fenotípusos arány 1:2:1, a heterodinám öröklésnél 3:1, a genotípusos arány mindkét esetben 1:2:1.
4. Kettő vagy annál több tulajdonság esetében (di- vagy polihibrid keresztezésben, ha a gének eltérő kromoszómákon és génhelyeken találhatóak) az  $F_2$  nemzedékben a gének szabadon kombinálódnak (független kombinálódás), új kombinációk jelennek meg; ezt nevezzük, mivel a tulajdonságok eltérő kromoszómákon találhatóak, *interkromoszómális* vagy *mendeli rekombinációnak*. Két tulajdonságnál (dihibrid keresztezésben) az  $F_2$  nemzedék genotípusos szegregációs aránya 9:3:3:1, ha mindkét tulajdonságnál domináns/recesszív viszony áll fenn.

**Mendeli genetika:** A mendeli genetikát szokásos klasszikus genetikaként is említeni. Az eredeti mendeli törvényszerűségek elsősorban a borsó növény különféle tulajdonságainak (szögletes, gömbölyű, zöld, sárga) öröklődésére vonatkoztak, de már nagyon korán kiderült, hogy azok az állatok számos tulajdonságára is ugyanúgy igazak. Mendel még nem használta a gén fogalmát, az öröklődés anyagi egységeit (részcsekkéit) faktorként írta le, ezért nevezték a klasszikus genetikát korábban faktoriális genetikának is. A faktor mendeli fogalma ma már lényegesen megváltozott, a faktorok a géneknek (alléleknek) felelnek meg. Az öröklődés eredeti mendeli szabályosságai egy vagy eltérő kromoszómákon, *azonos génhelyen* lévő, nem kapcsolt nagyhatású monogénekre, allélpárokra és a köztük fellépő kölcsönhatások eseteire vonatkoznak (*intralokális*

*génkölcsönhatás*). Intralokális génkölcsönhatásnál ugyanazon génhelyen lévő allélek között dominancia, szemidominancia és recesszivitás jöhet létre. Ezek az öröklődési törvényszerűségek két eltérő génhely alléljai között fellépő ugyanilyen kölcsönhatásokra is érvényesek (*interlokális génkölcsönhatás, episztázis*). Ebben az esetben is beszélhetünk domináns, recesszív és intermedier öröklődésről. A legtöbb állatgenetika területéről hozott mendeli örökléstanai példa valójában ilyen eltérő génhelyek közötti episztatikus génkölcsönhatáson alapul. *Kodominancia vagy szemidominancia* (szinonim kifejezések: inkomplett dominancia, homodinám vagy *intermedier* öröklésment) esetében mindkét allél kifejeződik valamilyen mértékben és közbülső fenotípus alakul ki. Ilyen pl. a kultakaró intermedier/kodomináns öröklésű színei, pl. a színes (vörös vagy fekete) és egyúttal fehértarka állatoknál.

**Metagenomika:** A természetes környezetből vett mintákban található teljes (összetett, különböző szervezetekhez tartozó) örökítő anyag teljes genomikai vizsgálata és elemzése, amely magába foglalja a mikrobiális genom (pl. a szervezetekben található mikrobiális flóra, mikrobiom) vizsgálatát (szekvenálását) is.

**Microarray (vagy chip) vizsgálat:** A korszerű vizsgálat lényege, hogy kisméretű üveg- vagy műanyag lapra négyzetrács szerinti elrendezésben biológiai mintákat visznek föl, és a lapon létrejött biológiai kölcsönhatást (génexpresszió) mutatják ki. A kölcsönhatás és a microarray típusa lehet; DNS microarray (oligonukleotid vagy *cDNS*), génexpressziós (mRNS) microarray, továbbá peptid vagy *fehérje* microarray és élősejt microarray.

**Mikroszatellita (STR, short tandem repeat):** A mikroszatelliták inaktív DNS-szakaszok, amelyek polimorfizmusát a bennük változó számban, 2-7 bázispárból álló tandem-szerű ismétlődő egységek adják. A mikroszatelliták nagy számban és az egész genom területén elszórtan találhatóak, a *mendeli szabályok szerint öröklődnek*. Az egyes mikroszatellita allélek PCR-rel folszaporíthatók és gélelektroforézissel elkülönítve meghatározhatók, azonosíthatók és a genomelemzés során számos kérdés megoldásában sokrétűen alkalmazhatók. Így többek között a génekhez kapcsolódva géntérképezésre, a gének közvetett kimutatására, az állatok egyedi azonosítására és származásellenőrzésére, az állatpopulációk genetikai felépítésének (biodiverzitásának, beltenyésztettségének) jellemzésére, az igazságügyben, az apasági perekben és a bűnüldözésben az egyedek megbízható azonosítására, az individualizációra alkalmasak. A fentiekre elsősorban a *nagy polimorfizmust mutató* (10 fölötti allélszámú) hipervariábilis mikroszatelliták alkalmasak. Lásd még DNS-szekvencia ismétlődés.

**Mimikri génhatás:** Lásd heterogénia.

**Miniszatellita:** A mikroszatellitákhoz hasonlóan szintén ismétlődéses alapú inaktív DNS-szakaszok, amelyek sokalakúságát a bennük ismétlődő sok bázispárból álló (tíz-től néhány száz bp-nyi) egységek adják. Jelentőségük az állatgenetikában kisebb.

**Mitokondriális genom (mtDNS):** Az anyai öröklődésben van jelentősége, mivel az ivarsejtek közül csak a petesejt rendelkezik citoplazmával és a benne lévő mitokondriumokkal. A gyűrűs szerkezetű DNS a citoplazmában levő mitokondriumokból nyerhető ki. A

mitokondriális genom is hordoz genetikai információt. A *mitokondriális DNS* stabil, konzerválódott, jól áttekinthető és csak anyai vonalon öröklődő molekula. Egyes kódoló szakaszai nagyon hosszú időn át alig változnak, bennük mutációk csak nagyon ritkán fordulhatnak elő, egyes becslések szerint  $10^6$  évente 2–4%-os mutációs aránnyal számolhatunk, ami evolúciós szempontból, makro- és mikroevolúciós vizsgálatokban egyaránt igen nagy jelentőségűvé teszi. Az mtDNS nem kódoló kontrollrégiója viszont nagyon változékony és főleg az anyai leszármazási vonalak igazolására alkalmas. A háziállatok származását, őseit és a háziiasítás okozta változásokat, napjainkban az mtDNS vizsgálatával igazolják. Többek között, pl. a mai kutyafajták és a farkas mitokondriális DNS-ének összehasonlításával és minimális eltérések igazolásával a kutya farkasős eredetét, anyai vonalon, ilyen adatokkal bizonyították.

**Mitózis:** A fajra jellemző kromoszómaszám (diploid  $2n$  készlet) tekintetében számtartó sejtosztódás a testi sejtekben.

**Monogénia:** A minőségi (kvalitatív) tulajdonságért egy nagyobb hatású gén a felelős, ez a mendeli vagy a klasszikus genetika alapja. A monogénes öröklődés jellemzői: A tulajdonságot egy jelentős (nagyhatású) allél (monogén) határozza meg. A meghatározott tulajdonságok minőségi jellegűek, ezért azokat minőségi (kvalitatív) jegyeknek (mendeli vagy monogénes tulajdonságoknak) nevezzük. A tulajdonság megmutatkozik vagy nem (igen vagy nem jellegű). A keresztezések során a tulajdonságok jól elkülönülnek és a mendeli törvények szerint szétválnak. Lásd mendeli genetika és mendeli öröklés törvényei.

**Mutáció:** A mutáció az örökléstanban általában az örökletes anyag maradandó és gyakran következményekkel is járó megváltozását jelenti. A mutációk két jelentősebb csoportja a DNS molekulában a génekben keletkezett mutáció (*génmutáció*) és a genomban keletkezett különféle rendellenességek (genom mutációk; számbeli és strukturális *kromoszóma-rendellenességek*). Egyes génanyagban keletkezett mutációkat a DNS molekula saját helyreállító mechanizmusai kijavíthatják.

## N – O

**NGS (next generation sequencing):** Az új generációs szekvenálás során a legújabb módszereket és eljárásokat alkalmazzák a DNS molekula bázis (nukleotid) sorrendjének a meghatározására. Az NGS magába foglalja a teljes genom szekvenálását, az SNP-k meghatározását, az RNS szekvenálását, a teljes transzkriptom analízisét (WTA), a mikroRNS azonosítást, a digitális gén expressziós profilt, de különféle metagenomikai és populációgenetikai vizsgálatokat is. Lásd még DNS szekvenálás.

**Oligogénia:** Oligogénes öröklődésnél az adott tulajdonságot néhány nagyhatású, mendeli öröklésmentet (domináns, recesszív, intermedier) mutató gén határozza meg. A végleges fenotípus kialakításában, azonos génhelyen lévő allélek között fellépő (*intralokális*) és eltérő génhelyek alléljai közötti (*interlokális, episztatikus*) kölcsönhatások egyaránt részt vesznek. Ilyen pl. a kültakaró színöröklése, amelyet a legtöbb háziállatban oligogénes öröklődés jellemez.

# Ö

**Örökölhetőség** (vagy öröklődhetőség, heritabilitás,  $h^2$ ): A környezet által is befolyásolt kvantitatív tulajdonságok zöménél nem ismertek a tulajdonságot döntően befolyásoló génhelyek (QTL-ek), ezért az öröklődésüket az *öröklődhetőségi* érték számításával valószínűsítjük. A fenotípusos változatosság alapján a  $h^2$  azt is kifejezi, hogy a tulajdonságban megmutatkozó *fenotípusos varianciának mekkora hányada öröklődik* vagy adható át a következő nemzedéknek. Az örökölhetőség a sokgénese tulajdonságok állomány szinten megnyilvánuló fenotípusos változatosságának az a része, amely az átöröklésnek tulajdonítható (örökölhetőség = fenotípus/genotípus). A variancia matematikailag a szórás négyzete, ez a magyarázata annak, hogy a  $h$  érték (a genetikai érték és a fenotípus közötti korreláció) négyzetével ( $h^2$ , heritabilitás) számolunk:

$$h^2 = \frac{\text{genetikai variancia}}{\text{fenotípusos variancia}}$$

A gyakorlatban az örökölhetőség kiszámítása vagy becslése a felmenő és az oldalági rokonok és utódok hasonlóságának (azonosságainak és eltéréseinek) vizsgálata alapján lehetséges. A  $h^2$  érték becslésére a gyakorlatban általában két módszer használatos:

Ad 1. A teljes- és a féltestvérek közötti variancia összehasonlítása a populáció teljes varianciájával (variancia analízis).

Ad 2. Az utódok és a szülők közötti regresszió kiszámítása. Erre akkor kerülhet sor, ha a szülőket és az utódokat azonos körülmények között tartják.

A környezeti hatások mértékének meghatározására ideális a genotípusosan teljesen azonos, de eltérő környezetben tartott *egyipetéjű ikrek vagy embrionális sejtklónok* fenotípusos összehasonlítása. Ezek fenotípusában található minden eltérés a környezeti hatásoknak tulajdonítható. Az állattenyésztésben ilyen becslés csak az egyipetéjű többes ikreknek számító, genetikailag identikus egyedek, embrionális sejtekből embriófelezéssel vagy sejtmag átültetéssel származó klónok esetében végezhető. Az öröklődhetőség számszerűsítése egyrészt 0-tól 1-ig, ill. 0-tól 100%-ig terjedően történik (**2. táblázat**). Mivel a tulajdonságok fenotípusos változatosságának kialakításában a környezet is részt vesz, ezért az örökölhetőségi érték ennek függvényében változik. Minél kisebb a környezet fenotípus kialakításában játszott szerepe, annál nagyobb a tulajdonság örökölhetősége. Ha a környezet szerepe nulla, akkor az örökölhetőség 100%-os ill. 1, ami gyakorlatilag megfelel a mendeli nagyhatású gének öröklődésének.

Rendellenesség	Öröklődhetőség ( $h^2$ )	Megjegyzés
Csípőizületi dysplasia	0,2-0,3 (0,4)	Közepes öröklődés, gyakori bántalom!
Könyökizületi dysplasia	0,4-0,6	Gyakori, jól öröklődik!
Cryptorchismus	0,5-0,6	Gyakori, jól öröklődik!
Hernia inguinalis et scrotalis	0,4-0,5	Gyakori, jól öröklődik!
Intervertebralis discus hernia et calcificatio	0,2-0,3	Egyes kutyafajtákban az ún. tacsóbénulás nem ritka

**2. táblázat** – A kutya fontosabb poligénese rendellenességeinek örökölhetőségi értékei.

**Öröklésmód:** A háttér génnek tekintetében a tulajdonságok két nagy csoportja a mendeli (monogénes, minőségi) és a populációgenetikai mennyiségi (poligénes, mérhető) tulajdonságok különböztethetők meg, ezek öröklésmódja eltérő. A nagyhatású (monogénes, mendeli) gének öröklésmódja mind intralokálisan (ugyanazon génhelyen), mind interlokálisan (eltérő génhelyen, episztatikusan) létrejövő gén/allél kölcsönhatásnál lehet *domináns*, vagy *recesszív* (heterodinám), illetve *intermedier* (szemidomináns, nem teljesen domináns, homodinám). Meg kell különböztetni még a *kodomináns* öröklődést, amelynél mindkét allél teljes mértékben kifejeződik (pl. vércsoportoknál). A több kisebb hatású gén együttes hatására megvalósuló, poligénes tulajdonság öröklődése csak populációs szinten, statisztikai módszerekkel, az öröklődhetőségi érték számításával valószínűsíthető. Lásd még mendeli genetika, mendeli öröklés törvényei és öröklődhetőség.

**Öröklődhetőség:** Lásd örökölhetőség.

## P

**Palacknyakhatás:** A populáció génállományának és genetikai változatosságának beszűkülése, génvesztés az állatállomány génösszetételében. A genetikai változatosság nagymértékű lecsökkenése egyes génműködések teljes kiesését is jelentheti az állományokban. Lásd még génsodródás és alapító hatás.

**Pánmiktikus populáció:** Lásd ideális populáció.

**Paratípus:** Csak tisztán a környezet által okozott fenotípusos hányadot jelenti.

**PCR (polymerase chain reaction):** A DNS főlzaporítás módszere polimeráz láncreakcióval. A DNS kivonása különféle szövetekből, sejtekből (vér, hámsejtek, szőrtüsző-gyökérsejtek) történik előírt protokoll és kereskedelmi tesztekben leírt eljárások szerint. A PCR-rel (*Kary Mullis, Nobel-díj, 1985*) az egyes DNS-szakaszok főlzaporíthatók és gélelektroforézissel kimutathatók. A főlzaporítás kulcsenzime a termotabil Taq-polimeráz (*Thermus aquaticus* hőstabil baktériumból), amely a primerekkel „kijelölt” DNS-szakaszból, több ciklusban, exponenciális méretekben nagyszámú és vizsgálható mennyiségű másolatot készít.

**Pleiotrópia:** Ugyanazon gén más jelleg kialakulására is hatással van, mellékhatással rendelkezik, a pleiotrópia értelmezhető *géndózis hatásként* is, egyes domináns gének homozigóta állapotban letálisak (pl. szőrtelen kutya génmutációi). A pleiotrópia háttérében általában valamilyen *génkapcsoltság* áll fenn, letalítás esetében a domináns „vitális” és a recesszív „letális” gének között. A kapcsoltság miatt a domináns génre homozigóta egyedekben a domináns génhez kapcsolt recesszív letális allél is homozigóta állapotba kerül.

**Poliallélia:** Lásd allélsorozat.

**Poligénia:** A mennyiségi (kvantitatív) tulajdonsáért több kisebb hatású gén együttes hatása felelős, a legtöbb termelési tulajdonság ilyen, de ilyen a kutya csípőízületi és könyökízületi diszpláziája is. A poligénes (kvantitatív) öröklődés és tulajdonságok vizsgálata a populációgenetika körébe tartozik, a főbb jellemzői: A tulajdonság nagy változatoságot mutat, környezethatások befolyásolják és öröklődésük csak a populációgenetika statisztikai módszereivel (heritabilitás, öröklődhetőség,  $h^2$  érték számításával) vizsgálható. Populációs szinten átmeneteket, közbülső formákat képező folyamatos, normális eloszlás (kontinuitás) jellemzi. Mennyiségi jellegű (kvantitatív), mérhető tulajdonság. Sok kishatású (minor) gén együttes hatása valósítja meg. Lásd még populációgenetika és öröklődhetőség.

**Pontmutáció:** Lásd génmutáció és SNP.

**Populációgenetika:** A populációgenetika a tulajdonságok két csoportjával, a minőségi (mendeli, monogénes, kvalitatív) és a mennyiségi (poligénes, kvantitatív) jellegűekkel populációs szinten foglalkozik. A minőségi tulajdonságok populációs szintű változásait, az egyes *allélek*, *genotípusok* és *fenotípusok gyakoriságát* a *Hardy-Weinberg szabály* foglalja össze. A mennyiségi tulajdonságoknál a poligénes átöröklítésben szerepet játszó sokgénés háttér és az allélek szétválása az egyes egyedekben nem követhető nyomon. Ezért a populációk genetikai jellemzésére, a mennyiségi tulajdonság átöröklődésének valószínűségére és a fenotípusból a genotípusra való következtetés lehetőségére statisztikai módszereket dolgoztak ki. A legfontosabb statisztikai *populációgenetikai jellemzők* a *tenyésztérték*, a *genotípus*, a mennyiségi tulajdonság állomány szintű normáleloszlását jellemző *Gauss-féle görbe*, a *fenotípusos és a genotípusos variancia* ( $s^2$ ) és az *átlag* ( $x$ ), továbbá a tulajdonság *örökölhetősége* ( $h^2$  érték) és *ismételhetősége* ( $R$ ), fenotípusos és genotípusos *korrelációi* ( $r_p$ ,  $r_g$ ). A fogalmak a poligénes öröklődésű bántalmaknál (diszpláziák, köldök és lágyéksérvesség) a gyakorlatban is alkalmazhatók.

**Proteom, proteomika:** A génműködés eredményességére vonatkozó fogalmak, a fehérjék kifejeződésének (a géntermékek termelődésének) mennyiségi, minőségi és funkcionális mintázatát, ill. annak vizsgálatát jelenti az adott szövetben, lehetőleg egzakt módon meghatározható feltételek mellett.

**Pszudogén:** Lásd álgén.

## Q – R

**QTL (quantitative trait loci):** Mennyiségi tulajdonságok génhelyei, gén alapú vagy más genetikai markerei (mikroszatellita alléljai), amelyekkel a sokgénés kóros tulajdonságok (pl. csípőízületi diszplázia) is jellemezhetők. A génekhez kapcsoltág révén a mikroszatelliták is genetikai markereknek tekinthetők. A DNS-markerek (elsősorban a mikroszatelliták) egy része, szoros *kapcsoltág* révén, fontos tulajdonságokat meghatározó *génhelyek* (QTL) közvetett meghatározására és azonosítására alkalmasak. A QTL-ek közvetlenül, génként is kimutathatók, térképezésüket megnehezíti, hogy ugyanazon

gén változatai (SNP-i) vagy kapcsolt gének (haplocsoportok) tagjai is lehetnek, és hatásukat más génhelyek és környezeti tényezők is lényegesen befolyásolhatják. Ilyen gének feltárása történik a familiáris jellegű betegségek komplex szegregációs és teljes genom analízise folyamán is. Az érintett családok genotípus-vizsgálata és teljes genom szekvenálása és bioinformatikai analízise mindinkább feltár olyan DNS markereket (ún. betegség-hajlam-markereket, QTL-eket, géneket, mutációkat, haplotípusokat), amelyek a betegség-fenotípussal kapcsoltsági elemzések révén vagy akár közvetlenül is összefüggésbe hozhatók. Ezek a markerek közelebb visznek azokhoz a génekhez, amelyek nagyon fontos szerepet töltenek be a betegség iránti hajlam meghatározásában. A hajlamossághoz kapcsolódó DNS-markerek és hajlamgének (kapcsolt gének, haplotípusok) ismerete nagymértékben hozzájárulhat a megelőzési programok kidolgozásához és eredményességéhez.

**Rekombináns géntechnológia:** Transzgenikus (GMO) szervezetekkel előállított transzgen-termékek (fehérjék, gyógyszerek, hormonok, ellenanyagok), amelyeket a biológiai terápiában egyre kiterjedtebben alkalmaznak. Lásd még transzgenézis és GMO.

**RNS-chip:** Lásd DNS-chip.

## S – Sz

**SNP (single nucleotide polymorphism, pontmutáció):** Egyetlen nukleotid megváltozása okozta DNS polimorfizmus, ami genomszerte gyakran előfordul. Az SNP-k a genomban igen gyakoriak, előfordulhatnak génekben vagy inaktív részekben is, általában 1000 bp-onként 1 SNP található. Legtöbb SNP a nem kódoló szekvenciákban található, és nincs semmiféle különösebb fenotípusos következménye. Az SNP-k kisebb hányada a génekben, exonokban, intronokban, vagy gének közelében (promoter régió, enhancer) található és mélyreható következményekkel jár a génexpresszióra és a géntermék (fehérjemolekula) működésére nézve. Az SNP-k szolgáltatják a molekuláris alapot a funkcionális genetikai varianciára, a génpolimorfizmusra és a mutáns génműködésekre. Lásd még génmutáció és pontmutáció.

**STR (short tandem repeat):** Lásd genetikai marker és mikroszatellita.

**Strukturális kromoszóma-rendellenességek:** nagyobb DNS-szakaszok áthelyeződése a kromoszómák között (*transzlokáció*), kromoszómaregionok megkétszereződése (*duplikáció*), megfordulása (*inverzió*) és letörése (*deléció*).

**STS (sequence tagged site):** Olyan 200-500 bp hosszúságú DNS-szakaszok, amelyek csak egyszer fordulnak elő a genomban, egy adott és ismert helyen. Ezen sajátosságukból adódóan a fizikai géntérképek felépítésénél nélkülözhetetlenek, a genom adott helyét jól jellemzik, polimorfizmusuk nem szükségszerű és nem is jellemző.

**Számbeli kromoszóma-rendellenességek:** Euploidia: *di-, tri-, tetra-, poliploidia*. Aneuploidia: *trisómia*, pl. Down-kór (plusz humán 21. autoszóma), *Klinefelter-szindróma* (XXY, plusz ivari kromoszóma). Monoszómia: pl. *Turner-szindróma* (XO, hiányzó ivari kromoszóma). *Fisszió:* metacentrikus kromoszómák szétválása. *Fúzió:* akrocentrikus kromoszómák egyesülése. Azonos genomméret mellett, evolúciós fúziót mutat a csimpánz  $2n$  kromoszómaszáma (48) és az emberé (46).

**Szuperdominancia (overdominancia):** A heterozigóták fölényét és előnyét jelenti az adott tulajdonság tekintetében domináns–recesszív öröklésmenetben. Ilyenkor dózishatás vagy a domináns gén nem kívánatos mellékhatása (pleiotrópia) miatt a homozigóta domináns egyedekben nem mutatkozik a gén által meghatározott kívánatos jelleg.

## T

**Teljes genom szekvenálás (WGS, whole genome sequencing):** A magi és a mitochondriális DNS teljes bázis (nukleotid) sorrendjének a meghatározása bonyolult molekuláris technikákkal. Ilyen vizsgálatra kerülhet sor egyes mutációk (SNP-k) beazonosítása, nyomon követése és genomon belüli helyének megállapítása céljából. Ebben az esetben a betegséget egy adott SNP-alléllal hozzák összefüggésbe, és megállapítják az adott SNP-allél és a betegség közötti kapcsolat erősségének valószínűségi szintjét. A vizsgálatot teljes genom asszociációs vizsgálatnak is nevezzük (GWAS, genome-wide association study). A teljes genom szekvenálás alkalmazása terjed a klinikai gyakorlatban is, bár a WGS eredménye nem minden esetben áll egyértelműen összefüggésben az örökletes betegségek génjeivel, mutációival. Egyes esetekben azonban a klinikai szempontból jelentős gén/allél változatok WGS-sel azonosíthatók, és figyelmeztetnek a korai megelőző vagy gyógykezelési beavatkozás szükségességére.

**Transzgenézis (GMO, genetikailag módosított organizmus):** A genetika egyik újabb irányzata, amely olyan *rekombináns DNS és géntechnológia*, ami az öröklődési folyamatok célzott befolyásolását jelenti. Izolált gének fajon belüli vagy fajokon átnyúló módosítása, kiütése, átvitele, új genomba integrálása és azon belüli kifejeződésének vizsgálata. A génátvitellel az állati szervezetbe céltudatosan juttathatók be, üthetők ki, vagy cserélhetők ki gének. A gén átvitelével és másik genomba integrálásával transzgenikus és genetikailag módosított (GMO) szervezetek állíthatók elő. A GMO általában azonos vagy más fajú gének (transzgenek) átvitelét jelenti más fajokba, de az indukált mutagenézis és a genomszerkesztés is ide sorolható. A transzgenézis fogalomkörbe tartozik a különböző fehérjetermelést, gyógyszer és modellállat előállítását célzó, módosított génállományú GMO szervezetek létrehozása is. Tejtermelő emlős szervezetbe, az emlőmirigy-komplexumba (gyakran zigóta vagy embrió stádiumban) bejuttatott, vagy kicserélt gének, eredményes esetben expresszálnak. A GMO állatok tejjükkel, nagy hatékonysággal, fontos gyógyszereket (fehérjéket, polipeptideket, hormonokat pl. inzulint, véralvadási faktorokat) termelnek. Az így előállított gyógyszereket *rekombináns* termékeknek, a gyógykezelési alkalmazásukat *biológiai terápiának* nevezzük. Ezzel a rekombináns géntechnológiával állítanak elő daganatellenes és gyulladáellenes ellenanyagokat is. Lásd még GMO, indukált mutagenézis, CRISPR és genomszerkesztés.

**Transzgénikus technológia (TT):** Lásd transzgenézis.

**Transzkripció:** Lásd génátírás.

**Transzkripciós faktor:** A génátírást szabályozó vagy módosító fehérjemolekulák, amelyek a génextpresszió időpontjáért, mértékéért és egyes epigenetikai hatásokért is felelősek. A gének által kódolt transzkripciós faktorok a DNS molekula géneihez kötődve elősegítik, stimulálják vagy gátolják egy-egy gén kifejeződését. Hatásukat önállóan, vagy más fehérjékkel együttműködve, közvetetten fejtik ki. Gyakran a kromoszómákhoz kapcsolódó hiszton-fehérjéken keresztül, acetilálással és deacetilálással csökkentik (csendesítik) vagy erősítik a génextpressziót. A transzkripciós faktorok géneinek mutációi is vezethetnek megbetegedésekhez, de bizonyos betegségekben gyógyszerek célmolekuláiként is használhatók. A gének működésének szabályozásával a transzkripciós faktorok a sejt, illetve a szervezet szinte minden folyamatának alapvető résztvevői. Nem csak a szervezet belső jelátviteli mechanizmusaiiban vesznek részt, hanem a környezeti hatásokra adott válaszokban is, így válnak az epigenetikai hatások fontos résztvevőivé.

**Transzkriptom, transzkriptomika:** A génekben kódolt információ átíródását jellemző fogalmak, adott időpontban és állapotban az aktuális, érett mRNS mennyiségi, minőségi profilját, ill. ennek vizsgálatát jelenti a szövetekben és a sejtekben.

**Transzláció:** Lásd génfordítás.

**Triplettkód:** Lásd genetikai kód (kodon).

---

## U – W

**Új generációs szekvenálás:** Lásd NGS (Next Generation Sequencing).

**Vezérlőgén (homeózis vagy homeobox gén és fehérjék):** Ezek a gének és termékeik többnyire az egyedfejlődés korai szakaszában, az embrionális fejlődés (ontogenezis és organogenezis) során fejeződnek ki és a testszervek és a szervek fejlődésében és kialakulásban közreműködő géncsoportok tér- és időbeli működését szervezik és irányítják. Ezért is nevezzük ezeket szervező, irányító vagy ún. karmester-géneknek.

**WGS (whole genome sequencing):** Lásd teljes genom szekvenálás.

---

## X

**X-hez kötött öröklés:** Az ivari kromoszómákhoz (emlősökben X-hez, madarakban Z-hez) kötött öröklésnél csak korlátozott mértékben igazak a mendeli szabályok. Elsősorban a reciprocitás szabálya válik kérdésessé és nem mindegy, hogy melyik szülői ivar

hordozza tisztán, homozigóta formában a domináns vagy a recesszív alléleket. Ettől függően az F1-es nemzedék mutathat uniformitást, de lehet ivar szerint eltérő fenotípusú is. Az X-hez kötött öröklésnél a hímek hemizigóta genotípusúak lesznek, a recesszív gén egyetlen kópiájával rendelkeznek csak és rajtuk a recesszív génmutációk is kifejeződnek, és a hímek megbetegednek. Domináns mutációknál a hemizigóta hímek súlyosabban, a heterozigóta nőivarúak, a testi sejtekben végbemenő apai és anyai X-kromoszómák 50-50%-os X-inaktivációja miatt, kevésbé súlyos mértékben betegszenek meg.

Lásd még hemizigóta és X-inaktiváció.

**X-inaktiváció (géndózis kompenzáció):** Az X-inaktiváció emlősökben az X-kromoszómához kötött öröklődés szempontjából fontos. A nőtények ivari kromoszómái (XX) együttesen nagyobb méretűek és elméletileg több információt hordoznak, mint a hímeké (XY). Az emlős nőivarú egyedek sejtjeiben, ezért a plusz géndózis kompenzálásaként, az apai és anyai eredetű X-kromoszómák felerészben (50–50%-ban) a fejlődés korai szakaszában véletlenszerűen inaktiválódnak (*géndózis kompenzáció*). A méhlepényes emlős nőtényekben a testi sejtek egyik felében az anyai, a másik felében az apai X-kromoszóma aktiválódik, két eltérő sejtvonala, mozaikosság alakul ki (*funkcionális mozaik*). Ennek az X-hez kötött gének és mutációk esetében van jelentősége, mivel az inaktivált X-kromoszómán lévő domináns génhatások felerészben nem fejeződnek ki, ezáltal a domináns gén által elnyomott recesszív allélek viszont megmutatkozhatnak. Ennek fenotípusos bizonyítékát a nőtény macskák teknőc színe mutatja, ahol a domináns X-hez kötött vörös és az általa elnyomott minden más sötét (fekete, cirmos, barna, kék stb.) szín együttesen jelenik meg (bikolor macskák). Kutyaiban hasonló jelenséget csak X-hez kötötten és dominánsan öröklődő betegségek esetében ismerünk. Az X-hez kötött betegségek jellemzője, hogy a recesszív génmutációk hemizigóta genotípussal manifesztálódnak a hímekben. Gyakoribb X-kromoszómához kötött kutya betegség a hemofília A (VIII) és B (IX), ahol a recesszív hemizigóta hímek ( $X^hY$ ) a betegek. A recesszív mutáció azért expresszálódhat, mert az X-kromoszómának nincs megfelelő homológ szakasza az Y-kromoszómán. Kutyaiban további X-kromoszómához kötött genetikai betegségek is ismertek, ilyenek a glomerulonephritis, a reszketőkór (tremor), a *Duchenne*-féle izomdystrophia (DMD) és a kombinált immunelégtelenség (severe combined immunodeficiency, SCID), de kivételesen a PRA-nak (progresszív retina atrófiának) is ismert X-hez kötött változata. Az X-hez kötött betegségeknél mind a recesszív, mind a domináns mutációnál a hemizigóta hím megbetegszik, általában súlyos mértékben. A heterozigóta nőtények viszont a recesszív mutáció esetében csak egészséges hordozók, míg a domináns génmutációnál, a géndózis-kompenzáció (50%-os X-inaktiválódás) miatt, csak enyhébb mértékben betegszenek meg, mint a hemizigóta hímek. Az elhalálózással járó X-hez kötött génmutációkat antimaszkulin letális génmutációknak is nevezzük, mivel a letalitás csak a hím hemizigótákat érinti.



# 2.

## A KUTYA ÖRÖKLŐDŐ BETEGSÉGEINEK KLINIKAI GENETIKAI ALAPJAI

---

A genetikai hátterű betegségek, különösen a beltenyésztett kutyaállományokban, egyre inkább előtérbe kerülnek. A háziállatok közül, ebből a szempontból, a kutya a legfontosabb faj, mivel a kutyafajtákban, beltenyésztettségük és szelekciós hiányosságai miatt, a rendellenességek és a mutáns gének viszonylagosan nagy gyakorisággal fordulhatnak elő. Ennek egyik fő oka, hogy a küllemileg szinte kifogástalan, fajtagyőztes, számtalan kiállítási díjat nyert, de rejtett mutációkat hordozó hímek a párosítások során előnyös helyzetbe kerülnek és populációs szinten aránytalanul nagyszámú utódjuk jön világra. A recesszív mutációt hordozó heterozigóta hímek leszármazottainak 50%-a valószínűleg hordozza a terheltség génjét, ami nagymértékben hozzájárul a mutáns allél gyakoriságának megnövekedéséhez az adott fajpopulációban, vagy vérvonalban. Ezt a jelenséget *favorizált tenyészhím szindrómának* is nevezzük. A genetikai terheltségek kutyában kimutatható viszonylagosan nagyobb gyakorisága miatt, számos genetikai hátterű kutyabetegség (PRA, süketség, anyagcsere-betegség stb.) humán genetikai kutatások számára modellként is szolgál.

**A genetikai betegségek öröklésmódjai:** Általában egygénés (monogénés) és sokgénés (oligogénés, poligénés, komplex) öröklésmódokat különböztetünk meg.

A genetikai hátterű betegségek és rendellenességek legnagyobb részét a mendeli *monogénés*, többnyire *autoszomális recesszív* (AR) öröklés jellemzi, de ismert az *autoszomális domináns*, a *kodomináns*, a *szemidomináns* (vesebetegségek, merle szín) és az *X-kromoszómához kötött* (X-linked, XL) öröklésmód is. X-hez kötötten öröklődik pl. a haemophilia, a tremor, a nephritis, a DMD (Duchenne muszkuláris disztrófia). Monogénés öröklésmódnak számít a *mitokondriális* öröklés is, amelyet egyszülős anyai öröklésnek is nevezünk (**3. táblázat**).

Az oligogénés, de főleg a poligénés öröklődésű rendellenességek, pl. a csípőízületi diszplázia kialakulásában a genotípusos háttér, a *hajlam* mellett, a *környezethatások*, a környezeti terhelés függvényében változó *klinikai manifesztációs küszöb* is nagyon fontos szerepet játszik. Ezért tekinthetők a sokgénés bántalmak *komplex öröklődésű* betegségeknek is. A komplex öröklődés szerint egyetlen gén sem elégséges önmagában a „beteg”-„nem beteg” státusz eldöntéséhez. A megbetegedés kialakulásában a poligénés hátterű hajlam, mint jelleg (kóros tulajdonság), a környezethatások (elsősorban a táplálás), és a génexpressziós változások együttesen játszanak fontos szerepet. A genetikai hajlam hátterében és a betegség kialakulásában valójában több, recesszív gén/allél változat homozigóta vagy heterozigóta állapotának van jelentősége.

## 2.1. A génexpresszió és a klinikai manifesztáció jellegzetességei

A gyakorlatban a legfontosabb eldöntendő kérdés, hogy az adott bántalom valóban öröklődik-e. A molekulárisan feltárt és ismert genetikai betegségek esetében ez nem jelent gondot. Az ismeretlen, és újonnan tapasztalt bántalmaknál nagyon sokszor nem áll rendelkezésre elégséges adat. Egyes esetekben kiderülhetnek ráutaló körülmények, ilyen pl. az adott rendellenesség családon, vérvonalon és fajtán belüli gyakoribb előfordulása vagy akár halmozódása. A genetikai rendellenességeket gyakran azonosítják a *veleszületett* betegségekkel, jóllehet számos veleszületett bántalom nem öröklődő jellegű és az öröklődőek sem minden esetben veleszületettek, mivel közülük számos csak a megszületés után növendékkorban vagy még később, akár idősebb korban mutatkozik meg (DM, degeneratív mielopátia; PRA, progresszív retina atrófia). A veleszületett rendellenességek nagy általánosságban olyan strukturális, szervi és funkcionális elváltozások és rendellenességek, amelyekkel az utódok megszületnek, és okaik környezeti vagy genetikai hatásokban keresendők. Például a szájpaddláshasadék egyaránt kialakulhat méhen belüli embrionális fejlődési zavar, gyógyszerhatás és örökletesség következtében is. A veleszületett rendellenességek (anomáliák) tehát nem feltétlen genetikai természetűek. Általában igaz, hogy a genetikai betegségek nem korrigálhatók, a környezeti okokra visszavezethetők viszont, az okok (hiánybetegségek, vegyszerek, gyógyszerek, kemikáliák, más mutagén anyagok hatásának) megszüntetésével megelőzhetők.

Öröklésmód	Jellemző
Autoszomális domináns (AD)	A rendellenesség (a betegség) kialakulásához az adott génhelyen lévő gén egyetlen (mutáns domináns) kópiája elégséges, amelyet az érintett egyed vagy az egyik szülőtől örökölt, vagy az spontán mutációként keletkezett. A genotípus általában heterozigóta, de lehet homozigóta is, ami rendszerint, dózishatás következtében, súlyosabb következményekkel (pl. letalitással) jár.
Autoszomális recesszív (AR)	A rendellenesség (a betegség) kialakulásához az adott génhelyen lévő gén mindkét (recesszív, mutáns) kópiája szükséges. Csak a homozigóta genotípus mutatja a rendellenességet. A heterozigóta genotípus egészséges és csak rejtetten hordozza a mutáns allélt.
X-hez kötött domináns (XD)	A rendellenesség (a betegség) kialakulásához az X-kromoszómán lévő gén egyetlen (mutáns domináns) kópiája elégséges. A domináns mutáció mind a heterozigóta nőstényekben ( $X^pX^d$ ), mind a hemizigóta $X^pY$ hímekben megbetegedést okoz, amely a nőstényekben, a géndózis-kompenzáció jelensége és az 50%-os X-inaktiválódás miatt, kevésbé súlyos mértékben mutatkozik meg. A hímek a betegség súlyosabb jellemzőit mutatják, de azt, ha megérik a nemzőképes életkort, csak nőstény utódaikra örökíthetik át. A nőstények viszont mindkét ivarú utódaikra átörökíthetik a betegséget.
X-hez kötött recesszív (Xr)	A rendellenesség (a betegség) kialakulásához nőstényekben az X-kromoszómán lévő gén mindkét (recesszív, mutáns) kópiája szükséges ( $X^rX^r$ ), hímekben viszont, mivel csak egyetlen X-kromoszómájuk van, a recesszív mutáció önmagában is megbetegedést okoz ( $X^rY$ , hemizigóta jelleg és genotípus). A heterozigóta nőstények egészségesek, azonban a recesszív mutáció hordozói, és a betegséget csak hím (hemizigóta) utódaiknak adhatják tovább, nőstény utódaik 50-50%-ban hordozók és egészségesek lesznek. A hemizigóta hímek, a recesszív öröklésmenet ellenére, megbetegszenek, de a mutációt csak nőstény utódaiknak adhatják tovább.
Y-hoz kötött	Ritkán ilyen rendellenesség is előfordulhat, ebben az esetben csak az apáról fura történő átörökítés lehetséges.

Öröklésmód	Jellemző
Kodomináns, szemidomináns, nem teljesen domináns, intermedier	Az adott génhelyen lévő mindkét allél kifejeződik, azonban hatásuk lehet valamelyest eltérő. A kodomináns öröklésnél a termelődött fehérjék (enzimek) kismértékben eltérnek, de azonos/hasonló funkciót fejtenek ki (izoenzimek), vércsoportoknál különböznek és mindkét vércsoport-allél teljes mértékben kifejeződik (kodomináns).
Mitokondriális, anyai, maternális	A mitokondriumok DNS-ében (mtDNS-ben) lévő géneket csak az anya viheti át az utódokra, ezért ezt az öröklésmódot egyszülős anyai (maternális) öröklésnek is nevezzük. A rendellenesség bármelyik utódnemzedékben mindkét ivarban megmutatkozhat. Az átöröklésben az apa nem vesz részt.

3. táblázat – A betegségek monogénes (mendeli) öröklésmódjai és jellemzői.

Számos öröklődő rendellenesség (cataracta, epilepsia, csípőízületi dysplasia, anyagcsere-betegség) nem veleszületett, a megszületéskor még fel sem ismerhető, és csak az élet későbbi szakaszában mutatkozik meg egyértelműen. Emiatt még az is előfordulhat, hogy az ivarérett homozigóta vagy hemizigóta beteg egyednek utódai szülehetnek. Erre jó példa a bedlington terrier kutyák molekuláris szinten is jól feltárt rézmérgezése (rézfelhalmozódás a májban), amely klinikailag viszonylag csak későn, 2–5 éves korban alakul ki, amikor a beteg, homozigóta kutyának már számos utóda születhetett. De ilyen betegség a vérzékenység, a degeneratív mielopátia és a PRA egyes esetei is, ahol a homozigóta egyedek elérhetik az ivarérett kort és utódokat hozhatnak világra.

A rendellenesség genetikai természetére utaló figyelmeztető jel, ha ugyanaz az anomália egymással rokonságban lévő egyedek utódai között időnként előfordul, vagy ugyanazon szülőpár egymást követő almaiban ugyanazon vagy hasonló rendellenesség ismételtelen megfigyelhető. Ezért nevezhetők az örökletes bántalmak általában „*familiáris*” jellegűeknek is. A familiáris megjelölés sem fedi egyértelműen az örökletesség fogalmát. Rokon állatokat (pl. szülőket és utódaikat) gyakran tartanak azonos tartási és takarmányozási környezetben, ahol feltételezhető, hogy valamennyi egyed ugyanazon környezeti hatásoknak (táplálás, vitamin- és ásványianyag-hiány, toxikus anyagok, gyógyszeres kezelések, mutagén és teratogén hatások stb.) van kitéve. A környezetből így több vemhes anyaállat is felveheti ugyanazokat a teratogén (mutagén, embriótoxikus) anyagokat, amelyek az adott anomália almon belüli jelentkezését és egyben látszólagos familiáris jellegű halmozódását okozhatja. A familiáris jelző inkább csak arra utal, hogy az adott bántalom a családon belül gyakrabban fordul elő. Csak az örökletesség meggyőző bizonyítása után tekinthető a családi jelleggel rendszeresen fellépő anomália genetikai természetűnek is. Mindenesetre egy adott rendellenesség familiáris halmozódása fontos jelzés és viszonylag nagy valószínűséggel utalhat az örökletes háttér fennállására.

A genetikai (mutációs) alapon jelentkező betegségeket, rendellenességeket *ritka betegségeknek* is nevezik. A tenyészetek rejtve és perspektivikusan, lehetőségként hordozzák a betegségeket, és miután legtöbbjük recesszíven öröklődik, azok csak időnként, az adott mutációra heterozigóta egyedek párosításakor, viszonylag kis (25%-os) valószínűséggel mutatkoznak meg, jelezve az adott tenyészállatok vagy vérvonal terheltségét. Általában igaz, hogy csak nagyon kevés anomália mutat állomány szinten nagyobb gényakorlátot. Ha ez mégis előfordulna, az többnyire valamilyen különleges okra utal. Így pl. a tenyészet már túlzott mértékben „szennyeződhetett” az adott betegség génmutációjával. Az ilyen állományban sok a heterozigóta (hordozó, de egészséges) egyed, a heterozigóták utódjaik 50%-ának adják tovább a terheltséget. Ugyanez a helyzet a poligénes öröklésű bántalmaknál (csípőízületi diszplázia) és a változó, nem teljes penetranciát mutató domináns mutációknál. A káros gének és allélek nagyarányú jelenlé-

te nem azonnal nyilvánul meg az állományban. Egy bizonyos génmutáns halmozódás után azonban az adott bántalom már nagyobb valószínűséggel és gyakorisággal jelentkezik, és nem számít többé ritkának.

Az öröklődő rendellenességek állattenyésztési szempontból alapvetően két fő csoportra oszthatók, ezek a *véletlen (spontán mutációs)* és a *szelekciós anomáliák*. A véletlen rendellenességek olyan betegségek és hibák, amelyek spontán csírasejtmutáció következményei. A szelekciós rendellenességek a szervek, szervrendszerek működésében és felépítésében mutatkozó olyan hibák, amelyeket a szelektív tenyésztés során valamilyen okból előnyben részesítenek. Ezek gyakran egyúttal olyan küllemi tulajdonságok is, amelyek egyes fajtáknál kívánatosak, sőt a fajta jellegéhez tartoznak, más fajtáknál viszont súlyos hibának minősülnek. Ilyen pl. a szabályos törpenövés több törpe, vagy mini kutyafajtánál (yorkshire terrier, toy és törpe uszár, törpe schnauzer), a kondrodiszpláziás szabálytalan törpe alkat a tacsó és a basset hound kutyafajtáknál, a farkatlanság a bobtail és a szőrtelenség a kopasz kutyáknál, vagy a bulldogfej (brachycephalia, mopszfej) számos kutyafajtában. Az ilyen rendellenességek megjelenése és rögzítése a kutyatenyésztésben tudatos szelekcióval történik.

A kedvencállatokon végzett különféle *korrekciós műtétek* is (csípőízületi diszplázia, entropium, ektropium, rejtett-heréjűség stb.) fenntarthatnak bántalmakat. Különösen igaz ez, ha az állattartó, a tanács ellenére, a kozmetikai műtéten átesett egyedtenyésztésben tartja. A genetikai felügyelet nélküli *szelekció* (pl. nem megfelelő tenyészhímek kiválasztása és alkalmazása) és a szoros *beltenyésztés* a káros gének fennmaradását, sőt gyakoriságának növekedését eredményezheti az állományokban. Mivel túlnyomó részük recesszíven öröklődik, hosszú távú fennmaradásuk szinte garantált.

A *heterogénia (genetikai heterogenitás)* jelensége összetett és szerteágazóvá teszi az egyes betegcsoportokat, ilyen pl. a bőrgyengeség és a PRA számos változata több kutyafajtában. A heterogénia azt jelenti, hogy egy génhelyen különböző mutációk (azonos génhelyű, allélikus heterogénia, pl. kutyák izomdystrophiája, DMD) vagy különböző génhelyek mutációi (eltérő génhelyű heterogénia, pl. alopecia és bőrgyengeség kutyában, ugyanazon betegség domináns és recesszív öröklődésű változatai), azonos vagy nagyon hasonló fenotípust (elváltozásokat és klinikumot) idéznek elő.

A genetikai heterogenitás a genetikai betegségekre nagyon jellemző. A bőrgyengeség (dermatosparaxis, kollagén-betegség) rendellenes kollagén típusok képződését jelenti, a kollagén két prokollagén-féleség és legalább két enzimműködés terméke, a különféle kollagén- és enzimmutációk jellemző klinikai tüneteket okoznak; ilyenek a bőr fokozott elaszticitása, nyúlékonysága, szakadékonysága, bőrredők képződése, bőrsérülések és hegek kialakulása. A genetikai heterogenitás eltérő öröklésmenetekben is megmutatkozhat, a kutya ichthyosisának, de a PRA-jának is domináns és recesszív öröklődésű kórfarmái is ismertek. A genetikai heterogenitás fennállásakor az öröklésmód és a mutációk típusának meghatározása nehéz, mivel az elváltozások (tünetek) azonosak vagy nagyon hasonlóak.

Az öröklődő betegségek egy részének *fenokópiája* (környezethatásokra kialakuló fenotípusos másolata) is ismert, ami csak tovább bonyolíthatja a diagnosztikai nehézségeket (**1. kép**). A tünetek és elváltozások ilyenkor nagyon hasonlóak, és az utánpótlás miatt, a bántalom örökletes és környezeti okokra visszavezethető változata klinikai szempontból összetéveszthető. Ilyen pl. az A-vitaminhiányos és az örökletes progresszív retina atrófiás (PRA) látászavar és vak-ság kutyában, de fenokópiát eredményezhetnek a különféle toxikus, gyógyszer- és teratogén hatások is. A fenokópiák alapos klinikai (pl. oftalmológiai) és laboratóriumi vizsgálatokkal általában elkülöníthetők.



**1. kép** – Molosszer-bulldog típusú kutyafajtákban viszonylag gyakoribb a veleszületett és feltehetően komplex öröklődésű általános vízkór (anasarca), de fenokópiaként is megfigyelhető (saját eset).

Örökletes szájpadráshasadékra emlékeztető fenokópiát gyakran a vemhesség első harmada alatti kortikoidkezelések idézhetnek elő.

Az örökletes bántalom manifesztációja *klinikai tünetekkel és elváltozásokkal* jár, jellemző tünetek pl. a letális génmutációknál tapasztalható *embrióelhalás és felszívódás* (szórtelen kutyák homozigóta embriói), a *spontán vetélés* (gyakran nem látható), a *peri- és posztnatális elhullások* és a növendék- és fiatakkori, vagy a késői *felölttkori megbetegedések*, amelyek lehetnek letálisak, szemiletálisak, vagy szubvitálisak. Ennél az utóbbi genetikai betegségcsoportnál *klasszikus (jellemző) klinikai tünetek* tapasztalhatók.

A genetikai betegség (rendellenesség) súlyossága tekintetében a *letalitás* kérdése alapvető. A rendellenességeknek csak egy része jár az utód valamely életkorban bekövetkező pusztulásával, ezeket okozzák általában a *letális génmutációk*. Számos genetikai terheltség csak mérsékelt életkor lerövidülést, hibát, életet nem veszélyeztető betegséget vagy mindössze valamilyen küllemi (kozmetikai) hibát jelent az egyed számára. A letalitás miatt a recesszív homozigóta vagy a domináns heterozigóta, letális génmutációt hordozó egyedek a fogamzástól az ivarériség terjedő egyedfejlődés valamely időpontjában bizonyosan elpusztulnak. A *letális génmutációk* az örökletes terheltségek sajátos csoportját képviselik, hatásuk ritkábban többirányú, mivel pleiotrópia révén más tulajdonságot, küllemi jegyet is befolyásolhatnak (pl. a kültakaró színét). A letalitást okozó örökletes hibákat manifesztálódásuk időpontjától függően *prenatális* (embrionális, posztembrionális, fetális), *peri- és posztnatális* csoportba sorolhatjuk. A prenatális letalitás gyakran embrionális reszorpciót, magzatkárosodást, mumifikált magzatok kialakulását, vetélést vagy koraszülést jelent. Az egyed embrionális fejlődési szakaszában manifesztálódó örökletes hibák (az embrióelhalások) a gyakoribbak, amelyekről általában csak közvetetten szerzünk tudomást, ilyenkor a szuka üresen marad vagy alomnagysága csökken (szubfertilitás). A peri- és posztnatális letalitás megszületéskori és növendékkori elhullás formájában nyilvánul meg. A gyakorlatban az ellés körüli és röviddel azután megmutatkozó letális gének az ismertebbek (korai posztnatális kölyökvesztések, fading puppy syndrome). Az öröklődő peri- és posztnatális letalitás lényegében olyan mendeli öröklődést mutató, monogénes, gyakran anyagcsere-betegség (enzimhiány, lizoszomális tárolási betegség), amely hatására az egyed, mielőtt még elérné a szaporodóképes életkort, elpusztul. A letalitás manifesztálódása szempontjából állományszinten a nem teljes penetranciának és egyedi szinten az expresszivitásnak van még jelentősége. A génhatás a letális genotípus penetranciájától, tehát

a populációs halandóság %-os mértékétől függően lehet *abszolút letális* (a halandóság 100%), *szubletális* (>90%), *szemiletális* (>50%) és *szubvitalis* (<50%). A letális „faktorokat” korábban állatfajonként hosszú és egyre bővülő listák (nem sokat mondó betűk és indexszámok) formájában közölték, amelyek ma már elvesztették gyakorlati jelentőségüket. Az ilyen letális listák az ismeretek bővülésével valójában sohasem zárhatók le, ezért is helyesebb a letalitást okozó géneket a betegség konkrét megnevezése és nem listaszáma alapján nyilvántartani.

A posztnatális letális génmutációk egyik csoportjának jellemzője, hogy a mutáns gén nem közvetlenül felelős az újszülött haláláért, viszont az utód élettani funkcióit olyan mértékben megváltoztathatja, hogy az nagymértékben fogékonyá válik más, az életet veszélyeztető megbetegedések iránt. Így végül is egy szerzett betegség, pl. közönséges bakteriális fertőzés lesz az elhullás oka. Erre a közvetett hatásra jó példák a különféle enzim- és immundeficienciás kórképek, pl. skót juhászcutyáknál az időszakos fehérvérsejtszám csökkenés (a ciklikus neutropenia) és a CLAD (canine leukocita adhéziós deficiencia) immunhiányos betegség az ír szetter fajtában. A homozigóta egyedek lassabban fejlődnek, feltűnő a fejlődésben és a testtömegben megmutatkozó lemaradásuk. Végül is a növények valamilyen szerzett másodlagos fertőző betegségben hullanak el. A letalitáshoz elégséges mértékben terhelt állatok egy része a változó expresszió miatt életben maradhat, ezért nevezhetők ezek a génmutációk szemiletálisnak és szubvitalisnak is.

A legtöbb letális gén, mint számos más örökletes hiba is, *autoszomális recesszív* öröklésmenetet mutat és megnyilvánulásukra csak a *homozigótákban* kerül sor, a *heterozigóták*, értelemszerűen, a genetikai bántalom *hordozói*. A teljes penetranciájú domináns letális gének előfordulása ritka, nem is örökíthetők át az utódokra, mivel a heterozigóták a természetes szelekció következtében amúgy is felszámolódnak. Az állományokban esetenként újbóli megjelenésük tapasztalható, ami azzal magyarázható, hogy egyes génhelyek könnyebben megváltozhatnak, s a csírasejtekben újabb (de novo) mutáció keletkezhet, ami a betegség újbóli megjelenését eredményezi. Nagyon ritkán a letális gének *X-kromoszómához kötötten* recesszíven is öröklődhetnek, ilyenkor a bántalom a hemizigóta hímeknél embrió- vagy magzatelhalás, esetleg korai megszületéskori elhullás formájában mutatkozik meg. Emlősökben az X-hez kötött letális gének, a hímek felének elpusztulása miatt, a nőivar javára ivararány eltolódást okoznak. Az ilyen utódokat eredményező párosítások, a legtöbb esetben, hordozó nőtények és egészséges hímek között zajlanak. Az X-hez kötött letális géneket emlősökben *antimasculin letális géneknek* is nevezzük.

Különleges csoportot képeznek a *részlegesen domináns* (nem teljes penetranciájú) *pleiotróp gének*, amelyeknél a heterozigóták életben maradhatnak, sőt valamilyen sajátos és tenyésztési szempontból fontos tulajdonsággal is rendelkeznek. Ezekben az esetekben a mutáns gén átörökítését és fenntartását a populációban az életképes heterozigóta egyedek biztosítják. Ezek a génmutációk azért is különlegesek, mivel a nem teljesen domináns (szemidomináns) öröklésmenetű hibánál csak a homozigóta domináns genotípus a letális, a heterozigóta egyedek életképesek, sőt sokszor tenyésztési szempontból éppen kívánatos küllemet mutatnak. Kutyaiban több ilyen szemidomináns letális génmutáció is ismert, közülük is gyakorlati jelentősége miatt említendő a kutya merle színe, a mexikói és a perui kutya kopaszága. A merle homozigóta mutánsok gyengébb életképességük, náluk szemrendellenességek (microphthalmia) és hallászavar figyelhetők meg, a szőrtelen kutyaénál a homozigóták már embrionális korban elhalnak és felszívódnak, ezért alomszámaik alacsonyabbak. A heterozigóták a kívánt merle színváltozatot vagy a domináns kopaszágot mutatják. A jelenség a vitalitás szempontjából *géndózis hatásként* vagy pleiotrópiaként is értelmezhető, mivel a mutációt egyszeres dózisban

hordozó egyedek még életképesek és valamilyen más, új és kívánatos küllemi változást mutatnak, a kétszeres, letális géndózisú egyedek viszont már életképtelenek, vagy a vemhesség korai szakaszában elpusztulnak (embrionális veszteség).

Nagyon jellemző örökletes betegségecsoportot képviselnek az *anyagcsere veleszületett rendellenességei*. Ezek kórfejlődése sok közös vonást, analógiát mutat; mindegyik jellemzője valamilyen enzim (polipeptid) mutáció, enzimhiány és anyagcsereút-blokád kialakulása az érintett enzimmél, és következményesen valamilyen metabolit fölhalmozódása a szervezetben. Öröklődésük autoszomális recesszív jellegű, kutyában számos ilyen fiatalkori elhullást eredményező anyagcsere-betegség ismert. Az enzimdefektusok jellemzője, hogy a *heterozigóta hordozók* vérében *50%-kal alacsonyabb enzimaktivitás* mérhető, és a heterozigóták szűrése egyszerű biokémiai teszttel (enzimaktivitás mérésével) is lehetséges.

## 2.2. Az öröklődő betegségek genomikai és molekuláris alapjai

A genetika alapkutatási eredményeinek klinikai alkalmazása az állatorvoslásban is egyre inkább előtérbe kerül, ma már számos monogénes genetikai bántalom szűrővizsgálatát molekuláris genetikai laboratóriumok végzik. A kutyafajtáknál az ellenőrizetlen tenyésztési módszerek, a rokontenyésztés, a génsodródás és a negatív szelekció nagymértékben elősegítik a genetikai terheltségek fennmaradását és elterjedését az egyes fajtaállományokban. Ma már, sajnálatosan, vannak olyan szorosan beltenyésztett kutyafajták is, amelyeket egy-egy genetikai terheltségtől mentesíteni sem lehet. Példaként említhető a cavalier king charles spániel syringomyelia betegsége.

A betegség örökletességének valószínűsége esetében az alábbi kérdések tisztázása elengedhetetlen:

- ▶ A rendellenesség (anomália) valóban genetikai természetű-e? Ha igen, akkor milyen módon öröklődik és milyen szinten ismertek a molekuláris alapok? Kidolgoztak-e már DNS-tesztet a vizsgálatára?
- ▶ Tehető-e valami a diagnózis és a megelőzés (esetleg a gyógykezelés) érdekében?

A betegségek molekuláris alapjaihoz a DNS két alapvető tulajdonságának a megismerése és vizsgálhatósága elengedhetetlen, ezek az *aktív (kódoló) szekvenciákban kialakuló mutációk*, azaz szekvencia polimorfizmusok: deléció, inzerció, SNP (single nukleotide polymorphism, pontmutáció), ill. a DNS túlnyomóan *inaktív régiókban fellépő, repetitív szakaszok* eltérő számbeliségén létrejövő hosszúság-polimorfizmusok (ezek a mini- és mikroszatelliták). A genetikai polimorfizmus alapvető oka a DNS azonos vagy eltérő hosszúságú egységeiben a DNS szekvencia megváltozása. Azonos DNS-szakaszok esetén leggyakrabban a nukleotidok kicserélődése (báziscseréje) okoz szekvencia változást, eltérő hosszúságú DNS-szakaszoknál viszont újabb szekvencia szakaszok csatlakozása (inzerció), vagy a meglévők kiesése (deléció) is vezethet szekvencia változáshoz. A kiegyensúlyozatlan crossing over is gyakran okoz allél-hosszváltozásokat. A DNS szekvencia- és hosszúság-polimorfizmusos változékonyság bázissorrend meghatározással (szekvenálással) és fragmentumhossz analízissel igazolható.

A megváltozott örökletes információ és a hozzá közvetlenül vagy közvetetten kapcsolódó polimorf DNS-szakaszok (mikroszatelliták, DNS-markerek) ma már rutin molekuláris genetikai módszerekkel (PCR, restrikciós emésztés, gélelektroforézis) felismerhetők és kimutathatók. Azok a szekvencia változások, amelyek a restrikciós endonukleáz enzimek felismerő helyein találhatók, ún. restrikciós hossz-polimorfizmust eredményeznek. Az enzimatis DNS hasítás (emésztés) következtében eltérő hosszúságú polimorf rendszert alkotó DNS szakaszok keletkeznek. A struktúrgének szakaszaiba is beágyazódhatnak inaktív szekvencia ismétlődések motívumai és azok így a géneknek mintegy kísérőiként (szatellitáiként) jelennek meg, a jelenség megváltoztatja az adott DNS-szakasz hosszát is. A fenti módokon keletkező DNS-szakaszok eltérő hosszúságuk és vándorlási sebességük alapján elektroforézises (PAGE, poliakrilamidgél-elektroforézis, agarózgél vagy kapilláris elfo) eljárással gyakorlatilag specifikus allélként, vagy génmutációként is direkt módon meghatározhatók.

A DNS mikroszatellitákat a polimeráz lánreakcióval (PCR) sokszorosítják fel vizsgálható mennyiségre (amplifikáció) és a felszaporítás után elektroforézissel különítik el és teszik látthatóvá (detektálás). Az amplifikációval keletkező egyes DNS szakaszok (polimorf mikroszatelliták) a velük szoros kapcsoltságban lévő génhellyel (allélekkel) közvetetten összefüggésbe hozhatók és így a gének és mutációik indirekt kimutatására alkalmasak.

Az öröklődés szempontjából az ivarsejtekben keletkező *csírsejt-mutációknak* (DNS szekvenencia változásoknak, báziscseréknek, triplet sokszorozódásoknak stb.) van nagyobb jelentősége, mivel ezek az ivarsejtekkel, eredményes termékenyüléskor, nagy valószínűséggel átadódnak az utódnemzedékeknek is. Ezzel szemben a testi sejtek DNS-ében fellépő változások, a *somatikus mutációk* kisebb jelentőségűek, nem kerülnek át az utódokba, viszont a mutálódott szomatikus sejt utódsejtjeiben (klónjaiban) kimutathatók. Minél korábban jelentkezik a változás, annál több szomatikus sejtklónban igazolható a megléte, ilyenek pl. a hámsajt-daganatok és számos pigmentációs rendellenesség (leucoderma, lokális hyperpigmentatio, melanóma stb.). A potenciális génmutációk alapján elméletileg az emberben és a kutyában is több ezerre tehető a lehetséges genetikai betegségek száma. Napjainkban, emberben ezres nagyságrendben, kutyában 200 körül van a molekuláris szinten is feltárt génmutációk száma.

A genetikai betegségekkel leginkább terhelt háziállatfaj, a *kutya genomikai* kutatásainak jelenlegi állása (Canine Genome Project) az alábbiakban foglalható össze (az adatok évről évre jelentős változásokat mutatnak és egyre több aktív genomiai részlet tárul fel):

- ▶ A genetikai betegségek genetikai markereinek azonosítása és térképezése folyamatosan és intenzíven zajlik.
- ▶ A kutyafajták sokaságában kb. 1000 öröklődő betegség ismert, közülük kb. 200 molekuláris szinten is teljesen feltárt. Ez a szám a genomikai kutatások függvényében felfelé változhat.
- ▶ A cél a kutyapopulációk egészségének folyamatos javítása direkt vagy indirekt módon kimutatott gének, mutációk diagnosztikájával (heterozigóta-szűréssel).
- ▶ Nagyon fontos a komplex oktanú, poligénes és környezeti hatásokra kialakuló genetikai betegségek megismerése, és a heterogénia feltárása. A QTL-ek vizsgálatával az ilyen betegségek (pl. a csípőízületi diszplázia) genetikai alapjai is egyre inkább ismertté válnak.
- ▶ A különféle génműködések közelebbi, mutációk és géntermékek szintjén történő megismerése és szerepük tisztázása a betegségek kialakulásában.
- ▶ Gyógykezelési (transzgeniára alapozott génterápiái) lehetőségek vizsgálata is folyik kutyában, pl. genetikailag módosított csontvelő őssejtek visszajuttatása a szervezetbe, de a PRA egyes eseteiben is, vírusvektoros génbevitellel, eredményes génterápiát végeztek már.
- ▶ Fontosnak látszik a fajtadiszpozíció és fajtaspecifikusság tisztázása ugyanazon betegségnél.
- ▶ A kidolgozott és gyakran szabadalmaztatott géntesztek, különösen a közvetett kapcsoltságú tesztek csak egyes fajtákban működnek, a kutyafaj egészében nem mindegyik alkalmazható. A géntesztek specitását az örökletes betegségek genetikai heterogenitása is befolyásolja, a különféle mutációkra ugyanis különböző génteszteket kell kidolgozni.
- ▶ Kutyánál, az emberhez hasonlóan a kriminalisztikai célú egyedazonosítás és a származásellenőrzés (apasági vizsgálat), mikroszatellita polimorfizmusok alapján, nagy jelentőségre tett szert.
- ▶ A kutya géntérképének jellemzőbb adatai napjainkban ([www.fhcr.org/science/dog-genome](http://www.fhcr.org/science/dog-genome)) a meiotikus kapcsoltságú (ML), radiációs hibrid (RH) és citogenetikai (FISH) géntérkép integrált összesítésével: több ezer marker (köztük mind a 39 kromoszómapár specifikus markereivel), ezek közül 1100 fölötti mikroszatellita alapú marker, 1000-nél több gén alapú marker és 500 körüli kromoszóma-specifikus marker ismert. A kutya integrált genomikai térképén a markerek a genom közel 100%-át lefedik, a kutyagenom

ebben az értelemben és gyakorlatilag is feltártnak tekinthető. Számos kutyafajtában elvégezték a genom teljes szekvenálását, az egyes fajták összevetésével a fajtán belüli, a fajták közötti és a populációk közötti genetikai variációt gyakorlatilag meghatározták, ami ugyanakkor folyamatosan változik. A *teljes genom szekvenálás* a mutáns allélek lokalizálására és szekvenciális megismerésére is alkalmas molekuláris genetikai módszer.

## 2.3. Az örökletes betegségek molekuláris oktana

A molekuláris szintű oktani tényezők négy fő csoportba sorolhatók:

1. – **Genom mutációk:** számbeli és strukturális kromoszóma-rendellenességek, ritka, nem jellemző okok.
2. – **Pontmutációk:** jellemző okok, báziscserék, bázisletörések a génekben, missense, non-sense, frameshift, exon, intron stb. mutációk.
3. – **Trinukleotid-expanszió** (triplet genomiális felsokszorozódása az egymást követő nemzedékekben), vagy más DNS-szakaszok ismétlődése és megtöbbszöröződése.
4. – **Szekvencia inzerció** (idegen, pl. retrovírus, retrotranszpozon beépülés a genomba): kevésbé jellemző, ritka ok.

**Genom mutációk (kromoszóma-rendellenességek és aberrációk):** A leggyakrabban mitózi-  
s, meiózisos és fertilizációs hibák, amelyek rendellenes kariotípus kialakulásához vezetnek.  
Szabálytalan kariotípus egészséges és jó küllemű, kiegyensúlyozott hordozó állatokban is elő-  
fordulhat; ugyanakkor beteg és terméketlen állatoknak is lehet szabályos kariotípusa. Az is-  
mertebb genom mutációk a következők:

**Egyes kromoszómák számbeli eltérései:** numerikus aberrációk, aneuploidia, meiotikus  
non-disjunction (aneuploid kromoszómaszám, kiegyensúlyozatlan gaméták).

**Monoszómia:** XO, emberben a Turner-szindróma; nőies fenotípus és meddőség jellemzi.  
Kutyában is előfordul és terméketlenséget okoz.

**Triszómia:** XXX, közel normális és termékeny nőivar; XXY (*Klinefelter*-szindróma);  
XXXY, aspermiás, hipogonádiás hím fenotípus gyenge hímszerű viselkedéssel. A  
kromoszómák számbeli eltéréseire jellemző, hogy legtöbbjük triszómiái embrió-  
pusztulást okoznak és a természetes szelekció részévé válnak.

**Mozaikosság (mosaicismus):** egynél több, kromoszómáisan eltérő sejtvonal kialakulása  
ugyanazon szervezetben (mitózi-  
s non-disjunction a korai embrionális fejlődés  
alatt).

**Kimériszmus:** több, különböző zigótából (genotípusból) eredő sejtvonal ugyanazon szer-  
vezetben.

**Teljes kromoszómakészlet számbeli eltérései:** numerikus aberrációk, haploidia, triploidia,  
poliploidia. A *poliploidia*k a második leggyakoribb kromoszóma-rendellenesség-  
típust képviselik, kb. az embrionális veszteségek 25%-a ilyen. Emlősökben általá-  
ban a korai embrionális elhalás és a felszívódás formájában a természetes szelekció  
alapja. Alacsonyabb rendű fajokban, pl. halakban, az indukált poliploidia gyakorla-  
ti alkalmazást nyert. Életképes poliploid genotípus kialakítása a termékenyült vagy  
nem termékenyült petesejtek II. mitózisának felfüggesztésével, különféle (pl. hő)  
kezelések hatására lehetséges. A triploid halak sterilek, de igen jó életképességűek  
és gyors gyarapodásúak, a tetraploidok termékenyek és kromoszómakészletüket is  
átörökítik utódaikra. A gyakorlatban a tenyésztett, jól gyarapodó köztes kromoszó-  
maszámú triploid egyedek a tetra- és a diploid halak keresztezésével állíthatók elő.

**Strukturális kromoszóma-rendellenességek:**

**Reciprok transzlokáció:** a transzlokációs heterozigóták szomatikus sejtjeikben kiegyen-  
súlyozott hordozók, a részben kiegyensúlyozatlan gaméták miatt csökkent termé-  
kenységűek (a zigóta vagy az embrió pusztulása miatt). A ritka transzlokációs ho-  
mozigóták gamétái kiegyensúlyozottak, az ilyen egyedek termékenysége normális  
lehet. A tandem transzlokáció ritkaság.

*Centrikus fúzió és fisszió:* két centrikusból egy metacentrikus kromoszóma alakul ki, és fordítva.

*Inverzió és deléció:* nagyon ritka rendellenességek, a letört kromoszómarészek újra beépülhetnek fordítva vagy genomiálisan elvesznek.

*Izokromozómák:* hosszanti irányban kettévált kromozómák, embrionális elhalást okoznak.

*Törékeny (fragilis) kromozómák:* egyes pontokon és helyeken (főleg labilis trinukleotidoknál) a kromozómák széttörhetnek, a jelenség sejtkulturában koffeinnel indukálható, pl. az X-kromoszóma törékenysége több ponton is bekövetkezhet.

A ráksejtekben, az irányítatlan és rendezetlen sejtosztódás miatt, a kromoszóma-rendellenességek számos változata fordulhat elő.

**Pontmutációk és genetikai rendellenességek:** A génekben az egyes bázisok (A - adenin, T - timin, G - guanin, C - citozin) és a tripletkód megváltozását nevezzük pontmutációnak vagy SNP-nek, kutyában a következő jellemző típusai ismertek:

*Pontmutáció intronban; missense* típus, amely a kivágandó, inaktív intron utolsó bázisait érinti, ami génexpressziós zavart eredményez. Ilyen mutáció típus okozza az izomdisztrófiát (*Duchenne muscular dystrophy, DMD*) golden retriever kutyában. A golden retriever DMD-jében a mutáció, két intront is érintve, megváltoztatja a disztrófin fehérje aminosavösszetételét és -sorrendjét és csonka, működésképtelen géntermék, kisméretű izomfehérje keletkezik.

*Pontmutáció exonban; missense* mutáció típus, ilyen a kutya haemophilia B (IX-es véralvadási faktor mutáció), amely A → G cserével jár a gén 1477. nukleotidjában, következményesen a szintetizálandó véralvadási faktorban glutaminsav → glicin aminosavcsere keletkezik. A változás a IX-es véralvadási faktorfehérje evolúciósan nagyon konzervatív (379-es) helyét érinti és a géntermékben mélyreható következménnyel jár; a véralvadási faktor nem működőképes. Hasonló mutáció kutyában még a shaking (tremor, reszketőkór) is.

*Pontmutációk exonban; nonsense* mutáció típus, amely C→T helyettesítés révén valamely exonban triplet stop kodon (TGA-stop kodon, TAG-stop kodon) keletkezését eredményezi, ami a fehérjeszintézis korai leállítását és nem működő, értelmetlen fehérje szintézisét eredményezi. Ilyen mutáció típusok kutyában az X-hez kötött nephritis és a PRA egyes típusai.

*Deléció exonban; nonsense* mutáció típus, az exonban bekövetkező egy vagy több bázisos letörések a génműködés súlyos fokú megváltozásával járhatnak. Ilyen pl. a kutyák gyógyszerérzékenységét okozó mutáció (MDR1).

**Trinukleotid-expanzió (triplet felsokszorozódás) ill. más szekvencia ismétlődés (szakasz-expanzió) és inzerció (DNS beépüléssel) mutáció:** Ritkán előforduló mutáció típusok, bár a retrovírusos inzerciók a genomban nem ritkák. Kutyában a merle génmutáció egy retrotranszpozon silver génbe (SILV17) történő beépülés eredménye, ami megzavarja az eumelanin fekete/barna pigment beépülését a szőrszálakba. A kutya egyik öröklődő epilepszia típusa egy 12 bázisos/nukleotidos szakaszismétlődés (dodekamer duplikáció) eredménye. A tripletszám növekedésével járó mutáció típus a triplet-expanzió, ami egyes labilis trinukleotid ismétlődések számbeli növekedését és felsokszorozódását jelenti az egymást követő nemzedékekben.

A triplet felszaporodás miatt egészséges szülők későbbi, jövőbeli nemzedékeiben egyre súlyosbodó rendellenesség (betegség) fellépése várható (genetikai anticipáció). Ilyenek, a főleg humán vonalon, de kutyában is ismert gerincvelőidegek bénulásai (spinális motoros neuron, SMN kórképek és bénulások). A géntermék (betegségtípus, enzim vagy más fehérje) és az öröklésmenet összefüggései csak általában igazak. A recesszív öröklődésű rendellenességek inkább enzimelégtelenségek, míg a kodomináns és a domináns öröklődésűek más nem enzimfehérje (receptor, szállító és struktúrfehérje) hibák következményei.

## 2.4. Monogénes öröklődő betegségek rendszerezése

**Genetikai csoportosítás:** A molekuláris oktan feltártsága és ismerete alapján a betegségek négy csoportja különíthető el:

1. – Az okozó génmutáció teljes molekuláris háttere ismert, a gén és mutációjának bázis-sorrendje, a mutáció típusa és a géntermékbeli következmények is jól ismertek. Az ilyen mutációk kimutatására *közvetlen allélspecifikus géndiagnózison* alapuló géntesztet dolgoztak ki. A hordozó és a beteg egyedekben a mutáns allél közvetlen direkt DNS-tesztel igazolható. Az így feltárt monogénes kutyabetegségek száma növekedőben van, napjainkban kétszáz körül mozog, de ez a szám, az intenzív kutya genomikai vizsgálatok folytán tovább fog nőni.
2. – Egy vagy több kapcsolódó marker (linkage) révén a génmutáció csak közvetetten, a hozzá szorosan kapcsolódó, vagy a génbe beépült DNS-szakasz (általában mikroszatellita) alapján ismert. Egyes óriás méretű gének közvetlen módon csak nehezen vizsgálhatók, ezért azokat a hozzájuk tartósan kapcsolódó mikroszatellita alapú polimorf markerek kimutatásával, közvetett módon mutatják ki. Ezeknél a monogénes betegségeknel csak kapcsoltsági, vagy *indirekt marker diagnózis* lehetséges.
3. – Csak a funkcionális elégtelenség vagy az abnormális génexpresszió fenotípusa ismert, ezeknél a feltehetően monogénes betegségeknel csak *klinikai és laboratóriumi* vizsgálatokra alapozott *fenotípusos diagnózis* lehetséges. Öröklődő voltukat a familiáris vagy a fajtán belüli és a mendeli öröklődéssel nyomon követhető előfordulás alátámasztja.
4. – Egyéb ritka monogénes és/vagy komplex öröklődésű genetikai rendellenességek, amelyeknél többnyire csak az örökletességre utaló megfigyelések (familiáris, veleszületett, ritka előfordulás) és a feltételezhető vagy valószínűsíthető recesszív vagy komplex öröklésmód ismert, ami a hordozó egyedek (ha vannak ilyenek) teszt párosításával igazolható. Monogénes recesszív öröklődést mutató rendellenességeknél, a hordozó egyedek teszt párosításakor, 25%-os valószínűséggel jelentkezik ismételt a betegség. A genetikai betegség igazolásához ezért általában több alom vizsgálata szükséges.

**Klinikai csoportosítás:** Az örökletes hátterű betegségek kórélettani-klinikai alapon is csoportosíthatók. Általában a következő betegségcsoportok különböztethetők meg:

- ▶ Daganatos betegségek. Fontosságuknál fogva a daganatos megbetegedéseket külön csoportba soroljuk. A daganatos megbetegedések zöme szomatikus mutáció következménye, és nem öröklődnek. De ugyanakkor a daganatképződésekkel összefüggésbe hozható onkogének száma több százra tehető.
- ▶ Immunrendszeri betegségek (allergiák, autoimmun betegségek, immunelégtelenségi kórképek).
- ▶ Anyagcsere betegségek (lysosoma tárolási betegségek, enzimdefektusok).
- ▶ Izom- és csontrendszer betegségei (dysplasiák, dystrophiák).
- ▶ Központi (és perifériás) idegrendszer betegségei (epilepszia, narcolepszia).
- ▶ Más szervek, szervrendszerek (vérkeringés, szív, szem, ivarszervek, vese, kültakaró, endokrin szervek stb.) betegségei.
- ▶ Szignál és sejtkommunikációs betegségek (ataxia, receptor-zavarok).
- ▶ Transzporterek, pumpák és csatornák betegségei (plazmafehérjék, süketség, szívritmia, myotonia congenita).

**Bakteriális fertőzések (és dermatosisok) lehetséges genetikai háttere:** Másodlagos bakteriális fertőzések háttérben monogénes genetikai betegség (immunelégtelenségi kórképek), vagy poligénes hajlam is meghúzódhat, így pl.:

- ▶ Ciklikus neutropénia (szürke collie betegség).
- ▶ CLAD (canine leucocyte adhesion deficiency, granulocytopenia, ír szetter, doberman).
- ▶ T-lymphocytás immunelégtelenség (haemorrhagiás gastroenteritis, weimari vizsla, tacskó).
- ▶ Kombinált (T-sejt, IgA, IgG, IgM) immundeficiencia, agammaglobulinaemia (XL).
- ▶ Complement (C3 gén) elégtelenség (és membránproliferatív glomerulonephritis).
- ▶ IgA, IgG, IgM elégtelenség (shar pei, beagle, dobermann).
- ▶ Ciliáris dyskinesia (immotilis cilia syndroma, csillós hámsejtműködés zavara miatti pneumonia és meddőség).

**Haemorrhagiás diathesis lehetséges genetikai háttere:** Vérzéses jelenségek és kórképek háttérben, nehezen vagy egyáltalán nem csillapítható műtéti vagy sérüléssel vérzések mögött is kimutathatók genetikai betegségek, ilyenek pl.:

- ▶ Véralvadási faktorok génmutációi; hypofibrinoginaemia (I), hypoprotombinaemia (II), VII-es faktor-elégtelenség (beagle), haemophilia A (VIII, XL), haemophilia B (IX, XL), X-es faktor-elégtelenség (cocker spániel), XI-es faktor-elégtelenség (sebészetben észlelt vérzékenység), XII-es faktor-elégtelenség (uszkár).
- ▶ *A von Willebrand betegség* (pseudohaemophilia), vérlemezke diszfunkció (dobermann, schnauzer, retriever, collie, ma már több mint 50 kutyafajtában).
- ▶ Haemorrhagiás gastroenteritis.
- ▶ Különböző trombocytopathiák és trombopeniák.

## 2.5. Az örökletesség igazolása; klinikogenetikai diagnózis

Az egyes öröklődő betegségek és rendellenességek genetikai alapja és öröklődése általában tenyésztési (családfaelemzés, teszt párosítás), fenotípusos (klinikai, laboratóriumi) és molekuláris módszerekkel mutatható ki. A terheltégek és betegségek örökletességének és pontosabb öröklésmenetének igazolása nem mindig könnyű feladat. A kóros tulajdonság oktanában főleg akkor gyanakodhatunk genetikai hatásokra, amikor az egyes családokban vagy fajtákban, esetleg vérvonalakban nagyobb gyakorisággal fordul elő (familiáris halmozódás, fajtadispozíció). Ez az empirikus megközelítés nem tekinthető egyértelmű bizonyítéknak. Az örökletes bántalom természetéről értékes információt nyújt az összehasonlító genetika/genomika tudománya, amely különösen akkor hatékony, ha a vizsgálandó és a genetikailag feltárható betegséget már más labor- és háziállatfajban vagy az emberben leírták, és annak molekuláris genetikai háttere is tisztázott. A biokémiai, pl. enzimdefektusokban megnyilvánuló örökletes rendellenességek diagnosztizálásában a genomelemzés segítségével különösen nagy szerepet kap az összehasonlító genetika és a géntérképezés. Az élőlények egyes csoportjai, így pl. az emlősök is hasonló, vagy azonos génekkel rendelkeznek, ahol a mutációk típusában és a gének genomialis integrációjában nagy különbségek lehetnek. Egy-egy gén esetében ugyanakkor, annak már más fajon belül megtörtént beazonosítása és ismerete, nagy segítséget jelenthet azoknál a fajoknál, ahol a gén és mutációi (allélikus változatai) ismeretlenek. Ma már a legtöbb háziállatfaj genomját feltárták, így az összehasonlító genomika és a génbankok nagyban segítik a génmutációk lokalizációjának beazonosítását.

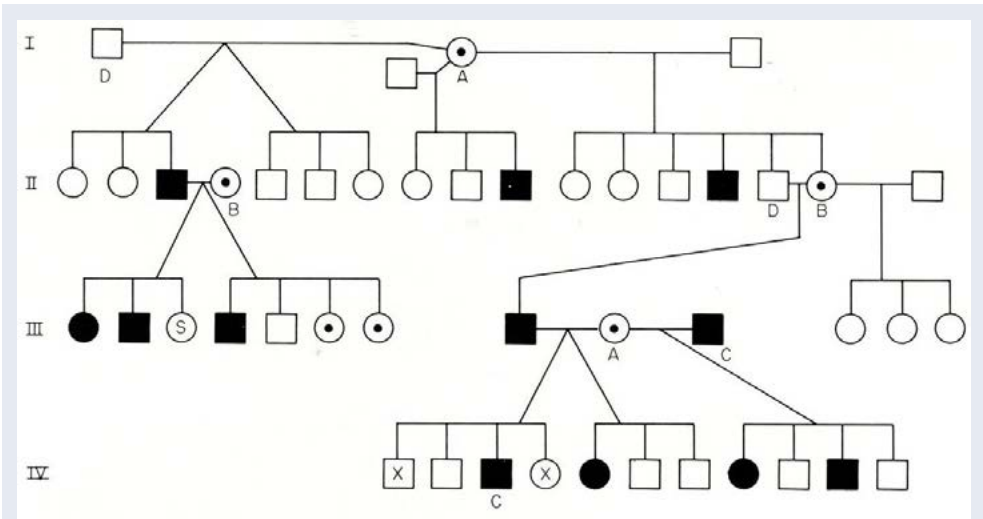
A potenciálisan hordozó egyedek vizsgálata a tenyésztői munkában is jelentőséggel bír. A káros alléleket hordozó egyedek kiszűrésére a recesszíven öröklődő bántalmaknál kerül sor. A hordozók a recesszív heterozigótáság igazolásával (családfaelemzéssel, teszt párosításokkal, fenotípus- és géntesztel) szűrhetők ki (heterozigótaszűrés, carrier diagnózis). A domináns öröklésmentet mutató terheltégek fenotípusos diagnózisa még részleges dominancia esetében is egyértelmű.

**Családfaelemzés (pedigrédiagram).** Alapja a rendellenességek, anomáliák, klinikai tünetek, szindrómák előfordulása családokban és egymást követő nemzedékekben (2. ábra). A mendeli törvényszerűségek és a valószínű genotípusok számítógépes elemzésével a homozigótáság valószínűsítése megoldható. A pedigréanalízis a családra, a felmenő és oldalági rokonokra, valamint az utódokra vonatkozó családfa-információk elemzését jelenti. A családfaelemzéssel feltárható és igazolható valamely hiba örökletessége vagy akár öröklésmódja is. Ehhez a betegséget követő több generációs, rokonságban álló csoportok adatait feltüntető ún. családfák (pedigrédiagramok) elkészítése szükséges. Előnyös, ha az expresszivitásra és a penetranciára vonatkozóan is rendelkezésre állnak adatok. A családfák felrajzolásával és szegregációs analízis segítségével minél nagyobb számok alapján tisztázható a feltételezetten monogénes tulajdonság alábbi 4 mendeli öröklésmentete is:

- ▶ autoszomális recesszív (AR),
- ▶ autoszomális domináns (AD),
- ▶ ivari kromoszómához kötött recesszív (XLR) vagy
- ▶ ivari kromoszómához kötött domináns (XLD, állatokban nagyon ritka).

A rokonsági és előfordulási adatok segítségével, a programokkal valószínűségi szintek is felállíthatók annak becslésére, hogy valamely egyed milyen valószínűséggel hordozza az adott gént

vagy mutációját. A hajlamhordozás valószínűsége alapján a betegség előfordulásának kockázata is becsülhető az adott egyed utódaiban. Az ilyen becslések megbízhatósága nagymértékben függ a családra vonatkozó anyag teljességétől, tehát az örökletes hibát mutató egyedek átfogó és megbízható regisztrálásától. A szegregációs családelemzés problémás, ha a mutáns gén nem mutat teljes penetranciát vagy az expresszió változó életkorokban (pl. ivarérettség után, vagy előrehaladott életkorban) jelentkezik, esetleg az anomália nem monogénis oktanú. Ilyen esetekben ún. komplex szegregációs elemzéseket kell végezni, amelyek nagyteljesítményű számítógépeket, programokat és statisztikai ismereteket igényelnek, de a származásellenőrzés is hasznos lehet.



2. ábra - A négy generációs családja a hordozókat (heterozigóta nőstények, középen ponttal) és a besötétített betegeket szemlélteti X-hez kötött nem letális betegség esetében. (Megjegyzés; betegek csak a hemizigóta hímek és a homozigóta nőstények lehetnek, az utóbbiak azért, mert a hemizigóta hímek elérhetik az ivarérett életkort, és utódokat nemzenek.)

**Jelmagyarázat:** A, B = hordozó, heterozigóta nőstények; C = megbetegedett hemizigóta hímek; D = egészséges, hím; S = egészséges nőstény.

**Tesztpárosítások.** A tesztpárosítás az állattenyésztésben, de a kutyatenyésztésben is gyakran alkalmazott eljárás egy-egy tenyészállat genetikai terheltségének vagy defektus-mentességének igazolására. A tervezett tesztpárosításokkal tisztázható, hogy az adott egyed (probandus) milyen valószínűséggel mentes a génmutációtól vagy hordozza-e a betegséget.

A tesztpárosítást ismert genotípusú egyedekkel végzett párosítással célszerű végezni, mivel ebben az esetben a mendeli szegregáció alapján a genotípus és a fenotípus nagy valószínűséggel és időben gyorsabban igazolható. Ha ismert genotípusú egyedek nem állnak rendelkezésre, akkor szóba jöhet a szoros, vagy valamilyen rokonságban lévő és ismeretlen genotípusú egyedek párosítása is. Az ismeretlen genotípusú (vizsgálandó, probandus) egyed, általában valamely tenyészhimet

- ismert genotípusú (recesszív homozigóta, beteg, hibás) egyedekkel,
- már ismert hordozó (heterozigóta) egyedekkel,
- ismert hajlamhordozó egyedek utódaival,

- saját utódaival (szoros beltenyésztésen alapuló, apa-leány, anya-fiú tesztpárosításokkal) és
- véletlenszerűen kiválasztott, az adott populációt reprezentáló egyedekkel párosítják.

Ha az örökletes hiba a tesztpárosításból származó egyetlen utódnál is fellép, akkor a vizsgált egyedet terheltnek (hordozónak) kell tekinteni. Amennyiben az utódok között az adott hiba vagy betegség nem jelentkezik, akkor a vizsgált egyed – az utódszám által meghatározott valószínűségi szinteken – az adott bántalomtól mentesnek tekinthető.

A tesztpárosítás során attól függően, hogy milyen mértékben érintettek a szülők, az utódokban eltérően alakul a bántalom megnyilvánulásának valószínűsége. Az egészséget biztosító domináns gént N-nel (Normális), a betegségért felelős recesszív gént n-nel (nem normális, beteg) jelölve, egyénes tulajdonságoknál az alábbi párosítási és variációs lehetőségekkel számolhatunk:

1. – *Beteg x beteg (nn x nn) párosítás:* Ilyen párosításokra rendszerint nem kerül sor, legfeljebb nem túl súlyos, egészséget csak kevésbé érintő bántalmaknál. A terhelttség génjére minden utód, ugyanúgy, mint a szülők homozigóta (nn, beteg) lesz.
2. – *Egészséges x beteg (NN x nn) párosítás:* Valamennyi utód heterozigótává (Nn) és rejtetten hordozóvá válik. Az utódok fenotípusosan egészségesnek látszanak, a bántalom fedve marad. A tenyésztés szempontjából, enyhefokú rendellenességeknél ez az egyik legjobb választás, mivel az ivadékoknál az egyik beteg szülőhöz képest 100%-os javulás érhető el és pl. a szuka egyik kölyke sem betegszik meg. A párosítási forma a rejtett gén fölfedésére nem, de az egészséges fél, pl. a kan mentességének igazolására alkalmas.
3. – *Hordozó x beteg (Nn x nn) párosítás:* A kölykök egyik fele beteg (nn), a másik fele továbbra is hordozó (Nn) marad. Tenyésztői nézőpontból a rossz választás tipikus példája, az utódoknál semmiféle genetikai előrehaladás nem érhető el, ugyanakkor jó tesztpárosításnak számít és alkalmas a hordozók földerítésére.
4. – *Hordozó x hordozó (Nn x Nn) párosítás:* Az utódok egynegyede egészséges (NN), egynegyede beteg (nn) és 50%-uk pedig továbbra is hordozó (Nn) marad. A bántalom váratlan felszínre kerülésével súlyos rendellenességeknél szerencsés figyelmeztető jelnek és jó tesztpárosításnak minősül. Ugyanakkor gyakori tenyésztési hiba is, különösen, ha a szülők hordozó volta ismert.
5. – *Egészséges x hordozó (NN x Nn) párosítás:* A bántalom nem kerülhet felszínre, az alom fele egészséges (NN), másik fele továbbra is hordozó marad. Követendő párosítási mód, az utódok 50%-ánál javulás érhető el. Különösen kedvező, ha a hím genetikai betegségtől mentes és a szuka a hordozó fél. Tesztpárosításként a mentesség igazolását szolgálja.
6. – *Egészséges x egészséges (NN x NN) párosítás:* A bántalom az utódokban nem jelentkezik, a tesztpárosításoknál ezekben az esetekben az egészséges utódok számával egyre növekszik a vizsgált fél (rendszerint a hím) mentességének valószínűsége. Tenyésztői szempontból nyilvánvalóan ideális találkozás, a gyakorlatban alig létezik.

A hordozók felderítésének (adott apaállat mutáció mentessége valószínűsítésének vagy igazolásának) hatékony módszere az ismert genotípusú egyedekkel vagy szoros rokonságban álló állatokkal (apa, leány) végzett tesztpárosítás. Véletlenszerű, ismeretlen genotípusú párosításoknál a szülők egészséges homozigótaságának valószínűsítéséhez nagyszámú utód (általában 40-60 egyed vagy alom) szükséges. A szükséges utódszám függ az örökletes terhelttség géngyakorúságától az anyai populációban, ill. a tévedési valószínűségtől is.

Az apaállatok defektus-mentességének igazolásához, ismeretlen genotípusú nőstényekkel

végzett párosításnál, kellő utódszám és valószínűségi szintek megállapítása elengedhetetlen (4. táblázat). A hordozó jelleg felderítését csak azoknál a tenyészállatoknál alkalmazzák, amelyek nagy tenyészértéket képviselnek és várhatóan nagy hatást gyakorolnak a populáció egészére. A teszt párosítások eredményessége nagymértékben függ a tesztelni kívánt egyedtől rövid időn belül várható utódszámtól. Nagyszámú utódnál nagyobb a valószínűsége annak, hogy az örökletes hibák is felszínre kerülnek. A teszt párosítások ezért a többet szülő és a rövid generációs intervallumú kutyánál eredményesebben alkalmazhatók.

A terhelséget okozó gén relatív gyakorisága a nőivarú populációban (1. oszlop). A homozigóta terhelt egyedek relatív gyakorisága az utódpopulációban, ha az apa heterozigóta terhelt (2. oszlop).		A minimális utódszám az apa heterozigótaságának igazolásához. A tévedés valószínűsége:		
		P<0,05	P<0,01	P<0,001
0,02	0,01	304	467	701
0,05	0,025	124	191	287
0,1	0,05	64	99	148
0,2	0,1	34	53	79
0,3	0,15	24	38	56

4. táblázat – Az apaállatok különböző valószínűségi szinteken kimondható mentességehez szükséges utódvizsgálatok száma (Johansson, 1969).

Ezek a számok csak ideális esetben, az örökletes hiba monogénes, autoszomális recesszív és teljes penetranciájú öröklődések irányadóak. A párosítások számára vonatkozó adatokat ezért minimális számnak kell tekinteni. Emellett a populáció véletlenszerűen kiválasztott egyedeivel végzett párosítás sem megfelelő, ha az örökletes hiba gyakorisága túl kicsi. Ilyenkor a recesszív homozigóta vagy az ismert heterozigóta egyedekkel végzett teszt párosítások – amennyiben a párosításhoz szükséges egyedek rendelkezésre állnak – a hatékonyabbak. Igen alacsony allélgyakoriságnál a szoros rokonpárosítás (az apa és nőivarú utódai, valamint az anya és hímivarú utódai) az egyetlen lehetőség a diagnózis megbízhatóságának növeléséhez. Az igen szoros rokonpárosítások egyidejűleg más nemkívánatos és adott esetben nem is vizsgált recesszív allél ellenőrzésére is alkalmasak. A szoros rokonpárosításoknál megnő annak a valószínűsége, hogy más, eddig rejtve maradt hibás allélek is véletlenszerűen homozigóta formában felszínre kerülnek.

Ma már a genetikusok a hordozók felderítésére irányuló teszt párosítást elavult és sok hátránnyal járó (kiderített hordozók sorsa, nagyszámú utód szükségessége) módszernek tekintik. A molekuláris genetikai szinten vizsgálható és teljesen ismert öröklésmentű betegségek aránya ugyanakkor még napjainkban is eltörpül a lehetséges és létező genetikai betegségek számához képest. Már önmagában ez a tény is megerősíti a teszt párosítások létjogosultságát. De az ilyen teszt párosítások a DNS-tesztek és mutáció vizsgálatok számára *informatív családok* kialakítását is eredményezhetik. Az informatív családokban a génmutáció szegregációs analízissel nyomon követhető, beazonosíthatók az egészséges homozigóták, a recesszív heterozigóták (a hordozók) és homozigóta betegek. Az informatív család DNS mintáinak vizsgálata a gén és

mutációja beazonosítását és adott esetben, kapcsoltság ismeretében, közvetett vagy a mutáció bázissorrendjének meghatározásával közvetlen DNS-teszt kifejlesztését eredményezheti. Ma már számos monogénes rendellenesség DNS-alapú vizsgálhatóságához ilyen informatív családok nyújtják a segítséget.

**Fenotípusos szűrés.** Laboratóriumi (biokémiai, metabolit, enzim, hematológiai, vizelet stb.) vizsgálattal a fenotípus és a genotípus meghatározása is lehetséges. Számos klinikai (radiológiai, endoszkópiás, májfunkciós, vese clearance, oftalmológiai, kardiológiai stb.) vizsgálat is fenotípus-vizsgálatnak számít. A fenotípus-tesztek a genetikai bántalom valamilyen fenotípusos jellemzőjét (metabolit fölhalmozódás vérben, vizelettel ürülés, enzimaktivitás, vércép megváltozása, retinális elváltozások stb.) mutatják ki. A fenotípusos vizsgálatokkal a recesszív öröklődésű betegségeknek csak a homozigóta *beteg*ek mutathatók ki. Kivételt képeznek a kodomináns öröklődésű enzimdefektusok (lizoszóma tárolási betegségek), ahol az *enzimaktivitás* megváltozása utalhat a heterozigóta genotípusra is. Néhány enzimdefektusnál a heterozigóták vérében az enzimaktivitás kb. 50%-os csökkenése mérhető. Ilyen a basenji fajtájú kutyák piruvátkináz (PK anémia), egyes fiatal kutyák mannozidáz (mannosidosis) elégtelensége. Ezekben a ritka esetekben a bántalmat hordozó *heterozigóták fenotípusos*, azaz csökkent enzimaktivitáson alapuló szűrése lehetséges. A legtöbb fenotípusos teszt inkább a *homozigóta egyedek vizsgálatára alkalmas*, pl. elektroretinogrammal a progresszív retinaatrophia, kóros anyagcseretermékek (koleszterin, lipid, mukopoliszacharid, gangliozid, porfirin, cisztin stb.) kimutatásával azok felhalmozódása mutatható ki a szövetekben, a vérben és a vizeletben. A többgénes betegségek változatos fenotípusos expresszivitást mutatnak, eltérő formákban jelenhetnek meg. Kimutatásukat megnehezíti, hogy kialakulásukban jelentős a környezet szerepe is. Az ide sorolható poligénes csípőízületi dysplasia esetében a röntgenvizsgálat (CT) fenotípusos tesztnek is tekinthető.

**Genetikai vizsgálatok.** Az örökítő anyag vizsgálata egyrészt a genommutációk (*citogenetikai vizsgálat*), másrészt mutáns gének közvetett (*marker*es) vagy közvetlen vizsgálatára (*génteszt*) irányul.

*Citogenetikai vizsgálat* (kromoszóma, kariogram és kariotípus vizsgálat). A *kariogram* az adott egyed metafázisban lévő teljes diploid kromoszóma-garnitúráját jeleníti meg. A szabályos vagy rendellenes haploid *kariotípus* megállapításához, a kariotipizáláshoz, mindig több kariogram kiértékelése szükséges. Az állatok kromoszómái a vér limfocita tenyésztésében vagy más osztódó sejtekben vizsgálhatók. A limfocitatenyésztés heparinos vérből végezhető, a kromoszómák vizsgálatához általában az alábbi fontosabb lépések szükségesek:











- ▶ Mitogén anyag (fitohemagglutinin, PHA) adása a sejttenyészethez sejtosztódás serkentése és sejtranszformáció indukálása céljából.
- ▶ 48-72 órás sejttenyésztés.
- ▶ A sejtosztódás leállítás a metafázisban kolhicin vagy vinblasztin hozzáadásával, amelyek az osztódási orsó húzórostjainak működését blokkolják, és ennek hatása a metafázisos sejtek feldúsítása.
- ▶ Hipotonizálás, amely során a sejtek megduzzadnak, sejthártyájuk felszakad és a kromoszómák elkülönülve egy csomóban együtt maradnak.
- ▶ A sejtszuspenzió fixálása és tárgylemezre vitele, a kromoszómák megfestése (*Giemsa* és fluoreszcens festés, fluoreszcens in situ hibridizáció, FISH).
- ▶ Esetleg sávfestés alkalmazása az eltérő kondenzálódású területek kimutatására (G, Q, R, C, T és N sávfestés).

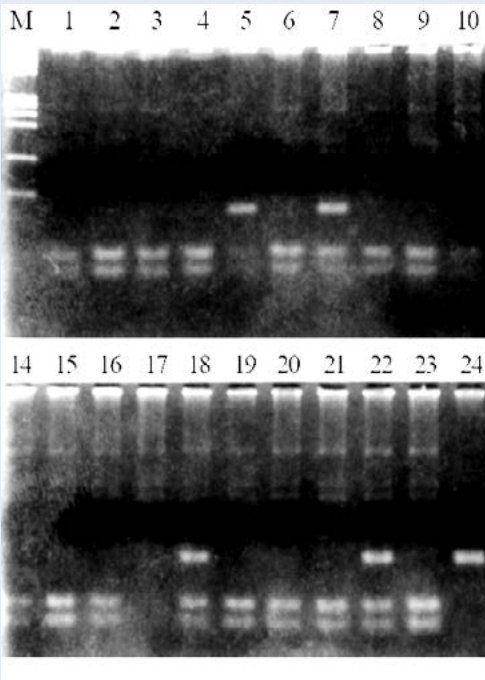
*Molekuláris szintű gén- és mutáció vizsgálatok (DNS, génteszt);* kutyában közel 200 monogénes betegségnél lehetséges molekuláris vizsgálat. A DNS-teszteknek, a gének két alapvető megközelíthetősége alapján, két nagyobb csoportja különíthető el:

1. – *Közvetlen géndiagnózis (I. típusú markeres vizsgálat):* Direkt génkimutatás, amely során a gén és mutációját magába foglaló polimorf szekvencia közvetlen (allélspecifikus) kimutatására kerül sor. A gén és a mutáció közelebbről is megismerhető, a vizsgált szakasz bázissorrendje szekvenálással meghatározható.
2. – *Közvetett vagy markeres vizsgálat (II. típusú kapcsolt markeres vizsgálat, DNA linkage test):* Indirekt géndiagnózis, amely során a génhez szorosan kapcsolt vagy abba beépült polimorf mikroszatellitát mutatunk ki PCR technikával. Ilyenkor a mutáns, sokszor óriás génszakaszt, a hozzá szorosan kapcsolódó rövidebb és polimorf szekvencia kimutatásával közelítjük meg. A vizsgálatnál a szorosan kapcsolt STR (mikroszatellita) szekvenciáját, ill. hosszát kell beazonosítani az adott kutyapopulációban előforduló több mikroszatellita közül. A mikroszatelliták ugyanúgy szegregálódnak, mint a gének. Közülük egy egyedben adott lokuszon mindig kettő van, ha azonosak, akkor az egyed homozigóta, ha eltérnek, akkor heterozigóta. A génhez (mutációhoz) kapcsolt mikroszatellita allél szegregációjának vizsgálata és beazonosítása *informatív kutyacsaládok* egymást követő két nemzedékében lehetséges, ahol a rendellenesség homozigóta és heterozigóta formában is előfordult. A módszernek számos hátránya van, ilyenek az új mutációk (crossing over) létrejötte és az addig kapcsolt részek elkülönülése, a gyakori heterogénia jelensége, a kapcsoltság fajtaspecifikussága, különböző populációkban eltérő mikroszatelliták kapcsolódhatnak ugyanazon mutációhoz, az STR marker nem minden populációban polimorf (a marker lokuszon homozigóta fixálódás is lehetséges), továbbá az adott tesztet szabadalmi oltalom is védheti. A közvetett DNS-tesztet ezért sokszor adott kutyapopulációra és fajtára kell kidolgozni, és a teszt csak abban a populációban működőképesek megbízhatóan.

Napjainkban számos öröklődő anomália (pl. retinaatrophia egyes formái, *von Willebrand*-betegség) a hibás gént is magába foglaló DNS-szakaszok polimorfizmusa révén molekuláris genetikai módszerrel, *közvetlen génteszt*tel igazolható. A genetikai tesztek segítségével legjobb esetben megállapítható az adott kutya hordozó volta. Bizonyos esetekben a géntesztek eredménye nem eléggé egyértelmű és egyébként is csak az egygénes terheltségek meghatározására alkalmasak. *Közvetett géntesztek* a mikroszatellita-markeres (STR) vizsgálatok, amelyekkel a mutálódott génnel szorosan kapcsolódva öröklődő polimorf DNS-szakaszokat vizsgáljuk PCR-rel. PCR genotípus tesztel pl. megállapítható az enzimdefektusok egy része is, így spánielben a foszfofruktokináz, a basenjiben a piruvátkináz hiánya.

Főlszaporításuk után a restriktációs enzimekkel hasított génszakaszokat és a génekhez kapcsolódó STR-mikroszatellitákat elektroforézissel választják szét illetve festés során (pl. etidiumbromiddal) kontroll mellett azonosítják. A heterozigóta hordozóknál mindig jellemző mintázat igazolható (**3. és 4. ábra**), a közvetett mikroszatellita vizsgálattal két allél (STR kimutatás), a közvetlen DNS-teszttel három szakasz (két hasított és egy teljes génszakasz) mutatható ki a gélben.

Homozigóta (egészséges)	Heterozigóta (hordozó)	Homozigóta (beteg)
AA	Aa	aa
		
		
EE	Ee	ee
		
		
		



**3. ábra (fent)** – A homozigóták és a heterozigóták gélelektroforetikus sávjai vázlatosan mikroszatellita alapú génkapcsoltsági (felül, STR-PCR) és közvetlen pontmutáció kimutatási (alul, SNP-PCR-RFLP) rendszerben. (*Jelmagyarázat:* AA, EE = homozigóta egészséges; Aa, Ee = heterozigóta recesszív mutáció hordozó/vörös szint rejtő; aa, ee = homozigóta beteg/vörös egyedek).

**4. ábra (balra)** – Közvetlen pontmutáció kimutatás a valóságban; mutáns és egészséges allélek PCR-RFLP rendszerben gélben futtatva. Megjegyzés: A báziscsere miatt a mutáns allél restriktions enzimmel további két szakaszra bontható, ezért látható a heterozigótákban három, a homozigótákban kettő (beteg) vagy egy (egészséges) sáv.

## 2.6. Poligénes betegségek vizsgálata molekuláris módszerekkel

A poligénes megbetegedések jellemzője a *polifaktoriális háttér* (több mutáns gén és terhelő környezeti hatások együttes hatása) és a *familiáris jelleg*, azaz a rokonok közötti előfordulási arányuk magasabb, mint a populáció egészében. A poligénes megbetegedés populációs szinten a *betegség hajlam* fogalmának bevezetésével értelmezhető a legegyszerűbben. A hajlamot is jellegként (kóros tulajdonságként) foghatjuk fel (*hajlam = kóros jelleg!*). A betegség hajlam lehet mono-, oligo- és poligénes háttérű. Ha *monogénes*, akkor mendeli öröklést mutató nagyhatású gén penetranciája lehet változó, vagy nem teljes, sőt közbülső (intermedier) jellege is előfordulhat, de változó expresszivitása is megfigyelhető. A környezeti tényezők szerepe monogénes bántalmaknál jelentéktelen, de nem hanyagolható el teljesen. Ha a betegség hajlam *poligénes* (polifaktoriális) öröklődésű, akkor a környezeti tényezők is jelentős szerepet játszanak a megbetegedés kialakulásában. A populációgenetikában a poligénes betegség hajlamra öröklődhetőségi érték ( $h^2$ ) számítható, normáloszlással jellemezhető, és mint küszöb-tulajdonságnak küszöbértéke is van.

*Küszöbértéken* a hajlam azon határértéke (*háttérben lévő mutáns génhányad*) értendő, amely fölött az adott környezeti feltételek mellett a betegség megjelenik. Tipikus példák erre a háziállatok egyes *szívbetegségei* (ductus arteriosus, foramen ovale) és a kutya *csípőízületi diszpláziája*, amelyek környezethatásokra manifesztálódnak és súlyosbodhatnak (további részletek lásd a populációgenetika genotípus-környezet kölcsönhatása részben).

Poligénes betegségek kimutatására *DNS markerek* alkalmazhatók. A poligénes rendellenesség nagyobb hatású, a betegség kialakulása szempontjából fontosabb, vagy akár döntő génjei és egyes polimorf mikroszatellita-markerek között kapcsoltág állhat fenn, így a DNS markerek (QTL-ek, DNS-chip, új generációs szekvenálási technikák) kimutatásával a poligénes betegség fontosabb génmutációi is, közvetett módon, kimutathatók. QTL alapú DNS-profil vizsgálattal a súlyosan terhelt egyedek igazolhatók és szelektálhatók.

A csípőízületi diszplázia (CSD) kialakulásában résztvevő génhelyek térképezése és alkalmazása a kutyatenyésztésben napjainkban egyre inkább előtérbe kerül. A CSD olyan sokgénés háttérű genetikai betegség, amely kialakulásában *kis- és nagyhatású génmutációk* és elsősorban táplálási (D-vitamin, Ca, P ellátás) és megerőltető mozgattal kapcsolatos *környezeti tényezők* játszanak jelentős szerepet. A megfigyelhető és a röntgen-vizsgálattal kimutatható kóros fenotípusra alapozott szelekció a gyakorlatban nem mutatkozik eléggé hatékonynak, mivel a CSD öröklődhetőségi értéke közepes (0,2–0,5) nagyságrendben mozog és kialakulásában igen jelentős szerepe van a környezeti tényezőknek is. A 20-50%-os genetikai háttér mellett a környezeti tényezők szerepe 50-80%-osra tehető. Napjaink kutatásai olyan molekuláris genetikai markerek feltárására irányulnak, amelyek alapján eredményes szelekció és diszplázia-mentesség valósulhatna meg az erősen érintett kutyafajtákban. A molekuláris genetikai megközelítés alapján a CSD előfordulása a terhelt állományokban a minimális szintre csökkenthető, vagy teljesen fel is számolható. A kapcsoltági alapon végzett QTL géntérképezéssel kimutathatók a fontosabb CSD-génmutációk és a rezisztencia-markerek lokalizációi a kromoszómákon. A QTL-ek kimutatását jelenleg számos tényező nehezíti meg, ezek közül fontosabbak pl. az egyes génhelyek méretei és hatásaik, a résztvevő allélek gyakorisága és sűrűsége a kutya géntérképén, továbbá a jelleg öröklődhetősége, a variancia mértéke, a vizsgált állatlétszámok és az alkalmazott molekuláris genetikai módszerek milyensége. A QTL-azonosítás statisztikai valószínűségének növelésére egymástól távolabb álló populációk tervezett keresztezéseire van szükség. A CSD kialakulásában vagy éppen a CSD-mentességben döntő

szerepet játszó génmutációk és normális gének feltárása és vizsgálata csak olyan mesterségesen tervezett kutya populációkban és egymást követő nemzedékekben lehetséges, ahol a gének nyomon követhetők. Ilyen hasznos és informatív keresztezéseknek bizonyultak azok a kutya populációk, ahol az egyik szülői vonal diszplázia-mentes (ilyenek pl. a kiváló csípőízületre erősen szelektált versenyagarak) és a másik szülői vonal genetikailag erősen terhelt fajta (pl. labrador vagy német juhászkutyák). Ilyen informatív keresztezéseket vizsgálva, a csípőízület maximális lazasága (a combcsont feje és az acetabulum közötti távolság) tekintetében, az allélek 96%-ánál mendeli öröklésmentet igazoltak, az öröklődhetőséget 0,61-nek találták. Az eddigi eredményeik alapján az igen laza csípőízület háttérében nagyhatású génmutáció feltételezhető. Több ezer kutyán, négy fajta populációban (német juhász, golden retriever, labrador retriever, rottweiler) végzett poligénes (környezeti és additív génhatásos) és kevert (poli- és monogénes) modellekben a CSD és a könyökizületi diszplázia genetikai háttérét és a feltételezett monogénes hatást autoszomális recesszív öröklődésűnek találták. Eszerint a nagyhatású génre (genetikai alapú markerekre) végzett szelekció (MAS, marker assisted selection) jelentős genetikai előrehaladást eredményezhetne a kutyaállományokban. Német juhászkutyákon végzett más vizsgálatok is megerősítik nagyhatású gén(ek) meglétét a CSD háttérében, az additív poligénes hatások mellett. Széleskörű, 8500 állatra, 20 kutya családra kiterjedő háromgenerációs vizsgálatokban nagyhatású domináns gén központi szerepét nagyon valószínűnek találták. A röntgenvizsgálattal megállapított súlyos klinikai esetekben homozigóta (AA), míg az enyhébb esetekben heterozigóta genotípust (AB) valószínűsítettek. A nagyhatású génmutációk kimutathatósága természetesen nem mond ellen annak az eddigi felfogásnak, hogy a CSD poligénes háttérű, környezeti tényezők által is befolyásolt küszöbtulajdonság kutyában. A mutáns háttér gének között egyesek nagyobb hatással rendelkezhetnek, és döntőbb befolyással lehetnek a betegség kialakulására. A CSD-szelekció eredménytelensége és a kedvezőtlen allélek magas gyakorisága az enyhébb esetek tenyésztésben tartásával magyarázható. A kutyaállományokban *csak a heterozigóták (enyhe, kevésbé súlyos esetek) következetes kiszűrésével érhető el jelentős genetikai javulás*. Számos kutya fajtánk nagymértékű CSD-terheltségének legfőbb oka a sok évtizedes következtelen és kevésbé hatékony szelekció.

## 2.7. Öröklődő betegségek megelőzése, védekezés

*Nem genetikai lehetőségek:* Néhány, inkább kivételes esetben, a környezeti tényezők módosításával a genetikai betegség kialakulása vagy súlyosbodása megelőzhető. Ilyen pl. a kutya csípőízületi diszpláziája is, ahol a környezeti tényezők optimalizálása, különösen növendék korban, csökkentheti a megbetegedés súlyosságát. A táplálékkorlátozás, a kímlő mozgatás, az ásványianyag és a vitaminellátás javítása csökkentheti a diszplázia súlyosságát vagy akár klinikai tünetekben történő megmutatkozását is. Szerv- és szövettranszplantáció, plasztikai sebészet, pl. csontvelő-átültetés, m. pectineus átvágás, vesetranszplantáció stb. alkalmasak lehetnek a betegségek elfedésére és a defektus-mentesség látszatának keltésére.

*Tenyésztési, genetikai lehetőségek:* Ismeretes, hogy a forszírozott teljesítményre végzett szelekció, vagy szorosabb beltenyésztés – esetenként a génhibák és teljesítmény között fennálló asszociáció miatt – rendellenességek véletlenszerű fellépésének oka lehet. Ilyen pl. az agarak (whippet) izomtúltengése, ahol a heterozigóták jobb versenyteljesítményt mutatnak fel, a homozigóták viszont komoly mozgászavarral küzdenek.

*Heterozigóta-szűrés és szelekció:* A megelőzés legfontosabb eleme a rendellenességtől mentes apaállatok alkalmazása a tenyésztésben. Az ilyen párosításokból, függetlenül az anyaállatok genotípusától, csak egészséges utódok szülehetnek! Heterozigóta szűrések bevezetésével a hordozó apaállatok kivonhatók a tenyésztésből. Szoros *beltenyésztés elkerülése* (kivétel a tesztpárosítás) szintén alkalmas módszer lehet a genetikai rendellenességek megelőzésében, mivel a rokonpárosításokkal egyúttal a terheltséget hordozó egyedek találkozásának és a betegség fellépésének a valószínűsége is nő.

*Rezisztencianemesítés és tenyésztés* csak kevés esetben jelenthet megoldást és mentességet genetikai terheltségektől. Reménykeltő lehetőségeket kínál az egyes MHC haplotípusok és a betegség rezisztenciák között fennálló kapcsolat.

*A megelőzés és a szelekció gyakorlati lehetőségei állatpopulációkban:* Egy-egy fajtapopulációban előforduló örökletes hibák vizsgálatakor mindenekelőtt tisztázandó, hogy érdemes-e egyáltalán a terheltségre szelekciót végezni és hatékonyak lehetnek-e a szoba jövő tenyésztői intézkedések. A fajtanevelés és a fajtajellemző tulajdonságok megőrzése, sőt javítása mellett rendszerint csak az örökletes hibák egy részének kiküszöbölésére gondolhatunk. Valójában csak azokra az örökletes rendellenességekre érdemes szelekciót végezni, amelyek viszonylag gyakoriak és nagyobb mérvű kárt okoznak. A tenyésztői döntést azok a lehetséges alternatív megoldások (pl. gyógyító vagy egyszerű sebészeti beavatkozások, higiénia, tartás, takarmányozás, fogantatás, megelőző intézkedések, tenyészállatok kiválasztása stb.) is befolyásolják, amelyekkel a genetikai rendellenesség enyhíthető vagy kiküszöbölhető. Így pl. a kutyák egyéves kor után jelentkező epilepsziájának tünetei enyhíthetők, sőt gyakorlatilag tünetmentessé tehetőek gyógyszerek rendszeres adásával és kedvencállatként megtarthatók. A jövőben szoba jövő géntechnológiai eljárások (szomatikus génterápia, géntranszfer) alkalmazása is adott esetben a radikális szelekció ellen szólhat, jóllehet ezek állatgyógyászati célú bevetése a kezelési költségektől és az adott időszak társadalmi-etikai normáitól is nagymértékben függ. Modellszámításokkal igazolták, hogy az állattenyésztésben a genetikai terheltségekre végzett következetes szelekcióval – ugyanúgy, mint sok más tulajdonság esetében – sikerek érhetők el.

Amennyiben valamely rendellenesség egy tenyészetben vagy vérvonalon belül, esetleg magán a tenyészállaton jelentkezik, a teendők a következők. A rendellenesség felszámolására vagy jövőbeni jelentkezésének megelőzésére tenyésztési terv dolgozandó ki az alábbiak szerint:

1. – Kedvencállatoknál ivartalanítással vagy gyógyszeres meddővé tétellel a további szaporodás megelőzhető.
2. – Szelekciós és párosítási terv (esetleg tesztpárosítások) kidolgozása a bántalom jövőbeni fellépésének megelőzésére. Ugyanezen egyedek informatív családként is szolgálhatnak a DNS-teszt kidolgozásához.
3. – Diagnosztikai módszerek (citogenetikai vizsgálatok, laboratóriumi tesztek, közvetlen gén- és markeres vizsgálatok) kidolgozása a hordozó és a defektus-mentes egyedek elkülönítésére a populációban.

A gyanús és a beteg állatok ivartalanítása – bár egyes esetekben járható út – mégsem tekinthető szakszerű, a probléma lényegére irányuló megoldásnak. A döntést sok esetben a genetikai rendellenesség súlyossága is nagymértékben befolyásolja. Kivételesen (elsősorban kedvencállatoknál!), kisebb hibánál még az is elképzelhető, hogy egy-egy hordozó egyed utódokat (nem feltétlen tenyészállatokat) produkál. A kevésbé jelentős genetikai hiba esetében pedig az adott állatnak akár jó tenyészértéke is lehet.

A tenyésztési terv alapos körütekintést és átgondolást igényel. A teendőket az öröklésment ismerete határozza meg. *Dominánsan öröklődő* bántalomnál viszonylag egyszerűbb a helyzet; az anomáliát mutató egyedeket egyértelműen ki kell zárni a tenyésztésből. Csak egyetlen esetben tehető kivétel, ha a rendellenesség jelentéktelen és az egyed minden egyéb tekintetben kiváló. Továbbtenyésztéskor számolni kell az utódok kb. 50%-ának genetikai terheltségével. A dominánsan öröklődő rendellenesség egy nemzedék alatt, jelentéktelenebb hibánál pedig néhány generáció után gyakorlatilag teljesen fölszámolható vagy spontán meg is szűnik.

Ha a genetikai bántalom *recesszíven öröklődik*, a tenyésztői beavatkozás összetettebb. Ezek a rendellenességek alapvetően két módon ismerhetők fel és szűrhetők ki. Mivel a bántalom csak a homozigótákban manifesztálódik, azokat tilos továbbtenyészteni. A rendellenesség ezzel nem szűnik meg a populációban, de a mutáns gén gyakorisága kezdetben jelentősen, később viszonylag lassabban csökken, majd alacsonyabb szinten perzisztálódik. A recesszív genetikai terheltség csak az egészségesek továbbtenyésztésével tartható alacsony szinten és kis szerencsével, idővel teljesen el is tűnhet a tenyészetből. Különösen a tenyészhímeknél végzett következetes szelekció segítheti elő a rendellenesség megszűnésének felgyorsulását. A szelekció során a hordozók száma a populációban mindig lassabban csökken, mint a klinikailag megbetegedetteké (5. ábra). Bár a recesszív gént hordozók nem különíthetők el a homozigóta egészséges állatoktól, egymás közti párosításuk bármikor felszínre hozhatja a terheltséget.

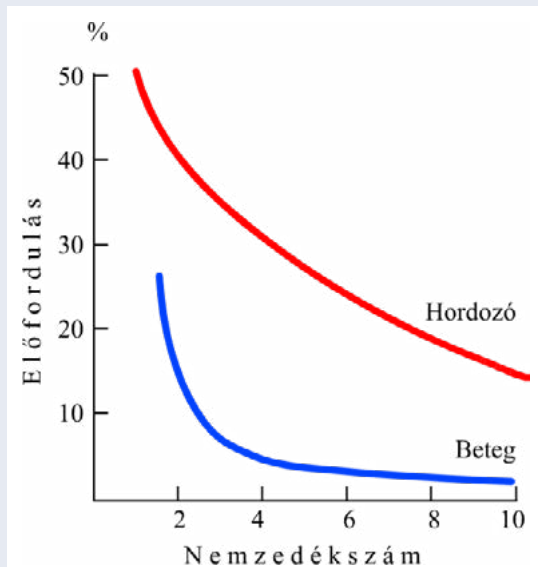
Az anomália teljes felszámolása a hordozó egyedek azonosíthatóságán (*a heterozigóták szűrhetőségén*) múlik. Ha erre a célra valamilyen laboratóriumi teszt (biokémiai szűrővizsgálat, enzimaktivitás mérés, direkt vagy indirekt génteszt) rendelkezésre áll, a probléma megoldást nyerhet. Valamennyi gyanítható egyed szűrővizsgálata után a hordozókat nem ajánlott tenyésztésben tartani, hacsak valamilyen egyéb nélkülözhetetlen és kiváló tulajdonság nem indokolja. Az előnyöket és a hátrányokat mindenkor gondosan kell mérlegelni, de bármilyen megfontolás esetében is, a mindenkori legnagyobb hátrány az lesz, hogy az utódok 50%-a a bántalom hordozója marad. A gyakorlatban egyelőre még viszonylag csak kevés genetikai betegségnél lehetséges a heterozigóták laboratóriumi vagy molekuláris szűrése.

Az egyes anomáliák *recesszív génmutációinak állományszintű csökkentésére* több fokozatú program kínálkozik:

- ▶ Elsősorban a nyilvánvalóan *beteg (homozigóta)* egyedeket kell kizárni a tenyésztésből.
- ▶ Másodsorban a felismert hordozó, de klinikailag egészséges, *heterozigóta* egyedek vonandók ki a tenyésztésből.
- ▶ Harmadsorban az ellenőrzött állományban csak egészséges (homozigóta, *mutáció mentes*) állatokkal, elsősorban hímekkel kell *párosítani*.

Az egyes lépések megtételével állományszinten nagyon tanulságosan alakul az egészséges és a hordozó állatok aránya. Az anomáliát mutató homozigóták következetes kizárásával viszonylag gyors és felszínen látványos eredmény érhető el. A heterozigóta hordozó egyedek kizárása további igen nagy lépést (mentességet) jelenthet a genetikai terheltségek leküzdésében. A legnagyobb gondot általában éppen az utóbbi lépés, a hordozók felismerése jelenti. Ha a súlyosnak minősíthető genetikai rendellenesség vagy hiba már csak elvétve mutatkozik az állományban, akkor a hordozók kizárásának igen nagy lesz a jelentősége, mert nélkülük a hibától gyakorlatilag mentessé válik az állomány. A rendelleneségtől mentes állatokkal végzett párosítás statisztikai módszerekkel mérve is a leghatékonyabban alkalmazható eljárás a gyakorlatban. Mind a kistenyészetek állománya, mind a fajtapopuláció egésze így javítható a leggyorsabban. Nagy mutáció gyakoriság esetében elsősorban a terheltségtől mentes hímeket kell felismerni és tenyésztésben tartani. Ha feltételezzük ugyanis, hogy az állomány nőivarú egyedei hordozók, és csak a betegség mutációjától mentes hímekkel fedeztetünk, (vagy olyan párosításokra törekszünk, ahol az egyik fél bizonyosan mutációtól mentes), akkor a bántalom hordozóinak száma nemzedékről nemzedékre feleződik, a megbetegedettek száma pedig nullára csökken. Ez abból adódik, hogy a homozigóta egészséges állatok, hordozókkal párosítva, nem képeznek homozigóta betegeket, utódaik fenotípusosan 100%-ban egészségesek (50% hordozó, de egészséges; 50% homozigóta egészséges).

5. ábra – A beteg és a hordozó egyedszám gyakoriságának csökkenése populációs szinten a homozigóta beteg állatok következetes szelekciójával.



Az örökletes bántalmaknak nem kis hányada *sokgénés (poligénés)* tulajdonság. Ahhoz, hogy a rendellenesség külső jelekben, tünetekben is megnyilvánuljon, a mutáns recesszív gének halmozódása és környezeti terhelő hatások szükségesek. A sokgénés rendellenességektől történő mentesítés egyike a legnehezebb tenyésztői feladatoknak, az egyetlen igazán járható út a *következetes szelekció*. Ideális esetben a több génhez kötött genetikai anomáliáknál egyetlen olyan *egyedet sem szabadna tenyésztésben tartani, amely valamilyen formában, akár csak enyhe mértékben is mutatja a rendellenességet*. Ezek az állatok a betegségért felelős mutáns gének túlnyomó hányadát hordozzák, s így nagyon valószínű, hogy azok jelentős részét utódaiknak is átadják.

A gyakorlatban csak a súlyosan megbetegedett egyedeket nem tenyésztik. Az enyhébb eseteket tenyésztésben tartják, különösen, ha az adott egyed egyéb tekintetben kiváló, sőt a fajta szempontjából éppen megőrzendő és fenntartandó tulajdonságokkal is rendelkezik, emiatt a *szelekció gyenge hatékonyságú*. A nemkívánatos génmutációk egy része mindvégig fennmarad a fajtapopulációban, a felszámolás reménye bizonytalan távlatokba tolódik.

A csípőízületi diszplázia (CSD) genetikai prevenciójának lehetőségei: A gyakorlatban a CSD-re végzett szelekciónak két lehetősége kínálkozik:

- ▶ *A fenotípusos (klinikai röntgenvizsgálatra, CT-re alapozott) szelekció*: A gyakorlati kutya-tenyésztésben csak a súlyosan megbetegedett egyedeket nem tenyésztik, ezért a *klinikai szűrőmunka gyenge hatékonysággal működik*. A heterozigótákban a mutáns gének viszonylag nagy gyakorisággal továbbra is fennmaradnak a tenyészetben, és a hatástalan selejtezés miatt a CSD-mentesség sohasem érhető el. A feltételezeten hordozó (*enyhe klinikai esetek*) kivonása a tenyésztésből (de nem a kedvencállat tartásból) jelentheti a legnagyobb genetikai előrehaladást. A CSD esetében is hatékonyabb megoldás a *családszelekció*, ami a terhelt kutyacsalád teljes kivonását jelenti a tenyésztésből. A család-szelekció a gyakorlatban nagy nehézségekbe ütközhet, mivel annak következetes végrehajtása egyes fajták esetében szinte a fajta felszámolását jelentené. Súlyosan megbetegedett állatok előfordulása bármely alomban nyilvánvalóvá teszi a szülők terheltségét, még akkor is, ha klinikailag egészségesnek tűnnek. Az ilyen almok a szülők (a kanok és a szukák) *tesztpárosításaként* is fölfoghatók, és alkalmasak annak eldöntésére, hogy a szülők, de a már időközben megszületett utódok is, tenyésztésben tarthatók-e.
- ▶ *Genetikai markerekre alapozott szelekció* (QTL, markerszelekció, MAS): A lehetőség napjainkban van megszületőben. Amennyiben a jelenleg is nagy intenzitással folyó kutya-genomikai kutatások olyan genetikai markereket (génmutációkat, ezekkel kapcsolatban álló mikroszatellitákat) tárnak fel, amelyekkel elindulhat egy hatékonyabb szűrőmunka, akkor a CSD-vel terhelt kutyafajták, elsősorban a munkakutyák CSD-mentesítésének újabb lehetőségei tárulnak fel. Ez a megoldás a kutya-genomikai kutatások felgyorsulása miatt már a jelen lehetőségeit jelenti (részleteket lásd előbb; molekuláris módszerek a poligénés rendellenességek kimutatására). Napjainkban egyes fajtáknál már kötelező CSD szűréseket végeznek, a tenyészállatokat minősítik, és a diszplázia bizottság által megadott eredményt a törzskönyvben is feltüntetik. A törzskönyvben a fajtára jellemző genetikai betegségek DNS-teszt eredményeit is (hordozó, mentes) ugyanígy fel kell tüntetni. Ezeket az adatokat az adott fajtagondozó egyesület (szervezet, klub) a tenyésztési szabályzatában rögzíti.

## 2.8. Az állatorvos szerepe

Az örökletes alapú betegségek diagnosztizálása és megelőzéshez nyújtandó genetikai tanácsadás az állatorvos feladata. Az állatorvosi gyakorlatban egyes plasztikai és korrekciós műtétek (CSD protézis, entropium, ektropium, veseátültetés) fenotípusosan is megjelenő genetikai terheltségeket fedhetnek el. Ilyen állatok tenyésztésben tartása tilos. Genetikai rendellenesség eltüntetését célzó plasztikai műtéten átesett állatok ellenőrizetlen „tenyésztésben” tartásával, a gondatlan „tenyésztő” nagyon hatékonyan járulhat hozzá a mutáció állomány szintű elterjedéséhez. Az ilyen egyedek szaporításával, még abban az esetben is, ha a tenyészpár másik tagja egészséges homozigóta, az utódok 100%-a terheltség hordozó lesz. A hordozó egyedek fenotípusosan egészségesek. Ennél rosszabb a helyzet, ha a párosításnál az egyik egyed homozigóta, a másik pedig egészséges heterozigóta hordozó. Ebben az esetben az utódok 50%-a beteg homozigóta, 50%-a egészséges hordozó lesz. Az ilyen esetekben az állatorvosok, genetikai tanácsadással és a tulajdonos felvilágosításával, nagyon sokat tehetnek az örökletes betegségek megelőzése és még nagyobb arányú elterjedése érdekében. A DNS vizsgálatra alkalmas és a szakszerűen vett minta molekuláris laboratóriumba küldése és a heterozigóta (hordozó, carrier) szűrés megszervezése is közös állatorvosi és tenyésztői feladatnak minősül.



# 3.

## SZERVEK ÉS SZERVRENDSZEREK ÖRÖKLŐDŐ BETEGSÉGEI

---

A kutya örökletes hátterű rendellenességeinek száma nagy, ma már több mint 1000 genetikai terheltség ismert. Közülük jó néhány sohasem kerül megállapításra (ritka betegségek), egyesek csak nagyon bonyolult laboratóriumi módszerekkel ismerhetők fel. Nem kevés ugyanakkor azon betegségek száma sem, amelyeket szabad szemmel vagy klinikai vizsgálattal is jól diagnosztizálhatunk. A kutya genetikai betegségeinek általános és közös jellemzője, hogy főleg *autoszomális recesszíven (AR) öröklődő mutációk okozzák*. Általában olyan újszülött- és fiatalkori megbetegedések, ahol gén- vagy marker-diagnózis és szűrés napjainkban legtöbbször lehetséges. A kutya örökletes hátterű betegségeinek száma, s így a recesszív génmutációk gyakorisága is, a szelekció hiányosságai és a beltenyésztésből adódó génsodródás miatt, lényegesen magasabb, mint a haszonállatoké. Ezért a kutyák genetikai betegségei kiemelkedő jelentőséggel bírnak az állatorvosképzésben.

A betegségek, szervek és szervrendszerek szerinti felosztása gyakorlati és klinikai nézőpontból is célszerűnek látszik. Jelenlegi ismereteink szerint beszélhetünk a fej és a fogazat, a szem, az idegrendszer, a kültakaró, a belső elválasztási mirigyek, a vese, a mozgatószervek, a szív és a keringési szervek, az ivarszervek stb. genetikai rendellenességeiről. Vannak olyan bántalmak, amelyek egyik csoportba sem sorolhatók be, ilyenek pl. a különféle örökletes anyagcsere-zavarok.

A Dog Genome Project keretében a **kutya** (*Canis lupus familiaris*) **genomját** is szekvenálták (2004), elsőként az erősen beltenyésztett boxer kutyafajta egyik egyedében. A kutyagenom mérete is az emberi genoméhoz hasonló, 2.5 milliárd bázispárból áll, és több mint 19000 gént kódol. A kutya magi DNS állománya 39 pár ( $2n = 78$ ) kromoszómába rendeződik. A 20-21. században fajtatisztán tenyésztett kutyapopulációkban eddig több mint 1000 öröklődő betegséget írtak le. Közülük közel 100 rendellenesség (génmutáció) közvetlen, vagy közvetetten a küllemmel kapcsolatos. A molekuláris alapú szelekció ma már, közvetlen vagy kapcsoltsági DNS-tesztek formájában, lehetővé teszi a genetikai rendellenességekkel szembeni hatékonyabb védekezést is. Jóllehet a *DNS alapú szűrővizsgálat* lehetősége csak a betegségek kis hányadában áll fenn. Napjainkban a DNS-teszttel *kimutatható genetikai rendellenességek száma 200 körülire tehető*, az okozó génmutációk (inkl. allelikus mutációk) száma meghaladja a 250-et. Az igényes kutyatenyésztők így ma már szűrik állományaikat, de elsősorban tenyészkutyaikat, az ismertebb genetikai betegségekre.

### 3.1. Az immunrendszer öröklődő bántalmai

#### Immunrendszer:

Az immunrendszer az emlős szervezetek alapvető élettani szabályozó rendszere, amelynek feladata az idegenként felismert antigének eliminálása a szervezetből. A legtöbb antigén azonos valamilyen fehérje-, poliszacharid-, polipeptid-, vagy esetenként nukleinsav molekulával. Az immunrendszer működése két fő összetevőből, a celluláris és a humorális immunválaszból áll. A sejtes immunválasz fő összetevői a T-sejtek (thymus, T-lymphocyták, thymocyták) és a B-sejtek (csontvelő, B-lymphocyták, plazmasejtek). Az előbbi sejtek specifikus stimulációra T-helper vagy T-effektor sejtekké alakulnak át. A sejtes immunválasz elsősorban a szövet- és szervtranszplantációnál, daganatos sejtburjánzásnál, intracelluláris vírusos és gombás fertőzéseknel aktiválódik. A humorális immunválasz során a B-lymphocyták és plazmasejtek aktiválódnak és a szervezetbe kerülő antigének ellen specifikus ellenanyagokat, immunglobulinokat termelnek (*szerzett vagy adaptív immunitás*). Az immunglobulinoknak a bakteriális és vírusos fertőzések leküzdésében van szerepe és több formájuk, így az IgG, az IgM, az IgA, az IgD és az IgE ismeretesek, elsősorban funkciójuk, molekulatömegük és láncfelépítésük alapján különböznek egymástól. Az immunglobulin fehérjemolekulák könnyű- és nehézláncból állnak, amelyek az antigéneket jelölik meg a védelmi rendszer (a macrophágok) számára. A komplement rendszer plazmafehérjéi szintén szükségesek az antigének elpusztításához, ezek az ellenanyagokkal megjelölt antigén-antitest komplexek felszínén aktiválódnak. Az immunglobulinok által megjelölt és a komplementfehérjék által aktivált antigén-antitest komplexeket a makrophágok kebelezik be. Az immunrendszer további fontos része az MHC (major histocompatibility complex) géncsoport által meghatározott fehérjék, a hisztoglobulinok és az egyes komplementek (*veleszületett immunitás*). A hisztoglobulin típusok és egyes betegségrezisztenciák között összefüggés feltételezhető. Azonban éppen a betegségrezisztencia kérdésében inkább az látszik valószínűbbnek, hogy nem egy bizonyos hisztoglobulin készlet, hanem a kapcsolt MHC gének/allélek (haplotípusok) minél nagyobb heterozigotizációja, vagy rezisztencia haplotípusok megléte szükséges a jó ellenálló képességhez. Az MHC immunrendszer (leucocyta antigének) valamennyi összetevőjének génje és lokalizációja emberben ismert. Bármely gén mutációja veleszületett immundefektushoz, autoimmunitáshoz, vagy immunhiányos kórkép kialakulásához vezethet, amelyek közös jellemzője a különféle fertőzésekkel szembeni nagyobb fogékonyság. Az immundeficienciában a különféle fertőzések során csökken vagy elmarad az immunrendszer felismerő és reakcióképessége és az egyébként csak fakultatív vagy opportunistá kórokozókkal szemben fokozott érzékenység mutatkozik. Az immunhiányos állapot klinikai következménye a szervezet megbetegedése valamilyen bakteriális, vírusos, gombás és parazitás fertőzésben, de nem ritkán légzőszervi bántalom alakul ki. Az immunhiányos állapotokat célszerű annak megfelelően felosztani, hogy az immunrendszer melyik összetevőjét érintik, eszerint a következő típusai különböztethetők meg:

*Autoimmunitás:* A szervezet saját antigénjeire irányuló immunválasz.

*Antigén-specifikus immunválasz hiányosságok:*

- ▶ Immunglobulin-hiányos szindrómák (B-sejtes immundeficienciák).
- ▶ Szelektív immunglobulin-hiányok (B-sejtes immundeficienciák).
- ▶ Sejtes immunválasz-hiányok (T-sejtes immundeficienciák).
- ▶ Súlyos, kombinált immunhiányok (B- és T-sejtes immundeficienciák).

*Nem antigén-specifikus immunválasz hiányosságok:*

- ▶ Phagocytarendszer elégtelensége (adhéziós fehérjehiányok, neutrophil granulocytata- és leukocytahiányok, működészavarok).
- ▶ Komplementhiányok.

Az immunhiányos kórképeket számos génmutáció monogénes és poligénes jelleggel is okozhatja, a molekuláris genetikai háttérben a *heterogénia* és a *komplex öröklődés* szinte általános. Ma már kutyában is számos veleszületett monogénes és komplex öröklődésű immunhiányos kórkép (immundeficiencia) ismeretes, közülük fontosabbak a következők:

- ▶ **Atopia (allergiás dermatitis):** Számos fajtában előfordul, gyakori szövődményei a külső hallójárat gyulladása, a szőrhullás és a hyperpigmentatio.
- ▶ **Autoimmunitás (autoimmun vagy immunmediált megbetegedések):** Több immunmediált megbetegedést foglal magába.
  - **Autoimmun hemolitikus anémia** (lásd hematológiai rendellenességek).
  - **Immun-közvetítéssel thrombocytopenia:** Autoimmun betegség, elégtelen mennyiségű vérelemzke képződik és vérzések alakulnak ki.
  - **Pemphigoid, hólyagos:** Krónikus, autoimmun, szubepidermális, hólyagosodó bőrbetegség.
  - **Pemphigus:** Többféle immunközvetítéssel autoimmun bőrbetegség pemphigus komplexum; *pemphigus foliaceus*, *pemphigus vulgaris*, *pemphigus erythematosus et pemphigus vegetans*. Lásd bőrbetegségek.
  - **Szisztémás lupus erythematosus (SLE, kután/diszteroid):** Autoimmun megbetegedés, “collie orr” vagy “solaris dermatitis”. Lásd még bőrbetegségek.
- ▶ **Glutén (búza)-érzékenységi enteropáthia.** Allergiás és autoimmun formái különíthetők el.
- ▶ **Immunhiány (immunelégtelenség):** Több örökletes hátterű megbetegedés is ide sorolható.
  - **Csapdába esett neutrofil szindróma (trapped neutrophil syndrome, TNS):** A csontvelőben termelődő neutrofil granulociták nem jutnak a véráramba, neutropenia alakul ki és fertőzések következtében fiatalkori elhullás következik be. Border collie fajta diszpozíciós betegsége, DNS-teszt elérhető.
  - **C3 komplement-hiány** (membranoproliferatív glomerulonephritis, 1-es típusú): Rekurrens baktériumos fertőzések jellemzik, molekulárisan feltárt, deléciós és frameshift-stop codon mutáció okozza.
  - **Kutya fehérvérsejt-tapadási elégtelenség (canine leukocyte adhesion deficiency, CLAD):** A fehérvérsejtek CD18-as felületi molekulája beta-2-integrin (ITGB2) génjének mutációja, köldök- és más visszatérő fertőzések jellemzik a megszületés után, elhullással jár. Előfordul ír szetter és dobermann kutyáknál, DNS-teszttel vizsgálható.
  - **Súlyos kombinált immunelégtelenség (severe combined immunodeficiency, SCID-X-hez kötött és AR, agammaglobulinaemia):** Legsúlyosabb immunhiányos kórkép kutyánál, az X-hez kötött formánál csak a hímek betegszenek meg és mutatják a klinikai tüneteket, végzetes kimenetelű betegség.

- ▶ **Immunoproliferatív (Basenji) enteropathia (limfocitás/plazmasejtes enteritis):** Faj-tadiszpozíciós megbetegedés, amelynél az örökletes háttér feltételezhető. Nem zárható ki poligénes jellege sem.
- ▶ **Német juhászkutya pyoderma:** Idiopathiás mély pyoderma, bakteriális fertőzések jellemzik a bőr és a bőralatti szövetekben.
- ▶ **Pelger-Huët anomália:** Fehérvérsejtek fejlődési (morfológiai) rendellenessége, domináns öröklődésű nem teljes penetranciával, a homozigótákban letális.
- ▶ **Szelektív IgA hiány:** Az IgA hiányos kutyák visszatérő bőr és légzőszervi fertőzéseket mutatnak.
- ▶ **Szürke collie szindróma (grey collie syndrome):** Ciklikus, kb. 10-12 naponta jelentkező neutropenia, ciklikus haematopoiesis. Collie, ausztrál juhászkutya, francia bulldog, staffordshire bull terrier betegsége, DNS-teszt elérhető.
- ▶ **Újszülöttkori vérsajtoldódásos sárgaság (neonatalis isoerythrolysis):** Hemolítikus anaemia és sárgaság a DEA1 (A) negatív vércsoportú szukától és pozitív kantól származó kölyköknél a kolosztrális ellenanyagok fölvétele után.
- ▶ **Weimári vizsla immunelégtelensége:** A bőr és az izomzat visszatérő lázas fertőzései jellemzik, fajtadiszpozíciós megbetegedés, amelynél az örökletes háttér joggal feltételezhető.

#### DNS-teszttel vizsgálható immunhiányos kórképek:

- ▶ Kutya leukocita adhézions deficiencia (CLAD, canine leukocyte adhesion deficiency).
- ▶ Leukocita adhézions deficiencia típus III (LAD III).
- ▶ Súlyos kombinált immunelégtelenség (SCID, severe combined immunodeficiency).
- ▶ X-hez kötött súlyos kombinált immunelégtelenség (XD-SCI, X-linked severe combined immunodeficiency).
- ▶ Szürke collie szindróma (ciklikus neutropénia, canine cyclic neutropenia, grey collie syndrome).
- ▶ Csapdába esett neutrofil szindróma (TNS, trapped neutrophil syndrome).
- ▶ C3 komplement elégtelenség (C3 deficiency, complement component 3 deficiency).

#### ATOPIA (ALLERGIÁS DERMATITIS)

**Ok:** Az atopiás bőrgyulladás kutyák egyik leggyakoribb allergiás alapon kialakuló komplex oktanú bőrbetegsége. Oktanában és kórfejlődésében a genetikai hajlam (poligénes háttér, fajtadiszpozíció) fontos szerepet tölt be. Öröklődhetőségi értékét közel 0,5-re becsülik. Háttérében olyan gének változó expresszióját és kölcsön-

hatását igazolták, amelyek a bőr és az immunrendszer működésében, valamint a gyulladásos folyamatokban játszanak fontos szerepet. Génexpressziós (microarray) vizsgálatok eltéréseket állapítottak meg az IgE, a gyulladásos mediátorok (főleg citokin), az epidermisz barrier, az oxidatív károsodásjavítás, az apoptózis és a sejtciklusok működésében. Az összetett genetikai háttér fajtánként, de akár egyedenként is változhat, és jelentős eltéréseket mutathat. Emellett környezeti hatások (allergének, higiénia, baktériumok) is fontos tényezőknek számítanak az allergiás bőrgyulladás kialakulásában és súlyosságának fokozódásában.

**Jellemzők:** Az atopiás dermatitis több mint allergiás bőrgyulladás, a genetikai alapok miatt életre szóló állapot, amely egyedre szabott gyógykezeléssel remisszióban tartható. A komplex oktan miatt az atopiás dermatis nagyon változatos klinikai képet (különböző testrészeken pruritus, seborrhoea, urticaria, otitis, szőrhullás, hiperpigmentáció, száraz bőr stb.), és eltérő reakciókat mutat a különféle gyógykezelésekre. Az atopiás bőrgyulladás gyakran másodlagos bakteriális fertőzésekkel és táplálék allergiákkal is kombinálódik.

**Megelőzés, védekezés:** A komplex genetikai háttér miatt a genetikai tesztekre és a szelekcióra alapozott védekezés és megelőzés nem valószínű, hogy eredményre vezet. Ugyanakkor a súlyosan megbetegedett állatokat tenyésztésben tartani nem tanácsos. Az életfogytig tartó állapot egyben az állat élete végéig tartó egyedi gyógykezelést igényel, amely elsősorban allergén specifikus immunoterápiából, és rezisztencia vizsgálatra alapozott antibakteriális gyógykezelésből áll.

## AUTOIMMUNITÁS (AUTOIMMUN VAGY IMMUNMEDIÁLT MEGBETEGEDÉSEK)

**Immuntolerancia:** Az autoimmun betegségek oktanában az *immunológiai tolerancia* sérülése központi szerepet játszik. A szervezet rendelkezik olyan centrális és perifériás immunológiai tolerancia mechanizmusokkal, amelyek megakadályozzák, hogy a saját antigének (autoantigének) ellen immunreakció alakuljon ki. Az immunológiai tolerancia során az immunrendszer „tolerálja” a szervezet saját antigénjeit és nem indít ellenük immunválaszt. A limfociták keletkezése és érése közben mindig képződnek olyan sejtek (ún. autoreaktív limfociták), amelyek a saját antigéneket képesek felismerni, közülük az autoantigéneket közepesen felismerő autoreaktív limfociták a centrális immunszervekben (csontvelő – B-sejtek, timusz – T-sejtek) apoptózissal elpusztulnak (klonális deléció). Egy részük megmenekülve a véráramba jut, ahol további perifériás mechanizmusok (klonális deléció, klonális anergia – inaktíválódás, domináns szuppresszió – regulátoros T-limfociták gátlóhatása) teszik őket ártalmatlanná. A saját antigéneket nagy erősséggel kötő T-sejtek életben maradnak, belőlük a tímuszban, teljes genomiális fehérjék véletlenszerű bemutatásával, autoantigéneket felismerő regulációs T-sejtek alakulnak ki, a folyamatot az AIRE transzkripció faktor irányítja. A regulációs T-sejtek az immunrendszer élettani szuppressziójában és az immuntolerancia fenntartásában központi szerepet játszanak. Lényegében megakadályozzák a szervezet saját antigénjei ellen irányuló immunreakció beindulását.

**Okok:** Az immunológiai tolerancia mechanizmusainak károsodása és a kialakításában résztvevő alapvető fontosságú gének mutációi autoimmun betegségek kialakulásához vezethetnek. Az autoimmunitás kialakulásában a *veleszületett poligénes genetikai hajlam és a környezeti tényezők* együttesen játszanak szerepet. Egyes kutyacsaládokban, vérvonalakban és fajtákban megfigyelhető nagyobb gyakoriság a betegség-hajlamra, ami genetikai diszpozícióra, poligénes háttérre, és lényegében *komplex öröklődésre* utal. Ismert, hogy egyes autoimmun betegségek emberben is családokban halmozódhatnak (például Hashimoto-thyreoiditis, autoimmun hemolitikus anémia). Számos vizsgálat az MHC (major histocompatibility complex) gének (leukocita antigének, LA, kutyában cLA, canine leucocyte antigen, vagy DLA, dog leucocyte antigen) II. osztályba sorolt polimorf génjeinek oktani szerepét erősíti meg. A kutya mintegy 4 Mb hosszúságú MHC rendszere kb. 200 génműködést foglal magába, amelyek elhelyezkedésük alapján három régióban található és ennek megfelelően három osztályba (I, II, III) sorolhatók. Az I. osztály polimorf LA-A, LA-B és LA-C génjei a citotoxikus T-sejteknek történő antigén bemutatásban játszanak szerepet. A II. osztály LA-DQ, LA-DR és LA-DP génjei az antigén bemutató sejtekben fejeződnek ki és segítik a T-sejtek működését. A III. osztály génjei az immunrendszer fontos génjeit alkotják (pl. TNF- $\alpha$ , tumor necrosis faktor, komplementek). Az egyes osztályok génjei egymással szorosabb kapcsolatban állnak, *haplotípusokat* képeznek és együtt, egy egységként öröklődnek. A DLA haplotípusok némelyike kapcsolatba hozható autoimmun megbetegedésekkel. Kevés kivételtől eltekintve, minden autoimmun betegség egy bizonyos leukocita antigén-specifitáshoz (DLA mutáns változathoz) kötött. Ebből a szempontból a DLA II. osztály egyes *hajlam-haplotípusai* (DRB1, DQA1, DQB1) látszanak érdekesnek, amelyeknek egyes variánsait a különféle autoimmun megbetegedéseknél kimutatták. A DLA géneken túlmenően, teljes genom szekvenálással más génműködéseket (pontmutációkat) is kapcsolatba hozták az autoimmun megbetegedési hajlammal, így pl. az interleukin, IL-4 és IL-10 és a diabetes mellitus (I), a CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4, haplotípus-8) és az immunmediált hemolitikus anémia, valamint a BTBD9 és az SLC26A8 gének és a hypothyreosis (limfocitás thyroiditis) között állapítottak meg szorosabb asszociációt. A teljes genom szekvenálások további, több autoimmun betegséggel összefüggésbe hozható pontmutációt (SNP-t) is kimutattak. Ezek nem LA gének, genom szerte nem kódoló régiókban és gének közelében, vagy azokba beépülve találhatóak és kihatással lehetnek az immunrendszer génjeinek a működésére. Szerepük pontosabb tisztázása folyamatban van. A környezeti tényezők (UV-fény, gyógyszerek, vegyi anyagok, fertőző ágensek, vírusok, baktériumok, idegen fehérjék, vakcinák) az autoimmun betegségre hajlamos egyedben kiválthatják a megbetegedést. Autoimmunitás kialakulásában a vakcinázások környezeti szerepét többen gyanúsítják. Egyes polivalens, gyengített élővírus tartalmú vakcinák szuperantigénként viselkedhetnek és „túlaktiválják” az immunrendszert. Ez a feltételezés azonban nem nyert egyértelmű bizonyítást. Összegezve, a kutyák autoimmun megbetegedéseinek kialakulásában a poligénes genetikai hajlam (DLA hajlam-haplotípusok és más mutációk, SNP-ék) és a környezeti tényezők együttesen játszanak szerepet (komplex öröklődés).

**Kórfejlődés:** Az autoimmun betegségek kórfejlődésének pontos mechanizmusaira vonatkozóan több elmélet is született. Az ún. *molekuláris mimikri* elméletének lényege, hogy egyes, kívülről szervezetbe jutott antigének (pl. kórokozók egyes fehérjéi) ellen kiala-

kuló immunválasz keresztregál a szervezet bizonyos saját struktúráival (fehérjével). Az idegen antigént felismerő limfociták részben saját antigéneket is felismernek és megkülönböztetés nélkül támadó jellegű immunválaszt alakítanak ki ellene, amely később, mivel a saját antigén tartósan jelen van, nem szűnik meg és önfenntartó módon krónikus autoimmun betegség kialakulásához vezet. Részben ezzel magyarázható, hogy egyes bakteriális és vírusos fertőzések autoimmun betegséget válthatnak ki. Egyes kórokozók hasonló vagy megegyező epitóppal (az a helye vagy felülete az antigénnek, amelyet az antitestek vagy antigénreceptorok felismernek = antitest felismerő hely) rendelkeznek, mint az autoantigének. Ennek hatására a külső kórokozó elleni immunreakció egyidejűleg a saját fehérje ellen is irányul és autoimmunreakciót hoz létre, ami következményesen szövetpusztulással jár. Újabb vizsgálatok Lyme-kóron átesett emberekben igazolták, hogy a *Borrelia* baktérium (*Borrelia burgdorferi*) egyik polipeptid antigénje molekuláris rokonságban áll a pajzsmirigy egyik fehérjéjével, a tiroglobulinnal (hasonló aminosav szekvencia alapján molekuláris mimikri áll fenn). Emiatt a szervezetben, a baktérium ellen meginduló ellenanyag termelés, a pajzsmirigy szöveteit is megtámadja és annak teljes sorvadását idézi elő (autoimmun lymphocytás thyroiditis, *Hashimoto*-betegség). Egyes streptococcus fertőzések, hasonló molekuláris mimikri alapján, immunreakciót generálhatnak a vese, az ízületi kötőszövetek és mindenekelőtt a szív ellen, 2-es típusú túlérzékenységi reakciót (reumás láz) okozva. Vírusos fertőzések hasonló keresztreakciókat okozhatnak például emberben a sclerosis multiplex (herpeszvírus) és az 1-es típusú diabetes mellitus (Coxsackie-vírus) kialakulása során. Egyes mikroorganizmusok, illetve produktumaik (endotoxinok) *szuperantigénként* is viselkedhetnek, azaz az immunrendszer aktiválása után antigén-független immunválaszt (túlreagálást) válthatnak ki. Ennek során nagyszámú immunsejt aktiválódik, köztük autoreaktív T-sejtekkel, amelyek nem eliminálódnak. Ezek az autoreaktív T-sejtek autoimmunitást eredményezhetnek. Ilyen folyamatok játszhatnak szerepet a rheumatoid arthritis és feltételezhetően az 1-es típusú diabetes mellitus kiváltásában. Humán vonalon mind a mai napig létezik az az elméleti feltevés, miszerint a szarvasmarha bélgyulladásos *Johne*-betegségét okozó *Mycobacterium avium ssp. paratuberculosis* zoonosis fertőzés révén, az emberi *Crohn*-betegség kiváltó oka és egyben molekuláris mimikri alapján számos autoimmun emberi megbetegedés okozója lenne. Az intracelluláris parazita baktérium olyan epitóppal rendelkezik, amely az ember különféle sejtfeleségeiben is megtalálható. Így arra fogékony szervezetben immunmediált kórképek (így IBD, inflammatory bowel disease, 1.-es típusú diabetes, rheumatoid arthritis, *Hashimoto*-thyroiditis, sclerosis multiplex) kialakulásáért lenne felelőssé tehető. Az autoimmun megbetegedés során az immunrendszer kóros immunválaszt indít a saját szervezetben normálisan is megtalálható valamilyen sejt, szövet, szerv, vagy szervrendszer ellen. Ennek megfelelően megkülönböztethetők *szervspecifikus* (pl. autoimmun pajzsmirigygyulladás, myasthenia gravis) és *szisztémás* autoimmun kórképek (pl. szisztémás lupus erithematosus, SLE). Autoimmun kórképek kutyáknál is ismertek, ritkán fordulnak elő, és érdekes módon, a kimutatható fajtadiszpozíció mellett, a nőivarú kutyák erősebben érintettek. Az autoimmun betegségeket változatos tünettann és jellemzően, a heveny tüneteket követően, krónikus lefolyás jellemzi, némelyikük életet veszélyeztető szövődeményekkel jár (autoimmun hemolitikus anémia).

A kutya ismertebb autoimmun megbetegedései:

**Limfocytás thyroiditis (hypothyreosis):** Kutyaiban is előfordul, amely során az immunrendszer egyes, a pajzsmirigysejtekben található fehérjék (például tireoperoxidáz, illetve tireoglobulin) ellen antitesteket termel. Krónikus gyulladás, csökkent pajzsmirigyműködés alakul ki, a pajzsmirigy idővel teljesen elpusztul. A vérplazmában magas TSH és ellenanyagszint mérhető.

**Autoimmun haemolyticus anaemia:** Olyan autoimmun betegség, amelyet a vörösvértest-antigének elleni IgM ellenanyag termelődés és vörösvérsejt oldódás jellemez. Következésképpen vérszegénység alakul ki, cocker spániel, bobtail, és uszár szukákban gyakoribb.

**Autoimmun meningitis-arteritis:** Számos kutyaajtában előfordul, nyaki fájdalom, mozgászavar, levertség, végtagmerevség jellemzi. Gyulladáscsökkentő szteroidokra jól reagál, ezért is nevezik szteroid-reszponzív meningitis-arteritis-nek is.

**Autoimmun thrombocytopenia:** Az immunrendszer a vérlemezkék ellen termel antitesteket, aminek következtében a vérlemezkék száma lecsökken és véralvadási zavarok, vérzékenység alakul ki, uszár szukákban gyakrabban fordul elő.

**Pemphigus:** Hólyagos autoimmun bőrbetegségek (pemphigus complex, vulgaris, foliaceus, vegetans, erythematosus, pemphigoid), amelyek igen változatos bőrelváltozások formájában mutatkoznak meg. A szervezet az epidermis hámszejteit összetapasztó dezoglein fehérjék ellen termel autoellenanyagokat. Lásd még bőrbetegségek.

**Hypoadrenocorticismus (Addison-betegség):** Súlyos endokrin megbetegedés, amelyet gyakran a mellékvesekéreg autoimmun eredetű pusztulása okoz. (Lásd endokrin betegségeknel is).

**Szisztémás lupus erythematosus (SLE):** Krónikus hólyagos autoimmun bőrbetegség, a bőrelváltozások test szerte, de főleg a fejen láthatók. A szervezet a magi DNS kettős szála ellen termel autoellenanyagokat, fajtadiszpozíciós betegség, német és collie juhászkutyában és uszárókban gyakoribb. A **discoïd lupus erythematosus** az SLE-hez hasonló, azonban itt a bőrelváltozások elsősorban a fejen és az orron láthatók, depigmentáció (vitiligo) is lehetséges. Lásd még bőrbetegségek.

**Myasthenia gravis:** A motoros véglemez acetilkolin-receptorai ellen termelődő antitest okozza. Tünetei a fluktuáló izomgyengeség és az elesettség. (Lásd izombetegségeknel is).

**Myositis eosinophila:** A rágóizom autoimmun gyulladása régóta ismert betegség fiatal német juhászkutyákban és más, főleg nagytestű fajtákban is előfordul. Csak a rágóizmokban található 2M-os izomrostokat nem ismeri fel sajátjaként az immunrendszer és a szervezet ellenanyagokat termel ellene, ami a rágóizom súlyos gyulladásában realizálódik. (Lásd izombetegségeknel is).

**Rheumatoid arthritis, polyarthritis:** A toy típusú kutyaajtákban és a nova scotia duck tolling retriever kutyában gyakoribb, az utóbbiban fajtadiszpozíciós jelleggel. Az ízületek kötőszöve, valamint az inak ellen termelt autoantitestek okozzák. Fájdalommal és súlyos mozgászavarral (ataxiával) és lázzal jár.

**Vitiligo:** Spontánul megjelenő pigmenthiányos fehér foltok láthatók a bőrön, főleg a fejen és az orron. A pigmenthiányos területen a melanociták elpusztulnak, a depigmentációs betegséget melanocita-ellenes antitestek okozhatják, az autoimmun pemphigus egyes formáinak is kísérő tünete (2. kép).

**Megelőzés, védekezés:** Autoimmun betegségek molekuláris diagnosztikáját, általános laboratóriumi vizsgálatok mellett, nagyban segítik az autoantigének ellen termelt ellenanyagok, mint molekuláris markerek kimutatása. Számos ilyen ellenanyag-marker, pl. sejtmag (DNS), simaizomsejt, máj, vese mikroszóma, máj és hasnyálmirigysejt, mitokondrium, továbbá számos fehérje és polipeptid ellen termelt ellenanyag kimutatható. Az SLE esetében pl. a vérplazmában antinukleáris (DNS-ellenes), a hypothyreosisnál tireoglobulin, myasthenia gravis-nál acetilkolin-receptor, pemphigus-nál desmoglein autoellenanyagok mutathatók ki emelkedett vérkoncentrációban.

Az autoimmun betegségek gyógykezelésére elsősorban nem szteroid gyulladáscsökkentők, immunszuppresszánsok, immunmodulánsok (Imuran) és kortikoszteroidok alkalmazhatók. Újabban a biológiai terápia, gyulladáscsökkentő mediátorok ellen termelt monoklonális ellenanyagok alkalmazása is szóba jön. Autoimmun betegségben szenvedő kutyák nem tarthatók tenyésztésben, mivel genetikai hajlamukat átörökíthetik utódaikra.



2. kép – Vitiligo; a pigmentsejtek pusztulása a bőrben az autoimmun pemphigus egyik következménye.

## IMMUNHIÁNY (IMMUNELÉGTELENSÉG)

**Okok:** Több genetikai betegséget is magába foglaló kórkép, főleg kutyában fordul elő.

A *komplementhiányos betegség (C3-hány)* autoszomális recesszív öröklésű.

A *leukocyta adhéziós deficiencia (canine leucocyte adhesion deficiency, CLAD)* a fehérvérsejt-integrinek (a sejtmigrációban és a fagocitózisban nélkülözhetetlen glikoproteidok) hiányát jelenti. Az integrinek hiánya megakadályozza a fehérvérsejtek érfali tapadását és fertőzött területre jutását, és ez immunelégtelenséghez vezet. Autoszomális recesszív öröklődésű.

A *súlyos kombinált immundeficiencia (SCID, severe combined immunodeficiency disease)* ritka és fatális kimenetelű megbetegedés, amely során mind a sejtes, mind a humorális immunválasz (a B- és a T-lymphocyták működése) érintett és súlyos gammaglobulinhiány alakul ki (agammaglobulinaemia). Az autoszomális öröklődésű letális formáját a T-sejtek ADA (adenozin deamináz) hiánya, ill. a calmyrin gén mutációja, az X-hez kötött öröklődésűt az interleukin2 receptormutációja okozza. A jack russel terriernél AR, a basset hound és a cardigan és a pembroke welsh corgi kutyánál X-hez kötött öröklődésű. Az X-hez kötött öröklés jellegzetessége, hogy a mutációt a nőtények hordozzák, a hemizigóta hímek viszont súlyosan megbetegsznek.

A csapdába esett neutrofil szindróma (*trapped neutrophil syndrome, TNS*) csak az utóbbi időben, Nagy-britanniában és Ausztráliában feltárt immunhiányos kórkép. A betegség lényege, hogy a csontvelőben termelődő neutrofil granulociták nem jutnak be a véráramba, a csontvelőbe záródnak, emiatt következményesen súlyos neutropenia alakul ki. Oka a VPS13B génben keletkezett négybázisos (GTTT) deléció a CFA13-as kromoszómán. A kutyák TNS betegsége a nagyon ritka humán betegség, a *Cohen*-szindróma (mentális retardáció) állati modellje.

**Jellemzők:** Egyes komplementek (C2, C4) hiánya szisztémás autoimmun-betegségeket (pempigus, lupus erythematosus) másoké (C3) bakteriális fertőzések iránti hajlamot és membránproliferatív glomerulonephritist okoz.

A CLAD fő jellemzője a fiatal állatok elhullása a lymphoid szövetek hypoplasiája és állandósult neutrophilia mellett visszatérő, lényegében másodlagos bakteriális fertőzésben (tüdő-, bél- és szájgyulladásban). Előfordulása az ír vörös és fehér szetter kutyában ismert.

A SCID esetében a kiskutyák, megszületésük után, néhány hónapos életkorban, valamilyen fertőzésben hullanak el. A kolosztrális immunitás elmúltával, immunrendszerük semmilyen fertőzéssel szemben nem tudja fölvenni a küzdelmet.

A SCID-nek kutyában két formája, AR és XL is ismert (SCID1, SCID2), mindkettőre DNS-tesztet is kidolgoztak. A SCID-ben megbetegedett kölyökkutyák rendkívül érzékenyek a különféle fertőzésekre és általában tüdőgyulladásban pusztulnak el. A basset hound kutyánál az adenzin deamináz (ADA) hiányos AR változatának jellemzője az állandósult középfülgyulladás, a gingivitis, a stomatitis, a pyodermatitis és a fejlődésbeli visszamaradás. X-hez kötött öröklésnél a hím kiskutyák, megszületésük után néhány hónapos életkorban, bármilyen fertőzésben megbetegszenek és elhullanak. A beteg hím kiskutyák egyébként csontvelő- és törzssejt-transzplantációval megmenthetők lennének.

A csapdába esett neutrofil szindrómánál (*trapped neutrophil syndrome, TNS*) a fiatal kutyák különféle fertőzésekkel küszködnek, és elhullásuk is bekövetkezik. A TNS fajtadiszpozíciós megbetegedés, eddig csak border collie-nál állapították meg. A klinikai tünetek 16 hetes kortól jelentkeznek állandósult és visszatérő fertőzések formájában. Gyógyíthatatlan betegség, a növendék collie kutyák legfeljebb 1 éves korukig, gyógykezelések ellenére, elhullanak vagy eutanáziájukra kerül sor. Jellemző tünetek a szabálytalan, aszimmetrikus arc (arctorzulás), a vékony végtagok, a fejlődésbeli elmaradás, a mikrocefália és a laborlelet alapján a súlyos fokú leukopénia (neutropénia).

**Megelőzés, védekezés:** A komplementhiányok molekuláris részletei kutyánál ismertek. A CLAD az ír vörös-fehér szetter kutyában közvetlen géntesztel (PCR-RFLP próbával) mutatható ki. A basset hound ADA hiányának diagnózisát a lymphoid hypoplasia, a hypoglobulinaemia (IgG- és IgA-hiány, változó IgM) és a lymphopenia, továbbá a T-lymphocytá válasza elmaradása, a TNS-ét a neutropénia erősíti meg, a SCID mindkét változatára és a TNS-re is DNS-tesztet dolgoztak ki.

Humán vonalon ADA-géntranszferrel oldották meg az első sikeres szomatikus génterápiát. Géntranszferrel a T-sejtek vagy őssejtek ADA termelését visszaállították, majd azokat a szervezetbe visszajuttatva az immunelégtelenséget eredményesen gyógykezelték.

### PELGER-HUËT ANOMÁLIA

**Ok:** A véresejtek különleges rendellenessége, amelynél főleg a granulociták sejtmagjának szegmentáltóságánál látható eltérés (alulszegmentáltak). Örökletességét klinikai (vérsajt-kenet) vizsgálattal igazolták, pontos molekuláris oktana ismeretlen. (Emberben a lamin-B-receptor génmutációját mutatták ki a hematológiai rendellenesség hátterében). Autoszomális domináns öröklődést mutat nem teljes penetranciával. A heterozigótákban nem minden esetben teljes az expresszió, így azok nem mindig mutatják a fehérvéresejtek morfológiai eltéréseit.

**Jellemzők:** A heterozigóták egy részénél és a homozigótáknál minden esetben, a vérkenet vizsgálatokor, kevésbé vagy alig szegmentált fehérvéresejtek láthatók, amelyek emlékeztetnek a leukémiánál is jellemző éretlen fehérvéresejtekre. A heterozigóta hordozó egyedek, a domináns öröklés ellenére, teljesen egészségesek. A homozigóta genotípusok viszont letálisak, gyakran már a méhen belül elpusztulnak (reszorbción, holt magzat), ritkán megszülethetnek, ezeknél vázizom deformitások mutatkoznak, és a leukociták elégtelen működése miatt különféle fertőzésekben pusztulhatnak el. A homozigóták embrionális és magzatkori pusztulása miatt az alomszámok csökkenése és nagy ingadozásai hívhatják fel a figyelmet a szülők heterozigótaságára. A *Pelger-Huët* anomália több kutyafajtában is előfordulhat, legismertebb az amerikai foxhound, az ausztrál juhászkutya és a basenji fajtákban.

**Megelőzés, védekezés:** A *Pelger-Huët* anomália a kutyák viszonylag ártalmatlan genetikai betegsége, csak a heterozigóták párosításakor mutatkozik meg igazán. A homozigóták vérének valamennyi fehérvéresejt-félesége (neutrofil, bazofil, eozinofil granulociták, monociták) rendellenes magi morfológiát mutat. A heterozigóták viszonylag jó vitalitásúak, egészségesek és fehérvéresejtjeik sem mindig mutatnak egyértelműen jelentős eltéréseket.

### SZÜRKE COLLIE SZINDRÓMA (GREY COLLIE SYNDROME, CIKLIKUS NEUTROPENIA)

**Ok:** A csontvelő őssejt rendellenessége, amely során a csontvelőben ciklikus időközökben nem termelődik elegendő fehérvéresejt, és nem kerül be a véráramba, emiatt időszakos neutropénia alakul ki. A betegséget autoszomális recesszív öröklésmentet mutató *génmutáció* okozza.

**Jellemzők:** A ciklikus fehérvéresejt-szám csökkenés bármely skót juhászkutyafajtában előfordulhat, amelynél a *szőrzet kivilágosodik, kiszürkül*. A skót juhászkutyánál "ősz" collie szindrómának is nevezik. A kölykök az ellés után rövid időn, de általában hat hónapon belül nagy valószínűséggel elhullanak. Az elhullást a fehérvéresejtek számának nagyfokú megfogyatkozása, az ellenálló képesség jelentős csökkenése, majd a kialakuló másodlagos fertőzések okozzák. A fehérvéresejtek megfogyatkozása 10-12 naponként ciklikusan következik be, és ha a fertőzésre is sor kerül, az állat láz, étvágytalanság, ele-

settség és bénulás tüneteivel rövid időn belül, a legkülönbébb fertőzésekben elpusztul. A felismerése a szőrzet jellemző őszüléséről (G génhely) és a fehérvérsejtek számának mérésével lehetséges. Antibiotikumos gyógykezeléssel és vércserével az elhullás elodázható. Az így túléltetett kölykök fejlődésükben visszamaradnak és sterilek lesznek.

**Megelőzés, védekezés:** A klinikai tünetek elégségesek a homozigóták megállapításához. A hordozók kiszűrésére DNS-tesztet dolgoztak ki.

### 3.2. A szem örökletes háttérű rendellenességei és betegségei

Kutyánál számos olyan örökletes háttérű szembetegség ismeretes, amely lényegesen befolyásolhatja az egészségi állapotot, komolyabb látászavarokhoz és teljes vaksághoz is vezethet. A legfontosabbak a különféle retina degenerációk, a progresszív retina atrophia (PRA) és a farkasvakság. A szem különféle örökletes bántalmi és betegségei összességében igen tarka képet mutatnak. Számos szemproblémáról tudott, hogy jól öröklődik, sőt egyes hibákra (ectropium) egyenesen szelekciós tenyésztés is folyik, a szemhéjak kifelé fordulása és enyhefokú lógása pl. a basset hound, a bloodhound, a bernáthegyi és egyes molosszus fajtáknál megengedett. Sok szembetegség más öröklődő, főleg anyagcsere- és szerzett betegség társünete csupán. A szaruhártyahomály, pl. a sphingolipidosisok és a mucopolipidosisok gyakori kísérője. Öröklésmódjuk is sokszínű, a monogén és a poligén (komplex) jelleg, a domináns és a recesszív, az autoszomális és az X-hez kötött öröklésmenet egyaránt ismert. Az alábbi szembetegségek esetében (abc és nem fontossági sorrendben) ismert vagy feltételezhető az örökletes vagy valamilyen genetikai háttér:

- Cornea dystrophia;
- **Distichiasis;**
- Dermoid;
- **Ectropium;**
- **Entropium;**
- **Glaucoma;**
- **Goniodysgenesis és glaucoma** (border collie)
- Harmadik szemhéj (membrana nictitans) rendellenesség - „előesés”;
- **Katarakta** (lencsehomály);
- **Keratoconjunctivitis sicca (KCS) -„száraz szem”:** A szaruhártya ritka, örökletes (recesszív) háttérrel is bíró kiszáradásos betegsége. A cavalier king charles spániel fajtában két száraz szem szindróma is előfordul. Az egyik a „száraz szem – göndör szőrzet szindróma” (dry eye - curly coat syndrome, CCS), a másik az „epizodikus elesés + száraz szem – göndör szőrzet szindróma” (episodic falling + dry eye curly coat syndrome). Mindkét szemszárazság vizsgálatára DNS- tesztet dolgoztak ki és így a heterozigóták szűrhetők.
- Keratopathia szindróma - exophthalmia, lagophthalmia és/vagy macroblepharon;
- Könnycsatorna elzáródás;
- Látóideg hypoplasia és micropapilla;
- **Lencseficam;**
- Microphthalmia – szem dysgenesis;
- Nystagmus (szemrágás) veleszületett;
- Pannus – krónikus felületes keratitis;
- Perzisztáló pupillahártya;
- **Retina (látóideghártya) rendellenességek: Progresszív retina** (csap – pálcika, pálcika – csap) atrophia, degeneratio, valamint **állandósult és fejlődési rendellenességek** (dysplasia, collie szem anomália).

A retina genetikai háttérű megbetegedéseinek (PRA komplexumának) négy nagyobb csoportja különíthető el. (Rövidítések: PRA = progresszív retina atrophia, R = rod, pálcika, C = cone, csap, D = dystrophia, degeneratio, dysplasia) (5. táblázat):

1. – **PRA – RCD típusú retinabetegségek** (emberben; retinitis pigmentosa, RP). A kutya PRA – RCD típusú retinabetegségeinek mutációi a fotoreceptorokat, *elsősorban a pál-*

*cikákat* és másodsorban csapokat érintik. Gyakori első tünet az éjszakai vakság, majd teljes vakság. A retinabetegségeknek ezt a csoportját a *korai* vagy a *késői*, fokozatosan súlyosbodó (*progresszív*) jelleg és a *nagyfokú genetikai heterogenitás* jellemzi.

2. – **PRA – CRD típusú retinabetegségek.** A mutáció *elsősorban a csapokat* érinti (PRA – CRD). A retinabántalom korai, fiatalkori vagy késői felnőttkori teljes nappali vakság (farkasvakság), majd teljes vakság formájában mutatkozik meg. Klinikailag nem különíthető el a PRA – RCD típustól, gyakorlatilag ez is PRA (csap – pálcika dystrophia). A *progresszív* jelleg és a *genetikai heterogenitás* erre is jellemző.
3. – **Állandósult (veleszületett, nem változó) retina rendellenességek:** Ilyenek a színvakság (achromatopsia), a farkasvakság (canine Leber congenital amaurosis, cLCA) és a multifokális retinopathiák (canine multifocal retinopathy, CMR).
4. – **Retinafejlődési rendellenességek:** Kombinált és összetett veleszületett retinális rendellenességek, ilyen a szem (retina) és a csontozat dysplasia (oculoskeletal dysplasia, OSD) és a collie szemanomália (collie eye anomaly, CEA).

Késői megjelenésű retina atrófia			
Kutyafajta	PRA típus	Rövidítés	Öröklődés
Akita	Progresszív retina atrófia	PRA	Autoszomális recesszív
Amerikai cocker spániel	Progresszív pálcika-csap degeneráció	prcd	Autoszomális recesszív
Amerikai eszkimó kutya	Progresszív pálcika-csap degeneráció	prcd	Autoszomális recesszív
Ausztrál pásztorkutya	Progresszív pálcika-csap degeneráció	prcd	Autoszomális recesszív
Ausztrál juhászkutya	Progresszív pálcika-csap degeneráció	prcd	Autoszomális recesszív
Bullmasztiff	Progresszív retina atrófia	PRA	Autoszomális recesszív
Kínai meztelen kutya	Progresszív pálcika-csap degeneráció	prcd	Autoszomális recesszív
Angol cocker spániel	Progresszív pálcika-csap degeneráció	prcd	Autoszomális recesszív
Angol springer spániel	Progresszív retina atrófia	PRA	Autoszomális recesszív
Finn lapphund	Progresszív pálcika-csap degeneráció	prcd	Autoszomális recesszív
Glen of Imaal Terrier	Csap-pálcika disztrófia	crd3	Autoszomális recesszív
Golden retriever	Progresszív pálcika-csap degeneráció	prcd	Autoszomális recesszív

<b>Késői megjelenésű retina atrófia</b>			
Kutyafajta	PRA típus	Rövidítés	Öröklődés
<b>Gordon szetter</b>	Progresszív retina atrófia	PRA	Autoszomális recesszív
<b>Ír szetter</b>	Progresszív retina atrófia	PRA	Autoszomális recesszív
<b>Kuvasz</b>	Progresszív pálcika-csap degeneráció	prcd	Autoszomális recesszív
<b>Labrador retriever</b>	Progresszív pálcika-csap degeneráció	prcd	Autoszomális recesszív
<b>Lapp pásztorkutya</b>	Progresszív pálcika-csap degeneráció	prcd	Autoszomális recesszív
<b>Angol masztiff</b>	Progresszív retina atrófia	PRA	Autoszomális recesszív
<b>Norvég elkhund</b>	Progresszív pálcika-csap degeneráció	prcd	Autoszomális recesszív
<b>Vadkacsavadász retriever</b>	Progresszív pálcika-csap degeneráció	prcd	Autoszomális recesszív
<b>Papillon</b>	Progresszív retina atrófia	PRA	Autoszomális recesszív
<b>Uszár (törpe, toy)</b>	Progresszív pálcika-csap degeneráció	prcd	Autoszomális recesszív
<b>Portugál vízikutya</b>	Progresszív pálcika-csap degeneráció	prcd	Autoszomális recesszív
<b>Szamojéd</b>	X-hez kapcsolt PRA	XLPR	X-hez kapcsolt
<b>Szibériai husky</b>	X-hez kapcsolt PRA	XLPR	X-hez kapcsolt
<b>Ausztrál selyemszőrű terrier</b>	Progresszív pálcika-csap degeneráció	prcd	Autoszomális recesszív
<b>Arab agár</b>	Pálcika-csap degeneráció 1-es típus	rcd1	Autoszomális recesszív
<b>Spanyol vízikutya</b>	Progresszív pálcika-csap degeneráció	prcd	Autoszomális recesszív
<b>Svéd lapphund</b>	Progresszív pálcika-csap degeneráció	prcd	Autoszomális recesszív
<b>Tibeti spániel</b>	Progresszív retina atrófia	PRA	Autoszomális recesszív
<b>Tibeti terrier</b>	Progresszív retina atrófia	PRA	Autoszomális recesszív

5. táblázat – Késői PRA típusok kutyafajtákban (Gelatt K. N. és mtsai, 2013)

**DNS-tesztel vizsgálható szembetegségek:**

- › Progresszív retina atrófia (domináns PRA); angol mastiff.
- › Progresszív retina atrófia (rcd1 PRA); ír szetter.
- › Progresszív retina atrófia (rcd1a PRA); arab agár.
- › Progresszív retina atrófia (rcd2-PRA); skót juhászkutyák.
- › Progresszív retina atrófia (rcd3 PRA); cardigan welsh corgi.
- › Progresszív retina atrófia (rcd4-PRA, LOPRA) gordon és ír szetter.
- › Progresszív retina atrófia (generalizált PRA); holland pásztorkutya.
- › Progresszív retina atrófia (GR-PRA1); golden retriever.
- › Progresszív retina atrófia (pap-PRA1); papillon.
- › Progresszív retina atrófia (GR-PRA2); golden retriever.
- › Progresszív retina atrófia (BAS PRA); basenji.
- › Progresszív retina atrófia (CNGA1 PRA)
- › Progresszív retina atrófia (prcd-PRA); számos fajtában, ez a leggyakoribb.
- › Progresszív retina atrófia (típus A PRA); miniatúr schnauzer.
- › Progresszív retina atrófia (crd PRA); standard drótszőrű tacsuló.
- › Progresszív retina atrófia (crd1 PRA); amerikai pitbull.
- › Progresszív retina atrófia (crd2 PRA); staffordshire terrier.
- › Progresszív retina atrófia (crd3 PRA); ír glen of imaal terrier
- › Progresszív retina atrófia (crd4 PRA); miniatúr hosszúszőrű tacsuló.
- › Progresszív retina atrófia XL (XL – PRA); szibériai husky, szamojéd.
- › Csap degeneráció (Cone Degeneration, CD); több északi fajtában, szánhúzóknál.
- › Farkasvakság (LCA, cLCA, canine Leber congenital amaurosis CSNB, congenital stationary night blindness, éjszakai vakság); briard.
- › Achromatopsia (nappali vakság, day blindness); alaszakai malamut, német rövidszőrű vizsla, szibériai husky, alaszakai szánhúzó, ausztráliai juhászkutya.
- › Multifokális retinopathia (canine multi-focal retinopathy, CMR1,2,3); több fajtában.
- › Retina dysplasia (RD) – oculo skeletal dysplasia (DRD, OSD); labrador, szamojéd.
- › Primer lencseficam (primary lens luxation, PLL); több fajtában.
- › Primer glaukóma (primary open angle glaucoma, POAG); több fajtában.
- › Goniodysgenesis és glaucoma; border collie.
- › Collie szemanomália (collie eye anomaly, CEA) – choroidális hypoplasia (CH); skót juhászkutyák és rokonaik.
- › Katarakta (hereditary cataract, HSF4); több fajtában.
- › Száraz szem – göndör szőrzet szindróma (dry eye - curly coat syndrome, CCS); cavalier king charles spániel.
- › Epizodikus elesés + száraz szem – göndör szőrzet szindróma (episodic falling + dry eye curly coat syndrome); cavalier king charles spániel.

## A SZEM

Általában igaz, hogy az egészséges, jó és éles látást biztosító, a fajtára jellemző színű, formájú és szabályosan helyezkedő szemek, továbbá az ezekhez jól illeszkedő szemhéjak biztosítása a kutyatenyésztés egyik legfontosabb feladata. A szemek megítélését több tényező befolyásolja, a végleges állapot csak egy bizonyos kortól áll fenn, ugyanakkor a kor előrehaladtával számos olyan szerzett szemrendellenesség (fenokópia) is jelentkezhet, amely nagyon emlékeztet az örökletes hátterű szembántalmakra.

A szemek a megszületéskor zártak és csak a 10-12. napon, vagy az ezt követő napokban nyílnak ki. A szivárványhártya biztosította szemszín ekkor még nem látható, sőt a rendellenességek nagy része sem. A szemek a kinyíláskor zavaros mélykék színűek, ezt a színt a sötét háttérből jövő, a csaknem pigmentmentes szivárványhártyán át érkező fény okozza. A szem végleges színe a harmadik héttől kezd kialakulni, miközben a szivárványhártyában egyre több pigment rakódik le. A végleges állapot csak több hónapos korban áll elő, almon belül egyedenként is, de fajtánként is nagy szóródást mutatva. Általában a három hónapos életkort tekinthetjük határnak, a szem végleges színe ekkor már látható, bár tónus- és intenzitásbeli változások még később is tapasztalhatók. A kék szemszín esete kivétel, itt a pigment lerakódás elmarad, a végleges kék szín a hatodik hetes életkortól már felismerhető, amikor a mélykék kölyökszem kezd halványkékévé válni.

A kutya szemének és látásának főbb jellemzői: A kölyökkutyák fejletlen retinával születnek, a látóideghártya teljes érettsége 3-6 hetes életkorra következik be. A fotoreceptorok (pálcikák, csapok) egyenlőtlenül oszlanak el a retinában. A csapok a nappali és a színlátásért, a pálcikák az éjszakai és az alkonyati látásért felelősek. Kutyában a pálcikák száma lényegesen nagyobb a csapokénál. A látás két fontos folyamata, egyrészt a foton abszorpció és transzdukció (a foton átalakítása elektromos jellé), másrészt az általa indukált A-vitamin (cisz/transz retinol) ciklus a fotoreceptorok kétféle látóbíborjában zajlik. Az egyik látóbíbor, a rodopszin a pálcikákban, a másik látóbíbor, a fotopszin a csapokban található. A fenti két folyamatot érintő bármely fehérje (enzim) mutációja látászavart okoz. A kutyának korlátozott színlátása van, mivel bennük a pálcikák száma meghaladja a csapokét, ezért éjszakai látásuk jobb az emberénél. Emellett kutyában csak kétféle csap létezik, szemben az ember háromféle csapjával, ezért a kutyák színlátása gyengébb az emberénél. A kutyák kék, sárga és szürkés színben látják környezetüket, és nem érzékelik a lila, a zöld és a vörös színeket.

## A LÁTÓIDEGHÁRTYA SORVADÁSA (PRA, PROGRESSZÍV RETINA ATROPHIA KÓRKÉPEK)

**Ok:** A csapok és a pálcikák változatos, látászavarral és vaksággal járó megbetegedései genetikai nézőpontból többféle kórformát képviselnek. A retinadysplasiákat eltérő lokuszokon elhelyezkedő, különböző génmutációk változó öröklésmenetekkel okozhatják, túlnyomó többségük autoszomális recesszív (AR) öröklődésű és csak kivételesen öröklődnek autoszomális dominánsan (AD) vagy X-kromoszómához kötötten (XL).

A szem látóideghártya-betegségeinek DNS alapú (mutációs) oktani tényezőit általában a következő mutációfeleségek adják:

- ▶ *Genom-mutációk*: számbeli és strukturális kromoszóma-rendellenességek, ritka, nem jellemző ok.
- ▶ *Pontmutációk* vagy SNP (single nucleotide polymorphism): jellemző ok, bázis/nukleotid cserék és hiányok a génekben. A pontmutáció lehet csendes (a génműködés változatlan, fehérje/enzím működik), mis-sense (a génműködés megváltozik, aminosav csere), non-sense (nem működő, szabálytalan fehérje).
- ▶ Trinukleotid- és más *szekvencia-ismétlődések* (nem jellemző ok).
- ▶ *Vírusinzerció* (retrovírusok, transzpozonok, ugráló szakaszok beépülése): előfordul, de nem igazán jellemző ok.

A retina ismertebb és fontosabb mutációs helyei a következők:

- ▶ Foton abszorpció és transzdukció (fény→ingerület) folyamata.
- ▶ A-vitamin (cisz/transz retinol) ciklus fehérjéi és enzimei.
- ▶ Számos sejt és sejtmembrán fehérje és receptor.
- ▶ Csapok és pálcikák.
- ▶ Opszin-fehérjék (látóbíbor - rodopszin, fotopszin stb).
- ▶ Más fehérjék és enzimek (pl. foszfodiesteráz).

A PRA bántalmak egy jellemző részét a különféle *foszfodiesteráz génmutációk* okozzák, de napjainkig már több mint 40 különböző gén és allélváltozat mutációját állapították meg.

A különféle enzimek mutációi esetében a heterozigótákban az enzim aktivitásának 50%-os csökkenése mérhető, ami nem okoz látászavart, viszont mérésével a mutációt hordozók kiszűrhetők.

A szem retina betegségeinek néhány ismertebb és molekulárisan is feltárt génmutációja:

- ▶ POAG, PLL: Transzmembrán felszíni fehérjék.
- ▶ RD3/CRD3/ADAM9: Desintegrin, metalloproteáz-9 (retina, csap/pálcika).
- ▶ CNGB1, CNGB3: Ciklikus nukleotid csatorna-fehérje.
- ▶ PDE6A, PDE6B: Ciklikus GMP foszfodiesteráz.
- ▶ BEST1: Bestrophin-1 fehérje.
- ▶ RPE65: Retinoid izomerohidroxiláz (A-vit. ciklus enzime).
- ▶ RPGR: Retinitis pigmentosa GTPáz regulátor.
- ▶ PDC: Foszfoducin fehérje
- ▶ RHO géncsalád: Rhodopsin (látóbíbor receptor-fehérje).

A mutációk következtében, a hibás (működésképtelen) géntermékek egyes retinális sejtek halálát okozzák, ami végezetül a retina atrófiás és degenerációs elváltozásaiban mutatkozik meg. A *PRA kórképek* lényege a szem látóideghártyájának lassan kialakuló és fokozatosan elhatalmasodó károsodása és elfajulása, amelynek következményeként egyre súlyosbodó látászavar, s végül teljes vakság alakul ki.

A PRA típusú retinabetegségek esetében a *genetikai heterogenitás* általános. A heterogenia fajtán belül, de egyes fajták között is megfigyelhető. A retina betegségek *nagymértékű heterogenitása* az alábbi jelenségekben mutatkozik meg:

*Eltérő genotípus – azonos/hasonló fenotípus*: Különböző génmutációk azonos vagy nagyon hasonló klinikai megjelenése különböző kutyafajtákban.

*Azonos genotípus – változó fenotípus*: Ugyanazon mutáció változó klinikai megjelenést mutathat különböző fajtákban.

*Allél heterogenitás:* Ugyanazon génnek több mutáns allélváltozata is előfordulhat (polimorfizmus), amelyek mindegyike eltérő, de azonos vagy hasonló klinikai képet is mutathat.

*Fajtaspecifikusság:* A kutyafajtában csak egy mutációféleség fordul elő.

*Fajtán belüli genetikai heterogenitás:* A kutyafajtán belül egy vagy több lokuszon több génmutáció is előfordulhat és a mutációk egymás között szegregálódhatnak és kombinálódhatnak.

Ugyanakkor a klinikai kép alapján jellegzetes fenotípusos különbségek mutatkoznak a látászavar *korai és késői* jelentkezése és súlyossága, továbbá a degeneratív elváltozások retinális lokalizációja és kiterjedése tekintetében (centrális, perifériás). A PRA típusú retina betegségek fontosságára csak az utóbbi évtizedekben figyeltek fel. A szembetegségnek két alapvető típusa ismeretes. Az egyiknél a látóideghártya károsodása a perifériás, a másíknál a centrális részek felől indul meg és terjed ki mind nagyobb területekre. A csapok és a pálcikák károsodásának mértékében és elsődlegességében is nagy eltérések mutatkoznak.

A retina örökletes alapú megbetegedései a kutyafajták rokonsága és nagyfokú beltenyésztettsége folytán nagymértékben elterjedtek. Sok esetben egyes mutációk csak fajtához kötötten mutathatók ki. Ezek a retinabetegségek a fajták elkülönítésekor rögződhetnek és a fajtatiszta beltenyésztés és a genetikai homogenizálódás eredményeként maradhattak fenn. Más mutációk csak egymással rokonságban álló fajtákban és fajtacsoportokban fordulnak elő. Ezek a közös és a rokon génhányad miatt őrizték meg ugyanazt a szemrendellenességet. Más mutációk számos, egymással genetikai rokonságban nem álló fajtákban is kimutathatók. Ezek feltehetően a házasítás korai időszakából származnak, és már a fajták elkülönítése előtti időkből, valamely közös ősről (ahol a mutáció keletkezett) vezethető vissza (alapító hatás).

Molekuláris genetikai és oktani szempontból a PRA típusú retina betegségeknek az alábbi két nagyobb csoportja különíthető el.

#### **PRA – RCD típusú szembetegségek:**

- ▶ Pálcica – csap dysplasia1 (rcd1); ír szetter, AR, korai, foszfodieszteráz (PDE) nonsense mutáció. Gyógykezelés lehetséges (Ca-csatorna blokkoló).
- ▶ Generalizált PRA (gPRA, rcd1a); sloughi, AR, késői, foszfodieszteráz (PDE6B) mutáció, 8 bázispáros beépülés.
- ▶ Pálcica – csap dysplasia2 (rcd2); skót juhászkutyák, AR, korai, RD3 génmutáció, 22 bázispáros beépülés.
- ▶ PRA (rcd3); cardigan welsh corgi, AR, korai, foszfodieszteráz (PDE6A) mutáció, 1 bázispár letörése.
- ▶ PRA (rcd4); gordon és ír szetter, AR, késői, PCARE (photoreceptor cilium actin regulator, fotóreceptorok szabályos működésének fenntartása) génmutáció (syn.: C2orf71).
- ▶ Generalizált PRA (gPRA); schapendoes, késői, éjszakai majd teljes vakság, CCDC66 mutáció 1 bázispár beépülés.
- ▶ PR dysplasia (pd); miniatúr schnauzer, AR, korai, foszducin (PDC) missense mutáció.
- ▶ Korai retina degeneráció; norvég szánhúzó, AR, korai, szerin/treonin kináz (STK38L) mutáció.
- ▶ PRA1; golden retriever, AR, korai, de progresszív, SLC4A3 (solute carrier anion exchanger) génmutáció.

- ▶ PRA3; tibeti spániel, tibeti terrier, AR, késői (5 év körül), FAM161A génmutáció, heterogénia.
- ▶ PRA; papillon, phaléne, AR, korai progresszív jellegű, CNGB1 (cyclic nucleotide gated channel beta1) mutáció.
- ▶ PRA; basenji, AR, késői progresszív jellegű, S-antigén (SAG) mutáció. Nappali látás évekig megmarad.
- ▶ PRCD (progresszív pálcika – csap degeneráció, prcd); számos kutyaajtában, AR, progresszív (késői) degeneratív jellegű retina betegség, késői, PRCD génmutáció. Fontosabb érintett kutyaajták; amerikai cocker spániel, amerikai eszkimó kutya, ausztrál cattle dog, chesapeake bay retriever, kínai crested, cockapoo, angol cocker spániel, entelbucher, finn lappkutya, golden retriever, kuvasz, labradoodle, labrador retriever, lapponiai terelő, nova scotia duck trolling, retriever, uszár (miniatűr, toy), portugál és spanyol vízi kutya, stumpy tail cattle dog, svéd lappkutya és yorkshire terrier.
- ▶ Domináns PRA; angol mastiff, rhodopsin (RHO) pontmutáció, késői típus.
- ▶ XL PRA1, 2; szibériai husky, szamojéd, X-hez kötött öröklés, hemizigóta hímek betegszenek meg, több mutációt is kimutattak (RPGR), késői típus.

#### **PRA – CRD típusú szembetegségek:**

crd1 és 2 (csap – pálcika, cone – rod dystrophia1,2): Két eltérő génmutáció okozza; crd1: PDE6B génben hárombázisos letörés; crd2; 1 bázispár beépülés az NPHP5, nephrocystin génben. Amerikai pit bull (crd1) és staffordshire (crd2) terriernél korai, 1 éves kor előtti, AR öröklődésű retina degeneráció. Teljes vakságig súlyosbodó látászavar.

crd3 (vagy gPRA); ADAM9 (A-desintegrin és metalloproteáz-9) génben nagyobb szakasz letörése okozza (emberben is ismert). Ír glen of Imaal terrier csap – pálcika dystrophiája. Késői típusú, 3 éves kortól több éven át progrediáló retina degeneráció és vakság.

crd4 (vagy cord1): Két AR öröklődésű génmutáció (RPGRIP1, RP GTPase regulator-interacting protein1 + CFA15 lokusz) homozigotizáció szükséges a teljes megbetegedéshez. Miniatűr hosszúszerű tacsók korai, néhány hónapos kori látászavara.

crd standard drótszűrű tacsoknál; 180 bázispáros letörés az NPHP4 (nephronophthisis vagy nephroretinin) génben. Korán jelentkező, de hosszadalmasan 5-6 éves korig súlyosbodó látászavar.

**Jellemzők:** A PRA típusú retinális szembetegségek fenotípusos és klinikai változatossága nagyon jellemző; nagy változatosság mutatkozhat meg fajtán belül és fajták között is. A mutációk a retina különböző sejttípusaiban (csapokban, pálcikákban, köztes sejtekben, ganglionokban) keletkezhetnek és fehérje (enzim, látóbíbor, foszfodieszteráz stb.) termékeik változatos működészavarokat okozhatnak, de egyes esetekben génátírási faktorok mutációi is szerepet játszhatnak retinális bántalmak kialakulásában. A retinális megbetegedések változó életkorokban manifesztálódhatnak. Megmutatkozhatnak veleszületetten (már a megszületéskor, állandósult fejlődési zavarként, lásd később), növendékkorban (gyakran egy éves korig, *korai* jelleg), vagy fiatal felnőtt (néhány évesen, *korai* jelleg), vagy *késői* felnőtt korban (5-8 éves, késői *progresszív* jelleg). Klinikailag a változó súlyossági fokozatok fennállása, és a fokozatosan romló, progresszív típus a leginkább jellemző. Gyakori és jellemző tünetek az éjszakai vakság, majd a farkasvakosság (nappali vakság), a fénykerülés, a pupillatágulat, a kezdeti perifériás látásvesztés - „csórlátás”, és végül a teljes vakság.

A gyakoribb és több fajtában is előforduló PRA változatnál (prcd – PRA, prcd génmutáció) a lassú és az ideghártya széli részei felől meginduló károsodás következtében kezdetben csak az éjszakai látás, majd ezt követően az alkonyati és a nappali látás is egyre gyengül. Az első tünet az éjszakai vakság kialakulása. A folyamat lassú, az első jelek egyike lehet, ha a kutya vonakodik az esti sétától; hónapok, évek szükségesek a bántalom teljes elmélyüléséhez, a tulajdonos már-már megszokja a látászavarra, sőt a vakságára utaló jeleket és alig veszi észre a betegség fennállását. A tárgyaknak ütközés, továbbá a szemén is látható jelek, mint pl. a pupilla tágulata vagy a lassú szűkülése fényhatásra, továbbá esetenként a szemlencse homálya utalhatnak a valós állapotra. A genetikai terheltség jellemzője, hogy mindkét szemet érinti, tehát végül is teljes vakság alakul ki.

Számos rendellenességhez hasonlóan, a PRA legnagyobb hátulütője a késői, változatos és eltérő súlyosságú manifesztáció. Előfordulhat, hogy az érintett kutyának már nagyszámú és terhelt utóda van, amikor nyilvánvalóvá válik a betegség fennállása (5. táblázat). A klinikai tünetek megjelenése fajtánként, de egyedenként is változhat. Egy éves kor előtt nem nagyon észlelhető, talán a hosszúszerű tacsónál és a cocker spánielnél tapasztalható legkorábban, az előbbinél esetenként már egyéves, az utóbbinál pedig két éves kora után. Legtöbb fajtánál (szánhúzó, szetter, uszár, spániel) 5-8 éves kor között alakul ki a látászavar. A PRA-terheltség számos fajtában rejtetten van jelen, alig van olyan fajta, ahol véletlenszerű és váratlan fellépésével ne számolhatnánk.

A *retinasorvadás* másik jellemző kórformája (PRA – CRD) sok tekintetben különbözik az előzőtől, éppen amiatt, hogy az ideghártya sorvadása a központi területek felől indul meg és elsősorban a csapok károsodnak. Így kezdetben a látás, különösen a perifériás látás zavartalan, az esti és az alkonyati látás pedig kifejezetten jó. Az első tünet a nappali vakság és a színvakság kialakulása. A nappali látás fokozatos romlása miatt az állatok tárgyaknak és csendesen, mozdulatlanul álló személyeknek ütközhetnek. A PRA formától eltérően, szemfenék vizsgálattal elváltozások, esetleg barna pigment foltozottság látható az ideghártyán. A teljes vakság végül is jelentkezik, ilyenkor a pupilla tágult, de a szemlencse homálya rendszerint még nem mutatható ki. A szem ideghártyájának sorvadása és a vakság itt is késői életkorban teljeseedik ki, legtöbb fajtánál 2-10 éves kor között. A tulajdonos ezért nagyon gyakran csak öregkori jelenségnek tarja az esetet. Ez a PRA típus nem annyira elterjedt, csak bizonyos fajtákban, így főleg munkakutyáknál (retriever, collie) tapasztalható. Az ideghártya elváltozásai a *homozigótákban*, legkorábban a másfél-kétéves korban mutathatók ki.

Külön kell említést tenni a *látóideghártya diszpláziájáról* (RD = retina diszplázia), amely tüneteiben a PRA-hoz nagymértékben hasonlít. Ez az örökklődő szembetegség is látászavarral és vaksággal jár. Már 3-6 hetes életkorban kezd megmutatkozni, az érintett kölykök összeesnek, gyakran tárgyaknak ütköznek és tekintetük üres. Az elhatalmasodó vakság oka a szemvizsgálat során nyilvánvalóvá válik, ilyenkor rendszerint *retinaleválás* is megállapítható. Terrier (sealyham, yorkshire) és retriever fajtáknál tapasztalták. Genetikai háttere tisztázott, autoszomális recesszív öröklésmentet mutat, egyike azon szembetegségeknek, amely származástani elemzéssel az ősök felé jól nyomon követhető. A génhiba feltehetően valamely őszülőnek tekinthető tenyészkannál mutáció révén alakul ki és ezután terjed el az utódállományban.

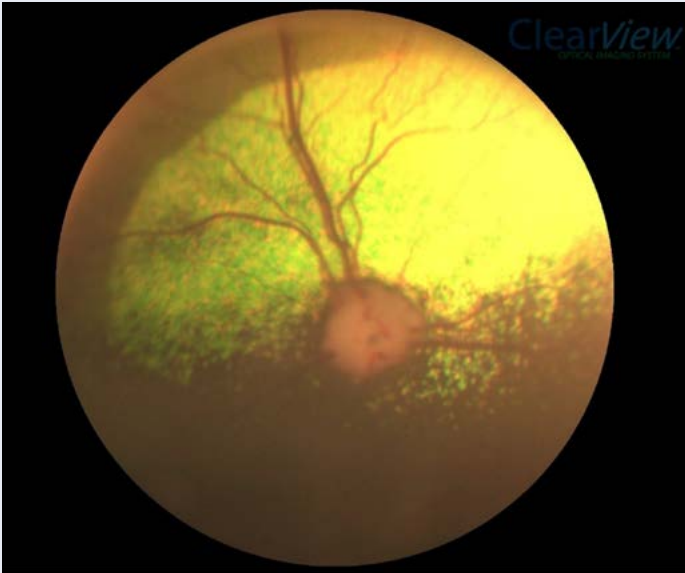
**Megelőzés, védekezés:** A látóideghártya megbetegedéseinek megelőzésében a radikális szelekció mellett nagy jelentőséggel bír a viszonylag korai fenotípusos (klinikai és műszeres) és a genetikai szemészeti szűrővizsgálat, ami garantálhatja a tenyészállatok PRA-mentességét.

A látóideghártya műszeres vizsgálatával a *homozigóták* fenotípusos szűrése a korai típusoknál viszonylag fiatal életkorban lehetséges. A progresszív jellegű késői PRA esetekben a korai enyhe elváltozások is, még a teljes vakság kialakulása előtt, szerencsés esetben felderíthetők. Hangsúlyozandó, hogy klinikai és műszeres vizsgálatokkal, recesszív öröklődés esetében, csak a *homozigóta* esetek vizsgálhatók és diagnosztizálhatók. A műszeres vizsgálatokkal a retinális elváltozások kezdeti stádiumai esetenként már korábban, még a látásvesztés jelentős romlása előtt felismerhetők. Ilyen finomabb szemészeti vizsgálati módszerek az *elektroretinográfia (ERG)*, a *funduskamerás felvétel készítése*, és az *optikai koherencia tomográfia (OCT)*.

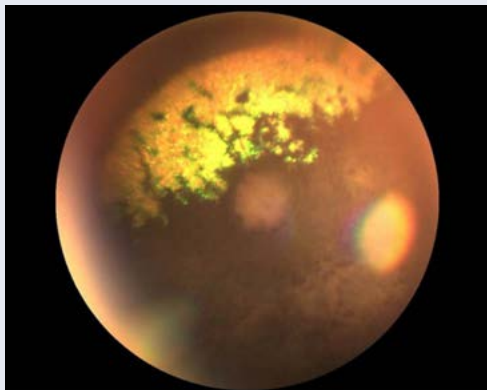
*Elektroretinográfia* során a szem ideghártyájának elektromos impulzus-válaszai mérhetők. Fényingerek hatására a retinában, a bipoláris sejtek és a Müller-féle gliasejtekben keletkező ionvándorlás révén, potenciálváltozások indukálódnak. A vizsgálat során a kutya koponyájának megfelelő pontjaira és a szaruhártyájára speciális kontaktlencsébe végződő elektródákat helyeznek fel, majd a szemet fényfelvillanásokkal ingerlik és mérik a retinában (a fotoreceptorokban) keletkezett ingerületet, ami az ERG monitorján hullámgörbe formájában jelenik meg. A hullámgörbe alakjából, nagyságából és sűrűségéből a retina reagálóképességére, állapotára és károsodására következtethetünk. Az a-hullám a retina külső fotoreceptorainak, a b-hullám a retina belső horizontális és bipoláris sejtjeinek a válasza.

Kis nagyítású mikroszkóp és fényképező készülék összeépítéséből kialakított *funduskamera* a szemfenék állapotáról készít felvételeket: A funduskamera az indirekt oftalmoszkóp elve szerint működik. A felvételek a szemfenék megvilágítása és pupilatágítás után készíthetők. Nagy felbontású és sztereo felvételen jól láthatók a látóideg elváltozásai, a papilla határai, a neuroepiteliális terület határai, színe és vastagsága, az erek lefutása és átmérője. Az alábbi **3., 4. és 5. képek** ilyen funduskamerás felvételeket szemléltetnek (*Dr. Dobos András* felvételei, Kiséri Állatorvosi Rendelő), egészséges és PRA-ás kutyákban (labrador retriever, uszkár, komondor).

**3. kép** – Normális funduskép (kutya): a tapetumos fundus színe sárga és zöld szín árnyalatait mutatja, a papilla a tapetumos és a nem-tapetumos (pigmentsejtes) régió határán helyezkedik el, alakja közel háromszöget formál, felfelé kicsúcsosodik (kutyában ez normális). Az ideghártya erei jól kirajzolódnak és szabályos lefutásúak (Dr. Dobos András felvétele).

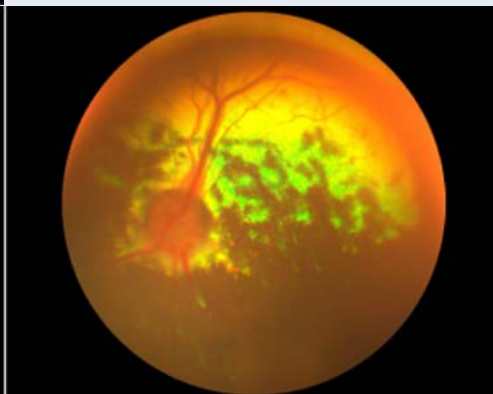
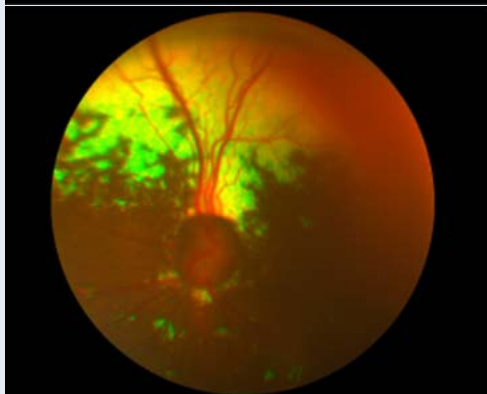


**4. kép** – Kezdődő PRA fundusképe (kutya): a szemfenéki képen az erek enyhe elvékonyodása, a papillán az erek anasztomózisainak hiányosságai és a tapetumos fundus területén hiperreflektivitás látható (Dr. Dobos András felvétele).



**5. kép. Balra (a):** előre haladottabb PRA elváltozásának fundusképe; az erek elvékonyodtak és számuk jelentősen lecsökkent, a tapetumos régió hiperreflektivitása kifejezett, a nem-tapetumos régió részleges depigmentáltsága látható, a papilla széli részeinek körvonala elmosódott és elhalványult.

**Alul (b, c):** Egy hónap múlva kontroll vizsgálat keretében a fundus képen jól látható a betegség gyors romlása. A retinális elváltozás a papilla fölé kúszott, az erek körül savós kilépés nyomai láthatók (Dr. Dobos András felvételei).

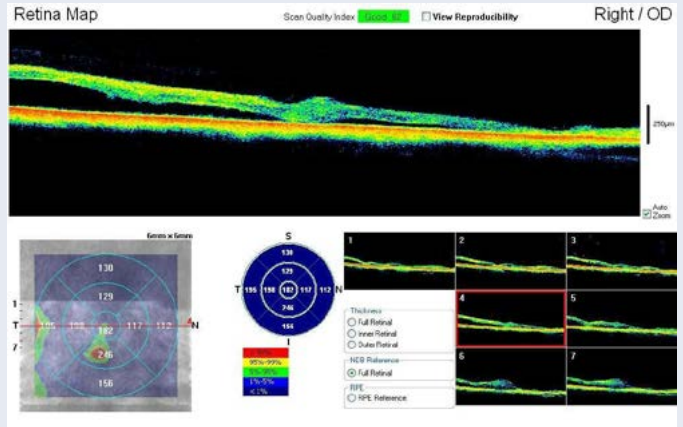


*Optikai koherencia tomográfia* (OCT) az 1990-es években kifejlesztett non-invazív, nem-kontakt módon alkalmazott, nagy felbontású képalkotó eljárás, amely a retina sejtrétegeinek és a látóidegfő felépítésének és elváltozásainak tanulmányozására alkalmas. Az OCT-vel, egy speciális fényforrás használatával, az ultrahangos vizsgálathoz hasonló elven, nagy felbontású keresztmetszeti kép készíthető. A leképezések során jól elkülönülnek egymástól az eltérő optikai sűrűségű területek. OCT készülékkel, különböző módokban, az élő állat szeméről szövettani felbontású kép készíthető, megítélhető a retina vastagsága, elvékonyodása, a sejtrétegek állapota és elváltozásai (vérzések, ödémák, retinaleválás, neurodegeneratív folyamatok). Az örökletes szembetegségek korai szakaszai is felismerhetők. A PRA-nál elsődlegesen a pálcikák és a csapok rétege pusztul el, ezáltal a retina elvékonyodik. A pigmentepitélium és a fotoreceptor sejtréteg közötti elemelkedés is vizsgálható, ahol folyadék felhalmozódás is kialakulhat. Előre haladottabb esetben már a retina összes rétegét érinti az elváltozás, ezáltal az összes réteg elvékonyodása látható a felvételeken.

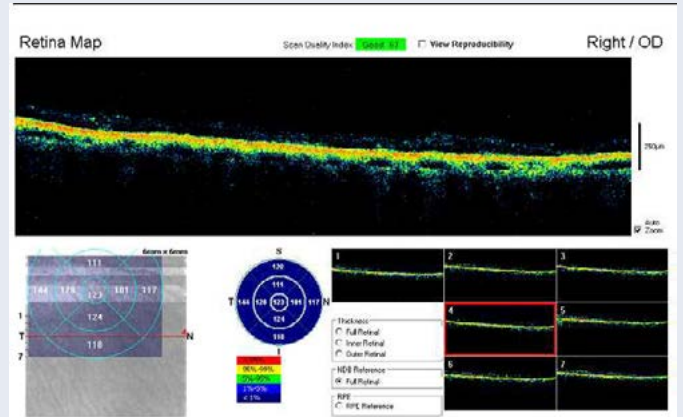
**A 6. képen** PRA-ás kutyák (labrador retriever, spániel, uszkár) retinájának OCT felvételei láthatók. (Dr. Dobos András felvételei, Kiséri Állatorvosi Rendelő).

6. kép – OCT felvételek PRA-ás kutyák retinájáról.

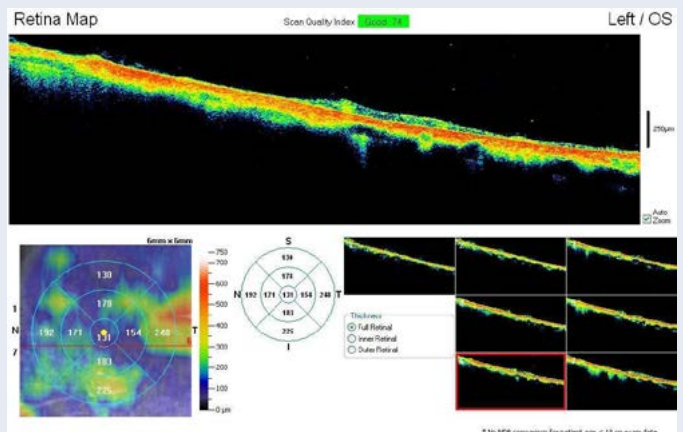
(a) – A retina elemelkedése és folyadék felhalmozódása a fotoreceptorsejtek és a pigmentepitelsejtek között, a csapok és a pálcikák rétege kismértékben elvékonyodott.



(b) – A retina nagymértékű elvékonyodása és károsodása látható az összes sejtrétegben.



(c) – Korai PRA, viszonylagosan ép sejtrétegek, a retina vastagsága megfelelő, de a csapok és a pálcikák sejtrétegében kismértékű sejtkárosodás jelei láthatók. (Dr. Dobos András szíveségéből).



\* No NCB measurement for full axial scan at 10° on every date.

Napjainkban már a *molekuláris genetikai vizsgálatok* tárháza áll a kutyatenyésztők rendelkezésére. Több molekuláris diagnosztikai DNS-laboratóriumban direkt és markeres kapcsoltsági géntesztek is végezhetők a homozigóta és a heterozigóta egyedek kiszűrésére. A DNS alapú vizsgálatok különösen nagy jelentőségűek a késői típusú progresszív PRA kórképeknél. A PRA diagnosztizálása késői életkorban azzal a súlyos következménnyel járhat, hogy az érintett egyed időközben nagyszámú hordozó utódot produkálhat, mivel a homozigóták 100%-ban adják át utódaiknak a terhelt génmutációját. Fiatalkori DNS szűrővizsgálattal viszont az ilyen kutyák tenyésztésbe vétele is megelőzhető. A *fajtaspecifikus* DNS-tesztek csak egyes fajtákban működőképesek.

## ÁLLANDÓSULT (NEM VÁLTOZÓ) RETINA RENDELLENESÉGEK (farkasvakság, színvakság, hemeralopia); achromatopsia<sup>1,2</sup>, cLCA (canine Leber congenital amaurosis) és CMR (canine multifocal retinopathy)

A *hemeralopia* (farkasvakság) nappali vakságot jelent (görög *ημέρα*, hemera “nap” és *αλαός*, alaos “vakság”, Hemera a görög napistennő és Nyx az éjszaka istennője volt), szemben az éjszakai vaksággal. A farkasvakság, valójában a nappali fényhez való elégtelen alkalmazkodást jelenti. A hemeralopiát éppen ellenkezően, éjszakai vaksággként (*nyctalopia*) is értelmezik, mivel a retinabetegség végső stádiumában, a pálcikák károsodásával, ez az állapot is bekövetkezhet. Helyesen azonban a teljes vakságot nappali fényben nevezzük farkasvakságnak, mivel a genetikai terhelt a farkasnál is előfordul. A genetikai szembántalom kutyafajtánk közül csak néhányat érint. Kutyában a farkasvakságnak két eltérő változata igazolható genetikai alapon, az egyik a szánhúzó kutyák színvaksága, a másik a veleszületett vakság briard fajtában, de a különféle retinopathiák is hasonló tünettel járnak. (Megjegyzés: Helyesebb a farkasvakságot csak tünetként értelmezni, mivel a PRA típusú retinabetegségeknek, de más következményes szembetegségeknek is tünete lehet).

A csapok degeneratív elváltozása nappali vakságot okoz. A kutya PRA humán megfelelője a retinitis pigmentosa (RP), a csapok degenerációjának humán megfelelője az achromatopsia (teljes színvakság és nappali vakság, hemeralopia).

**Ok:**

### 1. Achromatopsia<sup>1,2</sup> (színvakság)

A mutáció elsősorban a csapokat érinti, csap degeneráció (cd).

A CNBG3 (cyclic nucleotide-gated channel B-subunit) csapspecifikus gén két eltérő (génszakasz letöréses és missense pont-) mutációja okozza; a cdAMAL az alaszakai malamutnál és a cdGSPT a német rövidszőrű vizslánál ismert. A CACNA1F gén gyenge expresszáldása beagle kutyánál is nagyon hasonló látászavart okoz.

Az achromatopsziát gyenge nappali látás, nappali vakság, teljes színvakság, photophobia és nystagmus jellemzi. Eddig az alaszakai malamut és a német rövidszőrű vizsla mellett, a szi-bériai husky, az alaszakai szánhúzó és az ausztráliai juhászkutyafajtákban is megállapították. A kutyák achromatopsziája az emberi színvaksággal analóg megbetegedés, genetikai vizsgálatoknál humán modellként is szolgál. A kutyákban a csapok működésének helyreállítását génterápiával is megoldották, ami ígéretes humán alkalmazást is jelenthet.

## 2. LCA (cLCA, canine Leber congenital amaurosis, régebbi megnevezése: CSNB, congenital stationary night blindness)

A veleszületett vakságot eddig csak a briard kutyában állapították meg. A homozigótákban a látászavar a normális nappali látás és a teljes nappali vakság között változik. A háttérében lévő csap/pálcika gén (izomerohidroláz, A-vitamin cisz/transz retinol ciklusban játszik szerepet) mutációját igazolták, ez az RPE65 gén mutációja, amelyben egy négybázisos (AAGA) letörés okozza a rendellenességet. Humán genetikai modellnek is számít, kutyában már eredményes génterápiát is végeztek.

## 3. CMR, canine multifocal retinopathia (ember; BMR, Best macular dystrophia)

A BMR AD öröklődésű humán fiatalkori szembetegség (BEST1, bestrophia mutáció), amelynek a megfelelője kutyában az AR öröklődésű CMR retinabetegség. A kutya CMR retinopathiájának háttérében eddig három génmutációt is azonosítottak; (1) *cmr1* (VMD2 nonsense pontmutáció C - T) a pireneusi juhászkutya, az angol mastiff, a bull mastiff, a bordói dog, a cane corso, az ausztrál juhászkutya és a boerboel fajtákban. (2) *cmr2* (missense pontmutáció G - A) a coton de tular kutyánál. (3) *cmr3* (BEST1 letöréses mutáció) a lapponiai terelő kutyában. A kutya multifokális retinabetegsége is a farkasvaksághoz hasonló tünetekkel jár.

**Jellemzők:** A hemeralopia esetében kezdetben a nappali látás romlik, a folyamat általában nem fájdalmas és főleg fénykerülés (photophobia, fotoaversio) jellemzi. A bántalom kezdetén elsősorban a nappali és a színlátásért felelős csapok működése romlik, az alkonyati és az éjszakai látás, a pálcikák épsége miatt, változatlan maradhat, de végző stádiumában a pálcikák is károsodnak és teljes vakság is beállhat. A tünetek 8-12 hetes korban, a retina érésének befejezésekor tapasztalhatók. A növendékek éjszakai látása, szemben a klasszikus PRA tünetekkel, gyakorlatilag érintetlen, alkonyatkor és éjszaka jól látnak. A retina elektroretinográfiás (ERG) vizsgálata ilyenkor már jelezhet elváltozásokat. A hemeralopia oka a csapok károsodása (csap disztrófia, színvakság, achromatopsia). Hasonló állapot állhat elő az irisz hiánya (aniridia), a szürkehályog (cataracta) és a szem albinizmusa, de egyes autoimmun retinopathiák esetében is. Más szemészeti rendellenességek és szövődmények (pl. látóideg-sorvadás, szövethiányok, retina coloboma) is hasonló tünetekkel járhatnak. Fenokópiaként, az A-vitamin hiánya is okozhat farkasvakságot, de anyagcsere-betegségek (elhízás) és mentális retardáció, agysérülés következményekén is fölléphet.

**Megelőzés, védekezés:** A farkasvakság örökletes formája briardban és szánhúzó fajtákban fordul elő leggyakrabban. A vakság már nyolchetes korban megállapítható, jellemzője, hogy a nappali fényben tárgyakkal ütköző, bukdácsoló kölykök az alkonyati fényben jobban mozognak és tájékozódnak. Elektroretinográfiás vizsgálattal a farkasvakság egyes esetei már 6 hetes korban megállapíthatók. A CMR típusú multifokális retinabetegségek ritkák. A bántalom autoszomális recesszív öröklésmentet mutat. Nyilvánvaló, hogy az ilyen vakságot mutató homozigóta egyedek, még ha felnövekednek is, nem vonhatók tenyésztésbe. A heterozigóták DNS-teszttel már fiatal korban szűrhetők, a heterozigóta egyedek csak egészséges egyedekkel párosíthatók, egymás közötti párosításukat kerülni kell.

**FEJLŐDÉSI RENDELLENESSÉG:****SZEM ÉS CSONTOZAT FEJLETLENSÉG (DWARFISM WITH RETINAL DYSPLASIA, DRD1,2 VAGY OCULOSKELETALIS RETINA DYSPLASIA, OSD1,2)**

**Ok:** Különleges és csak nagyon ritkán tapasztalható genetikai betegség. A retina és a csontozat egyidejűleg jelentkező, nem degeneratív, differenciálódási rendellenessége. A fejlődési zavar a szem mindhárom rétegét, így az ínhártyát, az érhártyát és a látóideghártyát egyaránt érinti. A IX-es típusú kollagén (fibril) két nem allélikus mutációját is igazolták (COL9A3 és COL9A2) az összetett bántalom hátterében, mindkettő nagyon hasonló fenotípust eredményez a labrador retriever (retina dysplasia1 – drd1 vagy osd1) és a szamojéd fajtában (retina dysplasia2 – drd2 vagy osd2).

**Jellemzők:** Jellemző a retinán, szemészeti vizsgálattal is jól látható redők képződése, gyakran retinaválás alakul ki, és esetenként szürkehályog is képződhet. A kutyák látása változó mértékben csökken, de teljes vakság is kialakulhat. A szem elváltozásai mellett a csontozat és az ízületek is fejlődési rendellenességeket mutatnak. Jellemző a fejletlen csontozat, rajtuk letörésekkel, görbületekkel és torzulásokkal, ebből adódóan a törpe és a torz alkat is megmutatkozhat.

**Megelőzés, védekezés:** Jellemző klinikai megjelenése alapján is jól megállapítható. AR öröklődése miatt, a heterozigóta szülők egymás között nem párosíthatók, de a bántalom súlyosságára való tekintettel, célszerű a hordozók eltávolítása is a tenyésztésből.

**FEJLŐDÉSI RENDELLENESSÉG:****COLLIE SZEMANOMÁLIA (CEA, COLLIE EYE ANOMALY)**

**Ok:** Collie eye anomaly (CEA) a szem ín-, ér- és ideghártyájának nem degeneratív jellegű fejlődési rendellenessége. AR öröklődésű, az érhártya fejletlensége és hiánya, látóideg-coloboma (szövethiány) képződése, retinaválás és vakság jellemzi. Súlyos kromoszómális rendellenesség, a kutya CFA37-es kromoszómán található deléción (nagyobb DNS szakasz letörése) okozza. A szembetegség különösen a skót juhászkutyánál volt viszonylag gyakori és miután ebben a formában csak ennél a fajtánál tapasztalták, ezért collie szemanomáliának nevezték el.

**Jellemzők:** A szem hátsó részének több rétegét, főleg az ideghártyát érintő súlyos látászavar jellemzi, nagyon változatos tünetekkel. A skót juhászkutyák és rokon fajtáik (shetlandi juhászkutya, ausztráliai juhászkutya, border collie, lancashire heeler, nova scotia duck tolling, retriever, rough coated collie, smooth coated collie, hosszúszőrű whippet) gyakoribb genetikai szembetegsége. Leggyakrabban a skót juhászkutyáknál, a shetlandi és az ausztráliai juhászkutyánál tapasztalták. A szem több rétege és hártyája is érintett, a legfontosabb és legjellemzőbb elváltozások azonban az ideghártyában alakulnak ki. A sérült szövetek és a késői szövődmények függvényében számos eltérő súlyosságú fokozata ismert. A szabálytalan érhálózatú ideghártyától, annak leválásáig és bevérzéséig minden retinális elváltozás előfordulhat. A collie szemanomália csak ritkán mutat fokozatosan kiterjedő (progresszív) jelleget. Az ideghártya elváltozásai szemtükrö-

zéssel jól láthatók. A klinikai tünetek, ezek súlyosságának megfelelően alakulnak, enyhébb esetekben nem állapítható meg látászavar, a vakság pedig csak a legsúlyosabb kórformáknál tapasztalható. A mindenkori esetek a két szélsőség között találhatók.

**Megelőzés, védekezés:** Szemtükrözéses vizsgálattal a betegség már *korán*, akár 6-10 hetes korban *felismerhető*. Az ideghártya jellemző elváltozásai mindkét szemben, de nem feltétlen azonos mértékben láthatók. A legkisebb elváltozást mutató egyed is terheltnek kell tekinteni, ugyanis bebizonyosodott, hogy még az enyhébben érintett tenyészállatok utódai között is megjelenhetnek a súlyosabb kórformák. A klinikailag bármilyen mértékben megmutatkozó szembetegség a kutyát kizárhatja a tenyésztésből. Korábban, főleg angol területen, nagymértékben elterjedt szembetegség gyakoriságát a hetvenes évektől kezdődően csak intenzív szelekcióval és rendszeres szűrővizsgálatokkal tudták elfogadható mértékre visszaszorítani. A skót juhászkutya tenyészetek (beleértve a shetlandit is) 80-90%-ban hordozták a terheltség génjét, a szelekciós programok eredményeként ez a felére, ill. ez alá csökkent. A terheltség ilyen mérvű elterjedtsége elég komoly aggodalomra ad okot még ma is. A szembetegség DNS-teszttel is vizsgálható.

### A SZEMHÉJAK KI- ÉS BEFORDULÁSA (EKTROPIUM, ENTROPIUM)

A szemhéjak zárásának megítélése kölyök- és felnőttkorban tenyésztői és genetikai szempontból nem könnyű feladat. A szemhéjak befelé fordulása pl. jelentős tévedési lehetőségeket rejt; a jó ápolás mérsékelheti, a kor előrehaladta pedig súlyosbíthatja az adott esetet. Az örökletes szemhéj befordulás már 8 hetes kortól az esetek 60-80%-ában jól látható, erre az állandó könnyezés és a szemhéjak összeragadása is felhívja a figyelmet. Ugyanakkor a bántalom előszöri fellépését, kölyökkorban teljesen egészségesnek látszó kutyáknál későn, akár 6-9 hónapos életkorban is tapasztalhatjuk. Ilyenkor már sokkal nehezebb az örökletesség kérdésének eldöntése, mivel a befordulás a szemhéj gyulladásának szövődményeként szerzett jellegű is lehet.

A szemhéjak ki- és befordulása a leggyakoribb, számos fajtában ismert szemrendellenesség (7. és 8. kép). A szemhéjak befordulását a chow chow, a szánhúzó, a vizsla, a retriever, az újfoundlandi, a bernáthegyi, a terrier, a bobtail, a mastiff, a boxer, a bulldog, a bullmastiff, a dalmata, a tacskó, a szetter és a spániel fajtákban tapasztaljuk leginkább. Családokon és érvonalakon belüli halmozódásuk a genetikai hátteret egyértelműen igazolja. A kétféle szemhéjbántalom még egymást sem zárja ki, mivel mindkettő ugyanazon szülőpárosításnál együttesen is előfordulhat. A szemhéjak ellentétes irányú hibája szinte egymást feltételezi. Több olyan fajta is ismert, ahol mindkét szabálytalan szemhéjforma keverten is látható (pl. német dog, cocker spániel, boxer, beagle, bernáthegyi, berni pásztorkutya, bloodhound stb.). Ebből adódóan nyilvánvaló, hogy a két ellentétes irányú genetikai rendellenesség a tenyészpár megválasztásánál egymást sem képes korrigálni az utódokban. Csak tovább bonyolítja a helyzetet a bántalom változatossága, mivel átmeneti javulási és súlyosbodási tendenciával különféle súlyosságú fokozataik is ismertek. A szemhéj kifordulásnál egyértelműen fajtához kötött örökletes hajlamról is beszélhetünk, amely az alsó szemhéj szöveteinek lazaságára vezethető vissza. A szemhéj befordulásnál viszont csak a szerzett jelleg kizárásával feltételezhetjük az örökle-

tesség fennállását. A szemhéjak befordulásához a genetikai munka is hozzájárul azáltal, hogy egyes fajtákat kis, mandulaformájú szemekre tenyésztenek, amelyhez jól záró, rövid szemhéjak is szükségesek. Az ilyen szemtípus a koponyaforma megváltozásával (finomodásával és megnyúlásával) nagyon gyakran maga után vonja a szemhéjak befordulását is.

Az alsó szemhéj lecsüngése vagy befelé fordulása, az utóbbi a pillaszőrök izgató hatása miatt is, a kötőhártya szennyeződésével, annak állandó izgalmával és következményesen tartós gyulladással jár. A gyógyszeres kezelés csak átmeneti javulásokat eredményez, a gyulladás visszatér, krónikussá válik és olyan szöveti károsodásokat von maga után, amelyek az alapbántalmat még tovább súlyosbítják. Örögi kör alakul ki, s ilyenkor már csak egyetlen jó megoldás lehetséges, a szemhéjak állását helyreigazító plasztikai műtét elvégzése.

A szemhéj rendellenességeinek öröklődése nem teljesen tisztázott, úgy tűnik többféle genetikai háttérrel is számolhatunk. Annyi bizonyos, hogy kialakulásukhoz több gén is szükséges, amelyek részben rejtetten, részben domináns jelleggel (esetleg nagyhatású gén révén?) fejtik ki hatásukat. Egyes gének hatása többirányú, tehát többféle tulajdonság megjelenéséért felelősek, így magyarázható a koponyaforma, a lötyögő fejbőr és a szemhéjak rendellenességei közötti nagyon szoros összefüggés. Mindenesetre feltűnő és nem véletlen, hogy a súlyos fokú, de esetenként csak enyhébb szemhéjbefordulást mutató tenyészállatok utódai között is nagyon sok a hasonló rendellenességgel született kölyök. Ezen tapasztalat alapján a szemhéj befordulásnál olyan domináns génhatás is feltételezhető, amely változó erősséggel (penetranciával) jut kifejezésre.

A tenyésztőnek a mentesítési program során a fejformára és a szemhéjzárásra egyaránt figyelemmel kell lennie. A jó szemhéjalakuláshoz a legkedvezőbb fejforma társuljon. Ez nem olyan egyszerű, hiszen nem minden szabálytalan szemhéjú egyed zárható ki a tenyésztésből, különösen nem az enyhébb esetek. Olyan szülőpár újabb összehozására viszont nyilvánvalóan nincs szükség, ahol az utódok nagy hányada a rendellenességet mutatja, ez különösen a szemhéj befordulásra érvényes.

### A SZEMLENCSE ELHOMÁLYOSODÁSA; SZÜRKEHÁLYOG (CATARACTA, LENCSÉHOMÁLY, HEREDITARY CATARACT)

**Ok:** Az eddigi vizsgálatok arra utalnak, hogy a szürkehályog többféle génhibához kötött szembetegség. Az autoszomális recesszív öröklésmentet a legtöbb fajtánál, a domináns változatot csak német juhászkutya és beagle fajtánál igazolták. A poligénes hátteret sem zárják ki teljesen. A szürkehályog örökletességének igazolásához először a szerzett változatot kell egyértelműen kizárni. Újabban a boston terrier, a francia bulldog és a staffordshire terrier fajtákban a szürkehályog hátterében a hősokk átírási faktor génjének (heat shock transcription factor, hősokk transzkripciósi faktor, HSF4) mutációját igazolták, és a heterozigóták szűrésére DNS-tesztet is kidolgoztak.

**Jellemzők:** A szemlencse fénytörő és fényáteresztő képessége az éles látáshoz nélkülözhetetlen. A lencse elhomályosodása, amelyet szürkehályognak is nevezünk, előbb-utóbb vakságot okoz. Örökletes formája több fajtánál is előfordul, jól ismert ugyanakkor, hogy számos betegség következményeként is kialakul. Leggyakrabban afgán agár, cocker spá-

niel, német juhászkutya, retriever, schnauzer, uszár és egyes terrier fajtáknál figyelték meg. A kétféle szemlencse homály között különbséget kell tennünk, az örökletes és önállóan jelentkező formát *elsődlegesnek*, a betegségek (pl. cukorbetegség, szerzett és öröklött szembántalmak, PRA) *következményeként* kialakultakat *másodlagosnak* nevezük. Több mint 100 fajtában leírták. A lencse teljesen elhomályosul, ezáltal a fény nem jut el a retináig (homályos látás, vakság). Korai (néhány hónapos kortól) és késői formája (3 éves kortól) is ismert. Fenokópiája is gyakori (anyagcsere-zavar, diabetes, sérülések, UV hatás).

A szemlencse elhomályosodása szabad szemmel is jól látható, jellemző a pupillák tompa fehéres színe, az állat ilyenkor már rendszerint vak. A lencsehomály lassan, rendszerint mindkét szemem (nem feltétlen azonos mértékben) és változó életkorban fejlődik ki. Műszeres szemvizsgálattal már korai stádiuma is észlelhető, ilyenkor még szabad szemmel alig látható valamilyen elváltozás és az állat sem mutat különösebb látászavart. A szembetegség bármely fajtánál szinte bármely életkorban fülléphet. Az öröklődő forma leggyakrabban félévestől hároméves korig (korai) diagnosztizálható, más formái (késői) 8 éves korig alakulnak ki.

**Megelőzés, védekezés:** A károsodott szemlencse műtéti úton cserélhető, és ép retina esetében a kutyák látása helyreállhat. A látóideghártya állapotát a lencsecserre előtt ellenőrizni kell, mivel súlyos károsodásakor (pl. PRA fennállásakor) teljesen felesleges lencsecserét végezni. A mutációt hordozó állatokat nem szabad továbbtenyészteni, mivel az öröklődő szemlencsehomály is súlyos hibának minősül. DNS-teszt boston terrier, francia bulldog és staffordshire bull terrier fajtákban lehetséges.

## A SZEM ALBINIZMUSA

A szemek albinizmusa egyrészt albínó kutyáknál, az albinizmus egyik jellegzetességeként, másrészt önállóan, csak a szemre kiterjedően fordulhat elő. A rendellenesség lényege a szivárványhártya teljes vagy részleges, nagyobb területekre kiterjedő pigmenthiánya. Az egyszerű recesszív öröklésmentet mutató szembántalom teljes penetranciával jelenik meg. A szem gyakran kisméretű, a pigmenthiány miatt fényérzékeny, a szemfenék a pupillán át piros színben látható. Az albínó és kék szem gyakran süketséggel is társul. A szivárványhártya részleges pigmenthiányakor a szem színe kékes- vagy egészen halványkék színű, ezért a köznyelv csóka-szemként, ill. üvegszemként emlegeti. A szem albinizmusa megfigyelhető terrier, máltai pincs, dalmata, dán dog, collie, tacskó, cocker spániel, mudi és általában fehér szőrzetű fajtákban. Ritkán előforduló szemrendellenesség, ellene a nyilvánvaló megmutatkozása révén szelekcióval védekezhetünk. Nem célszerű a rejtetten hordozó egyedek tenyésztésben tartása sem.

**Merle faktor** okozta szemrendellenességek: A merle génmutáció jelenléte homozigóta formában (MM) az állat nagy kiterjedésű fehér színét és terméketlenségét, sőt sokszor életképtelenségét és süketségét okozza. A homozigóta merle színű kutyafajtákban a szem különleges és jellemző veleszületett elváltozásai is megfigyelhetők. A pigmenthiányos kék vagy egészen világoskék szem kisebb méretű (microphthalmia), esetenként hiányozhat is, a még viszonylag jól fejlett szemnél is, az ideghártya hiánya miatt, komoly látászavar, részleges vagy teljes vakság állhat fenn.

**GLAUKÓMA**

(GLAUCOMA, ZÖLDHÁLYOG, PRIMARY OPEN ANGLE GLAUCOMA, POAG)

**Ok:** Autoszomális recesszív módon öröklődik. A szem folyadékkelvezető rendszerének (kötszövetének) működészavara. A *glaukóma* lényege a szem folyadéknyomásának fokozódó emelkedése és következményes vakság kialakulása.

**Jellemzők:** Ez a típusú vakság is viszonylag későn realizálódik, többnyire középkorú és idősebb kutyáknál fordul elő. A szemek megnagyobbodása, folyadéknyomás növekedés, fájdalom, pupillatágulat, vörös szemgolyó, látóideg és retinakárosodás, romló látás (vakság, katarakta) jellemzi. A bántalom erős fájdalomérzettel jár, a korai stádiuma csak nehezen diagnosztizálható. Később feltűnő jelek, mint pl. a kivörösödött szemgolyó, a kötőhártya kitágult vénás hálózata és gyulladása, a zavaros, szinte füstös szaruhártya, továbbá az ujjal vagy műszerrel (tonométerrel) mérhető szemnyomás fokozódás megkönnyíti az eset felismerését. Hasonlóan a szemlencsehomályhoz itt is meg kell különböztetnünk elsődleges, tehát önálló és öröklődő glaukómát, illetve másodlagos formát, amely többnyire más szembetegségek szövődményeként alakul ki. Ez utóbbi gyakoribb, mint az örökletes változat. Az önálló formát cocker spániel, basset hound, beagle, szánhúzó (norvég szánhúzó, akita, malamut, husky, amerikai szamojéd), uszkár, shih tzu, máltai terrier, cocker spániel, chow chow és sharpei fajtáknál tapasztalták.

**Megelőzés, védekezés:** DNS-tesztet basset hound, beagle, norvég jávorszarvas kutya, Basset Fauve de Bretagne (Petit) és a border collie fajtákra dolgoztak ki.

**GONIODISZGENEZIS ÉS GLAUKÓMA**

(GONIODYSGENESIS ÉS KÖVETKEZMÉNYES GLAUCOMA, ZÖLDHÁLYOG)

**Ok:** Autoszomális recesszív öröklődésű összetettebb szembetegség. Elsődlegesen az elülső szemcsarnok felé történő folyadékáramlást befolyásoló kötőszövetes szalagok fejlődési rendellenessége (deformálódása) áll fenn, amely viszonylagosan fiatal életkorban, a legtöbb esetben szemnyomás emelkedéshez, majd súlyos fokú glaukóma és vakság kialakulásához vezet. A glaukómára hajlamosító fejlődési rendellenesség hátterében az olfactomedin-like 3 gén (OLFML3, CFA17) missense mutációját igazolták.

**Jellemzők:** A goniodiszgenézis és glaukóma együttes előfordulása a border collie betegsége, amelyre DNS-tesztet is kidolgoztak. Először a 90-es években ausztrál, majd később európai és amerikai border collie állományokban is megállapították előfordulását. A tünetek ugyanazok, mint általában a glaukómánál (lásd fentebb).

**Megelőzés, védekezés:** DNS-tesztet kifejezetten a border collie fajtára dolgoztak ki (fajtaspecifikusság).

**LENCSEFICAM**

(ELSŐDLEGES LENCSEFICAM, PRIMARY LENS LUXATION, PLL)

**Ok:** ADAMTS17 génmutáció, autoszomális recesszív öröklésmenetet mutat, de érdekes módon a lencse helyzetváltozása a heterozigóta hordozóknál is előfordulhat (2–20%). A lencse helyzetváltoztatása (többnyire túlzottan elől vagy túlzottan hátul helyeződése) a függesztő rostok károsodása miatt alakul ki.

**Jellemzők:** Jellemző tünet a fájdalom, a glaukóma és a vakság kialakulása. Számos kutyafajtában előfordul, az örökletes forma 20 hónapos, de leggyakrabban 3-8 éves kortól látható. A szemlencse a rögzítő szalagok szakadása vagy gyengesége következtében kicsúszhat eredeti helyzetéből (*lencseficam*). A bántalom 3-5 éves terrier és más típusú kutyáknál, örökletes alapon, egyes érvonalakon belül figyelhető meg. Érintheti az egyik vagy mindkét szemet és a következménye látászavar vagy teljes vakság lehet. A lencseficam gyakori szövődménye a folyadéknyomás fokozódása a szemben. A pupilla tágult vagy merev, a vak állat tárgyakra ütközik, a lencse izgató hatása miatt szemeit gyakran dörzsöli. Örökletes hátteret feltételeznek a *pupillahártya fennmaradása* esetén is. A pupillareszben lévő hártyaszerű képlet normális esetben a 3-5. héten eltűnik a szemről, ha ez később is látható, perzisztálásáról beszélhetünk. Nem feltétlen okoz látászavart, viszont miatta enyhe lencsehomály tapasztalható. A basenji, a labrador, a beagle, a skót juhászkutya és egyes terrier fajtáknál többször megfigyelték, jelentősége csekély.

**Megelőzés, védekezés:** Az elsődleges lencseficam DNS-tesztel vizsgálható.

**DISTICHIASIS**

**Ok:** A szempilla rendellenes helyeződése és anatómiája miatt a pillaszőrök érintkeznek a nyálkahártya, ill. a szaruhártya felszínével, és helyi irritációt és gyulladást váltanak ki. A rendellenesség fennállásakor a pillaszőrök sokszor a szemgolyó felé nyíló Meibom mirigyek nyílásainál találhatók. Egyike a viszonylag gyakoribb öröklődő szembetegségeknek uszkar kutyáknál, főleg miniatűr és toy fajtáknál. A teszt párosítások *autoszomális domináns* öröklődését valószínűsítik, *nem teljes penetranciával*, ami miatt nem minden génmutációt hordozó egyed mutatja a distichiasis jellemzőit.

**Jellemzők:** Az érintett egyedekben a szaruhártya és a kötőhártyagyulladás változatos formái fordulhatnak elő. Puha és kisebb szőrök kevésbé irritálják a nyálkahártyát, durvább szőrök erős könnyfolyást és súlyosabb gyulladást okozhatnak, de akár a szaruhártya elhomályosodása és látászavar is bekövetkezhet. A kutya egyébként is a fájdalom miatt az érintett szemet becsukva tartja, és azzal gyakran pislogva fokozza a szemirritációt (9. kép).

**Megelőzés, védekezés:** Fiatal és növendék kutyáknál tapasztalható, és a szemhéjak alapos vizsgálatával a rendellenesség könnyen felismerhető. A rendellenesen helyeződő pillaszőrök sebészi eltávolításával az állapot jól gyógykezelhető, és el is fedi a genetikai problémát. Tekintettel domináns és nem penetráns öröklődésére a distichiasis kutyák továbbtenyésztése nem ajánlatos.



**7. és 8. képek** – Az alsó szemhéjak kifelé és befelé fordulása basset hound fajtában gyakran előfordul, ma már nem kívánatos „fajtajelleg”.

(Forrás: <https://www.petmd.com/sites/default/files/basset-hound.jpg>, méltányos használat)

**9. kép** – A distichiasis ritka szempilla-rendellenesség (forrás: [distichiasis-ufaw.org.uk](http://distichiasis-ufaw.org.uk), méltányos használat).

### 3.3. A központi és a perifériás idegrendszer (agy, kisagy, gerincvelő és idegeinek) öröklődő bántalmái

A kutya öröklődő idegrendszeri megbetegedései viszonylag kevésbé ismertek. Talán a humán példára gondolva az epilepszia az a betegség, amelyről a legtöbb kutyatenyésztő és kutyatartó is hallhatott, esetleg közvetlen tapasztalatokat is szerezhetett. Az egyes érzékszervek (pl. a látás) és a mozgatószervek megbetegedései is részben ide sorolhatók lennének, azonban nagy számuk és jelentőségük miatt ezeket külön érdemes tárgyalni. Viszont a mozgató idegrendszer és az izomzat kapcsolatainak zavarai, az ún. *neuromuszkuláris megbetegedések* itt kerülnek ismertetésre. Az alábbiakban a központi idegrendszer fontosabb örökletes bántalmainak felsorolása következik. Ezek közös jellemzője, hogy a megszületés után röviddel, vagy szopós- és növendékkorban fordulnak elő, az idegrendszeri tünetek (mozgászavar, mozgásképtelenség, görcsök, rángások, bénulások, ataxia) feltűnőek, kifejezetten és még a laikus számára is jól észrevehetőek. Csak nagyon ritkán tapasztalható a progresszív jelleg, amikor a mozgászavar (ataxia, bénulás) csak felnőtt korban, vagy egészen késői életkorban fokozatos súlyosbodás formájában mutatkozik meg. Egyes hátulsó testfél bénulásos betegségek, pl. a degeneratív myelopáthia, ilyen késői manifesztálódású genetikai terheltségnek számít.

#### Központi idegrendszer (agy, kisagy, agyi idegek) genetikai betegségei:

**Agresszivitás:** Feltehetően poligénes háttérű, környezeti tényezők (distressz) által is befolyásolt viselkedési zavar. A malinois fajtában az agresszív viselkedés háttérében kodomináns öröklődésű allél polimorfizmust igazoltak, ahol az egyik allél (A/20) felelős az agresszivitásért.

**Alexander-betegség (leukodystrophia):** AR öröklődésű, labrador retriever fajtában. A központi idegrendszer megbetegedése, fibrinoid encephalomyelopathia, az agy fehérállományának (asztrociták) degenerációja, jelentős mielinhiánnyal jár, legjellemzőbb tünetek az általános görcskészség és görcsök.

**Meningitis** (beagle pain syndrome, berni pásztor aszeptikus meningitis, mopsz nekrotizáló meningoencephalitis – NME).

**Nekrotizáló meningoencephalitis (NME):** AR öröklődésű változó penetranciával. Kistesztű kutyák, főleg mopsz autoimmun alapon jelentkező központi idegrendszeri (agyi) gyulladással megbetegedése (pug dog encephalitis, PDE). Progresszív és végzetes kimenetelű agyi gyulladással megbetegedés. Tünetek; görcsök, elesettség, ataxia, szabálytalan járás és vakság. Az első tünetek (bizonytalanság, instabilitás, görcsök) 6 hónapos és 3 éves kor között jelentkeznek. A kölykök fejüket, jellemzően, oldalra tartják, vagy azt rázzák, imbolygó, bizonytalan lépésekkel járkálnak, ingadoznak és elesnek. Egyesek fejüket félretartva, körben járva fájdalmasságot jeleznek. Esetenként teljes elbutulás és kóma is felléphet. A növendék kutyák 3-6 hónappal a tünetek jelentkezése után elhullanak.

- Cerebelláris ataxiák:** AR öröklődésű, elsősorban kisagyi eredetű, mozgáskoordinációs betegségek, cerebelláris abiotrophia, cerebelláris hypoplasia, aplasia, neurodegeneráció.
- Cerebelláris diszfunkció (CDF):** AR, a stabyhound fajtában fordul elő, a tünetek kb. 6 hetes életkortól láthatók, görcsös ismétlődő lábmozgások, előre, hátra irányuló mozgás, körben járás, mozgáskényszer, a kölykök nem táplálkoznak önállóan, eléheznek, vagy eutanázia oldja meg a problémát.
- Neonatólis corticalis és cerebelláris abiotrophia (NCCD, cerebellaris corticalis degeneráció, CCD):** AR, magyar vizslánál és a beagle fajtánál írták le. A kisagy Purkinje-sejtjeinek programozott halála. Mozgás- és egyensúlyzavar jellemzi, a kölykök már megszületésük után mutatják a tüneteket, főleg görcsöket, ataxiát, spasztikus bénulást.
- Cerebelláris ataxia (spongy degeneration with cerebellar ataxia, SDCAI,2):** A belga juhászkutyák kisagyi megbetegedése. AR öröklődésű, súlyos degeneratív idegrendszeri bántalom. Két mutáció is okozhatja, nagyon gyorsan megmutatkozik, a kölykök már 5-8 hetes korukban súlyos idegrendszeri tüneteket és egyre súlyosabb mozgásképtelenséget (ataxiát) mutatnak, emiatt 8-12 hetes életkorukig általában elaltatásukra kerül sor.
- Dandy-Walker-like malformation (DWLM, cerebelláris ataxia):** AR öröklődésű ataxia, amely az eurázsiai kutyák familiáris genetikai betegsége. Érdekessége, hogy a mozgáskoordinációs zavar nem progresszív jellegű, egyes egyedek szinte kinövik és felnőtt korban csak enyhe tüneteket, vagy jelentős javulást mutatnak. Az első tünetek 5-6 hetes korban láthatók, amelyek változó súlyosságúak. Enyhe esetekben imbolygás, bizonytalanság, kissé bizonytalan járás és hiányos koordináltság, súlyosabb esetekben a hátulsó testfél gyengesége, ataxia, mozgásképtelenség, elesés és hempergés figyelhető meg.
- Jellemző cerebelláris AR öröklődésű neurodegeneratív ataxiák még:
- Hereditary ataxia (HA):** Bobtail, gordon szetter betegsége, emberi modellként szolgál.
- Spinocerebelláris ataxia (SCA, late onset ataxia, LOA):** Foxterrier, jack russel terrier, parson russel terrier betegsége, késői típusú lassan progrediáló jellegű ataxia. Az első tünetek, gyenge mozgáskoordinálás, járászavarok, szteppelő lépés, egyensúlyzavar, gyakori elesés 6-12 hetesen mutatkoznak, majd súlyosbodva, teljes és koordinálatlan járás, végül teljes mozgásképtelenség áll be. Két típusát egy proteináz mutáció (calcium activated neutral proteinase, CPN1), és a KCN10 gén allélmutánsa okozza.
- Cerebelláris ataxia (CAFH, Finnish hound ataxia, FHA):** AR öröklődésű, a SEL1 gén mutációja okozza. A kisagy neurodegeneratív elváltozásai 4-12 hetes életkorban láthatók, a tünetek egyensúlyzavar, gyengén koordinált járás, esetleg remegés, később súlyosbodva teljes járásképtelenség alakul ki.
- Paroxysmális dyskinesia (PxD):** AR öröklődésű ataxiás betegség. Emberben az akaratlagos mozgások irányításának elvesztését jelenti. Kutyánál atípusos epilepsziás rohamok, görcsök, vagy inkább epileptoid tünetek értendők a kórkép alatt.
- Ijedősség (hyperekplexia, startle disease, SD):** Az ír farkaskutya különleges betegsége.

**Encephalopathia (AHE, Alaskan Husky Encephalopathy, újszülöttkori görcsökkel járó encephalopathia):** Az alaskai husky AR öröklődésű encephalopathiája járászavarral, magas steppelő járással, táplálékfelvételi problémával, és látászavarral is jár. Főleg a fiatal állatokat érinti, egyesek korán elhullanak, másoknál hónapokig-évekig súlyosbodik a bántalom.

**Neonatólis encephalopathia with seizures (NE/NEWS):** A standard uszár AR öröklődésű neonatólis encephalopathiája a fiatal kölyköket érinti. Jellemző tünetek nagyfokú általános gyengeség, súlyosbodó ataxia, testszerte görcsök és remegés. Általában nem élik túl a 7 hetes életkort.

**Epilepszia (Lafora-betegség, idiopátiás epilepszia, juvenilis epilepszia, JE, juvenilis miokloniás epilepszia, JME):** Nem stabil dodekamer szakaszisméltódéses mutáció az Epm2b (Nhlrc1) génben, és más génmutációk is okozhatják. AR öröklődés, szabályos és rendszeres epilepsziás rohamok jellemzik több kutyafajtában (lagotto romanolo, rhodéziai ridgeback DNS-teszt is van).

**Gégebénulás:** Központi idegrendszeri eredetű, kísérő tünet is lehet, de polyneuropathiával is kombinálódhat (lásd ott).

**Hydrocephalus:** A vízfejség összetett genetikai hátterű központi idegrendszeri betegség, de lehet fejlődési rendellenesség (fenokópia) is. Aránytalan törpe és mopszos testalkatú kutyákban gyakoribb. (Részletesen lásd a csontozat betegségeinél).

**Lissencephalia:** Az agy idegsejtjeinek szabálytalan fejlődése még a megszületés előtt. A kölyköknél görcsök, látászavarok (vakság) és szokatlan viselkedés tapasztalható.

**Sükettség (veleszületett, vesztibuláris betegség):** Fehér színhez, fehértarkasághoz és merle színhez kapcsolódó sükettség, vesztibuláris szenzomotoros rendellenesség kutyáknál.

**Narcolepsia:** AR öröklődésű alvászavar, hypocretin receptor2, (vagy orexin-gén, Hcrtr2) mutáció (CFA21) a hypothalamusban, alvás, katalepsziás rohamok majd felébredés, rövid idejű teljes elernyedés jellemzi ép tudattal.

**Syringomyelia:** Cavalier king charles spániel kutyák gyakori veleszületett betegsége, oka az agyi és gerincvelői üregekben történő folyadékfölszaporodás az első nyakcsigolya (atlasz) fejletlensége miatt.

**Gyógyszerérzékenység (MDR1, multi-drug resistance génmutáció):** Ivermektin és más típusú gyógyszerek iránti érzékenység súlyos idegrendszeri tünetekkel jár. AR öröklődésű.

### Perifériás idegrendszer (gerincvelő, ganglionok, érző és motoros idegek) genetikai betegségei:

**Neuropathiák, neuromuskuláris genetikai betegségek:** A mozgató és érzőidegek, a neuromuskuláris ingerület-átvitel és az izomzat megbetegedései, vagy esetenként mind az idegek, mind az izmok együttes betegségei. Jellemző klinikai tünetek: általános vagy részleges izomgyengeség, izomsorvadás és bénulás, mozgászavarok (ataxiás tünetek), mozgással kapcsolatos gyengeség, reflexek hiánya, nyelési (gégebénulásos) és légzési zavarok, regurgitáció. Több változatára DNS-tesztet is kidolgoztak.

**Degenerative myelopathy (DM):** Számos kutyafajtában előfordul (DNS-teszt), késői típusú súlyos mozgászavar, hátulsó testfél bénulása jellemzi.

**Mozgás kiváltotta kollapszus (exercise induced collapse, EIC):** Számos fajtában (spánielek, chesapeake bay retriever, curly coated retriever, német drótszőrű vizsla, labrador retriever, pembroke welsh corgi stb.) diagnosztizált genetikai betegség. Viszonylag rövid és intenzív mozgítás, edzés, sétáltatás után fellépő hátulsó végtaggyengeség. Az okozó mutációt a DNMI1 génben igazolták, ami molekulárisan vizsgálható (DNS-teszt).

**Spinális neuropathiák, polyneuropathiák** (spinális motoros neuron betegség, spinális musculáris neuropathiák vagy polyneuropathiák, SMN, spinális musculáris atrophia, dystrophia, SMA, perifériás neuropathia vagy polyneuropathia). A gerincvelőből kilépő, főleg mozgató, de esetenként érző idegek, idegdúcok és az ellátott izomzat vagy terület megbetegedései (sorvadásai, bénulásai, fájdalomassága, érzéketlensége), oka gyakran neuron károsodás, neuron elfajulás, vagy neuronhiány, és gyakori következménye a fiatakkori izomsorvadás. Nagyon összetett betegségcsoport, okai csak részben feltártak, a fajtákon átnyúló genetikai heterogenitás általános jelenség, de egyes formái csak bizonyos fajtákban fordulnak elő; ilyenek a *Warburg* mikro szindróma (husky), az agár neuropathia, a leonbergi polyneuropathia, a spánielek késői neuropathiája és a szenzoros neuropathia (border collie). Számos formájára DNS-teszteket is kidolgoztak.

**Warburg mikro szindróma:** Nagyon ritka és összetett betegség, eddig csak a husky kutyákban írták le előfordulását, nagyfokú heterogénia jellemzi, emberben legalább négy génmutáció is okozhatja (RAB18, RAB3GAP1, RAB3GAP2, TCB1D20). Fő jellemzője a kis fej és szemek (microcephalia, microphthalmia, microcornea) és a veleszületett szürkehályog (cataracta).

**Fiatakkori gégebénulás és polyneuropathia (juvenile laryngeal paralysis and polyneuropathy, JLPP):** Az orosz fekete terrier és a rottweiler betegségének érdekessége, hogy a bénulás előlről hátrafelé terjed, AR öröklődésű.

**Hypomyelinisatio (tremor, reszketőkór, syn.: hypomyelinogenesis, “shaking puppy syndrome”, SPS):** X-hez kötötten öröklődő PLP-gén vagy autoszomálishan recesszíven öröklődő FNIP2 gén mutációja.

**Gerinccsatorna szűkület** (cauda equina szindrómával szövődve).

**Myelodysplasia:** Gerinczáródási zavar.

**Az idegrendszer (központi és perifériás) DNS-teszttel vizsgálható örökletes betegségei:**

- ▶ Agresszivitás (malinois fajtában).
- ▶ Alexander betegség (AxD, leukodystrophia).
- ▶ Alaszkai husky encephalopathia (AHE).
- ▶ Agár neuropathia (hereditary neuropathy).
- ▶ Alaszkai malamut polyneuropathia (örökletes polyneuropathia, AMPN; inherited, IPAM; hereditary, HPAM).
- ▶ Cerebrális dysfunctio (CDF); stabyhound.
- ▶ Dandy-Walker-Like Malformation (DWLM, cerebelláris ataxia); eurázsiai kutya.
- ▶ Encephalitis, nekrotizáló meningoencephalitis (pug dog encephalitis, PDE, necrotizing meningoencephalitis, NME); mopsz, berni pásztorkutya.
- ▶ Epilepszia fiatalkori (juvenilis epilepszia, JE); lagotto romanolo.
- ▶ Epilepszia mioklónusos (juvenilis mioklónusos epilepszia, JME); rhodéziai ridgeback.
- ▶ Epizodikus elesés + száraz szem – göndör szőrzet szindróma (episodic falling, EF + dry eye curly coat syndrome); cavalier king charles spániel.
- ▶ Felnőttkori neuropathia (adult onset neuropathy, AON); cocker spánielek, field spániel.
- ▶ Finn kopó ataxia (finnish hound ataxia, cerebellar ataxia (FHA, CAFH)).
- ▶ Fiatalkori gégebénulás és polyneuropathia (juvenile laryngeal paralysis and polyneuropathy, JLPP); rottweiler, orosz fekete terrier.
- ▶ Gerincvelő záródási zavar (spinal dysraphism, neural tube defects, NTD); a weimari kopó ataxiája.
- ▶ Gyógyszerérzékenység (MDR1, multi-drug resistance, ivermektin érzékenység); számos kutyafajtában, leggyakrabban skót juhászkutyáknál és rokon fajtáiknál: ausztrál juhász, collie, óangol juhászkutya, shetlandi juhász.
- ▶ Hypomyelinisatio (demyelinisatio, dysmyelinisatio, shaking puppy syndrome, SPS); több fajtában (weimari kopó, angol springel spániel, kerry blue terrier, border terrier).
- ▶ Ijedősség (hyperekplexia, startle disease, SD); ír farkaskutya.
- ▶ Késői ataxia (late onset ataxia, LOA); jack russel, parson russel terrierek.
- ▶ Leonbergi polyneuropathia 1 (LPN1).
- ▶ Mozgatás kiváltotta kollapszus (exercise induced collapse, EIC); több fajtában, leggyakrabban labrador retriever és rokon fajtáinál.
- ▶ Narcolepsia; tacsók, dobermann, labrador retriever.
- ▶ Neuroaxonális dystrophia (NAD); spanyol vízikutya, papillon.
- ▶ Örökklődő ataxia (hereditary ataxia, HA); ó-angol juhászkutya (bobtail), gordon szetter.
- ▶ Paroxysmalis dyskinesia (PxD ataxia); epileptoid görcsök, atipikus epilepszia több fajtában (yorkshire terrier).
- ▶ Spinocerebellar ataxia (SCA); jack russel, parson russel terrierek.
- ▶ Szenzoros neuropathia (SN); border collie.
- ▶ Szisztémás idegrendszeri degeneráció (CMSD, canine multiple system degeneration, ataxia); kínai kopaszkutya.
- ▶ Szivacsos degeneratio cerebelláris ataxiával (SDCA1, SDCA2); belga juhászkutya.
- ▶ Újszülöttkori encephalopathia görcsökkel (neonatalis, NE/NEWS); standard uszkár.
- ▶ Újszülöttkori kisagykérgi abiotrophia (neonatal cortical cerebellar abiotrophy, NCCD); beagle, magyar vizsla.
- ▶ Warburg micro szindróma 1 (WARBM1, ataxia); husky kutyák.

## NARCOLEPSIA

**Ok:** Az orexin A/B neuropeptid és a hipokretin-1,2 receptor génjének pontmutációja okozza. Ugyanazon állapotot mind az orexin, mind a receptorának működészavara vagy hiánya is kiválthatja. A kutyánál az autoszomális recesszív öröklődésű receptorhiány a jellemző, génje a 21. kromoszómán található.

**Jellemzők:** A narcolepsia ritkán előforduló, de jól ismert központi idegrendszeri eredetű ideg-ingerület átviteli zavar, amely során a kutyák hirtelen izomatóniával is járó, agyi eredetű alvásszerű állapotba zuhannak. A narkózszerű állapotban az alvásra jellemző agyi hullámok mérhetőek, REM szemmozgások és horkolásszerű hangadás is tapasztalható. A hirtelen izomtónus-vesztéses alvást megterhelés, játszadozás, munka, étkezés vagy más izgalom válthatja ki. Az állapot változó ideig tart, majd látszólagos felépülés, hirtelen ébredés után visszaáll az eredeti állapot. Az ébredés külső stimulusokra, noszogatókra és hanghatásokra is bekövetkezik. Az újabb alvásba zuhanás, teljesen váratlanul, bárhol és bármikor bekövetkezik. Öröklődő narkolepsziát dobermann, labrador retriever, tacskó, uszár és beagle fajtákban figyeltek meg. A narkolepszia nem végzetes kimenetelű genetikai betegség, viszont az ilyen kutyák életben tartása nagyon sok nehézséggel járhat, az állapotot bármilyen izgalom (pl. etetés és sétáltatás is) kiválthatja.

**Megelőzés, védekezés:** A homozigóták klinikai tünetek alapján, a heterozigóták géntesztel szűrhetőek ki.

## SYRINGOMYELIA

**Ok:** A brachicephal kutyák jellegzetesen fajtadiszpozíciós megbetegedése, elsősorban a cavalier king charles spániel kutyák örökletes betegsége. Az agyi és az agykoponya betegségben az agykamrákat és a keletkezett üregeket (syrinx) nagynyomású cerebrospinalis folyadék tölti ki, de a folyadékkal telt üreg (syrinx) a nyaki gerincvelői szakaszon is kialakulhat. Valójában a csontos agykoponya és az első nyakcsigolyák csatornájának térfogata szűkös a kisagy és a nagyagy, valamint a nyaki gerincvelő számára. A szoros beltenyészés és a palacknyak-hatás következtében a cavalier king charles spániel fajta mintegy 50%-a érintett. Ennek legfőbb oka, hogy a jelenlegi fajtaállomány, a kihalás szélére sodródva és a megmentésére irányuló kísérletek következtében, csak alig néhány ösre és alapító egyedre vezethető vissza. A származási elemzések és a genetikai vizsgálatok szerint több génmutáció is felelős kialakulásért. A teljes genom vizsgálatok 6 genomális régiót is összefüggésbe hoztak a megbetegedés kialakulásával. Több kórformája is megkülönböztethető, a 6 hónapos kor alatti syringomyelia hydrocephaluszal is együtt jár. A növendékkori, 6-15 hónapos kutyáknál a nyakcsigolyák görbülete (scoliosis) is kimutatható, ami az alpbántalom másodlagos és adaptív következménye. A felnőttkori megbetegedésnél jellemző agyi tünetek (a fül és a fej egyes területeinek állandósult vakarása, dörzsölése, fájdalmassága) tapasztalhatók.

**Jellemzők:** A bántalom a cerebrospinalis folyadék áramlásának súlyos zavara. A koponya szűkössége és az első nyakcsigolya (atlasz) fejletlensége és nyomása következtében, agyi

folyadéknyomás-emelkedés, agykamrák tágulata, nyaki gerincvelői fájdalom és különféle fokozatú agyi diszfunkciók alakulnak ki. A kisagy az öreglyukba benyomulva tovább nehezíti a cerebroszpinális folyadék áramlását. A kutya rohamokban és hanghatásokkal is jelzi az erős fájdalmat. A feji részen, a füleknél állandósult viszketés és kaparás nagyon jellemző tünet. A műtéti megoldás (koponyatágítás) sem mindig eredményes, a gyógyszeres kezelések ellenére a súlyosan beteg egyedeket általában el kell altatni. A betegség más kutyafajtákban is előfordulhat.

**Megelőzés, védekezés:** A diagnózis klinikai módszerekkel (röntgen, ultrahang) lehetséges, DNS-tesztet még nem dolgoztak ki. Poligénes jellegéből adódóan nagyon nehéz az ellen való védekezés, a fajta gyakorlatilag beláthatatlan időkre terhelt marad a betegségre.

### CEREBELLÁRIS ATAXIÁK

**Ok:** Számos fajtánál tapasztalható összetett oktanú megbetegedés, általában autoszomális recesszív öröklésmenetűek, viszonylag ritkán észlelhetők. Az ataxia megjelölés nagyon félrevezető, mivel mozgászavart számos megbetegedés okozhat. Több genetikai oktanú betegség kísérő tünete is. A szakirodalom az ataxia különböző kórformáit és változatait írja le több kutyafajtában. A bántalom háttérében általában a központi idegrendszer, elsősorban a kisagy működési zavara, fejletlensége áll (*cerebelláris aplasia, hypoplasia, abiotrophia*). A mozgásképtelenség különféle változatait eltérő módon nevezik meg, kialakulásukért is eltérő génmutációk felelősek (*genetikai heterogenitás*). A különféle kutyafajtákban a legváltozatosabb mutációkat mutatták ki és azokat különböző, fajta specifikus DNS-tesztekkel vizsgálják. Az ataxia egyes eseteiben (hereditary ataxia, HA) a RAB24 autofágiás gén mutációját is igazolták.

**Jellemzők:** Valamennyi ataxiás megbetegedés jellemzője, hogy néhány hetestől több hónapos korú növendék kiskutyáknál az összerendezett mozgás egyre súlyosbodó zavarokat mutat, járásuk koordinálatlanná válik. A rendellenes mozgás jellemzője a nem kellően rendezett, tántorgó, bizonytalan járás. A mozgászavar fokozatosan vagy esetenként rohamosan elmélyül, a kölykök járásra képtelenek, összeesnek, nem táplálkoznak, az elhúzódó esetekben lesóványodnak, elgyengülnek és elpusztulnak. Esetenként görcsös állapot, remegés is megfigyelhető. A végső stádiumot nem célszerű megvárni, a betegség felismerése után az eutanázia elkerülhetetlen.

A tünetekben lényeges különbség nem tapasztalható, az elváltozások lokalizációjában és súlyosságában viszont igen. A szöveti károsodás és elfajulás megállapítható az agyvelő (kisagy) fehérállományában, a szürkeállományban (a kérgi területeken), a lebenyekben. Az agykéreg lebenyeiben a *Purkinje*-sejtek megfogyatkozása, elfajulása, és a bennük lévő szemcsék számának csökkenése, továbbá a kérgi területek progresszív elfajulása látható. Egyes központi idegrendszert érintő ataxiás kórképeknél a mozgató idegek elfajulása is kimutatható.

Rendszerint autoszomális recesszív öröklődésű ataxiás megbetegedések és számos mutációjuk egyik érdekessége, hogy előfordulásuk sokszor egy-egy fajtához kötött, ilyenek pl. a következők:

- ▶ Öröklődő ataxia (hereditary ataxia, HA) gordon szetter és bobtail kutyánál.
- ▶ Az olasz spinone fajtában előforduló *cerebelláris ataxia* (ATF2 gén mutációja).
- ▶ Az alaskai husky kisagyi megbetegedése, *encephalopathiája* (AHE, Alaskan Husky Encephalopathy), amely gyors lefolyású, végzetes kimenetelű idegrendszeri megbetegedés. A tiamin transzporter2 gén (SLC19A3) mutációja okozza. A betegség ugyanazon alomban több kölyköt is érinthet. Az agyi területek nekrozisa következményeként gutaütésre utaló tünetek, izomrágások, látás és mozgászavarok, ataxia, táplálék-felvételi problémák jelentkeznek. A tünetek 2-7 hónapos korban jelentkeznek. A hordozók vizsgálatára DNS-tesztet dolgoztak ki.
- ▶ A golden retriever fajtában leírt szenzoros *ataxiás neuropathia* (SAN), amely kölyökkorban jelentkezik és ahol progresszív jelleggel, egyre súlyosabb érzékelési és mozgató idegi zavar alakul ki, főleg a szabálytalan végtagmozgások jellemzőek.
- ▶ A standard uszkárnál kimutatott *újszülöttkori, görcsökkel járó ataxia*, amit az ATF2 gén missense mutációja okoz, agyi fejlődési rendellenesség formájában. A kölykök gyengék, súlyos mozgászavart mutatnak, korán elpusztulnak, az első hetet túlélők sem érik meg a 7 hetes életkort.
- ▶ A kerry blue terrier és a kínai kopaszkutya több szervet és szervrendszert is érintő szisztémás *cerebelláris ataxiája* (canine multiple system degeneration, CMSD), ahol a növendékek 6 hónapos kor előtt már koordinálatlan mozgást, egyensúlyzavart mutatnak, ataxiájuk másfél éves korig súlyosbodik, képtelenek szabályosan járni, gyakran elesnek, kognitív funkcióik és viselkedésük ugyanakkor normális marad.
- ▶ *Alexander betegség* (*leukodystrophia*) labrador retrievernél.
- ▶ Az eurázsiai fajtában azonosított *dandy walker-like malformation* (DWLM) is *cerebelláris ataxia*, fiatalkori nem progresszív jellegű mozgásszervi zavar, növendékeknél hempergő mozgás és remegés is látható.
- ▶ Terrierekben (jack russel terrier, parson russel terrier, tenterfield terrier, toy fox terrier, simaszőrű fox terrier) a *spinocerebelláris ataxiát* (spinocerebellar ataxia, SCA) két génmutáció is okozhatja (KCNJ10 és CAPN1), mindkettő vizsgálata DNS-teszttel lehetséges. A KCNJ10 egy *késő ataxiás* kórképet okoz (late onset ataxia, LOA).
- ▶ A finn kopónál is előfordul a *cerebelláris ataxia* egy formája (CAFH, Finnish hound ataxia, FHA), amelyet a SEL1 gén mutációja okoz. A háttérben a kisagy neurodegeneratív elváltozásai állnak.
- ▶ A coton de tulear fajtában is kimutattak egy *fiatalkori ataxiát* (*neonatólis ataxia*, NA), amit a GRM1 gén mutációja okoz.
- ▶ A stabyhound *cerebrális diszfunkciója* (cerebral dysfunction, CDF) is ataxiás tünetekkel jár.
- ▶ A beagle kutyában is előfordul egy hasonló neurológiai megbetegedés (*cerebelláris abiotrophia*, *Purkinje-sejthalál*, neonatal cortical cerebellar abiotrophy, NCCD, cerebellaris corticalis degeneráció, CCD). A mutáció járásképtelenséget és egyensúlyvesztést okoz az éppen járni kezdő kölyköknél. Ezt a betegséget a magyar vizslánál is megállapították.
- ▶ A belga juhászkutya *szivacsos elfajulással járó cerebelláris ataxiája* (spongy degeneration with cerebellar ataxia, SDCA1,2) is fajtadiszpozíciót mutat.
- ▶ A kínai kopaszkutya és a kerry blue terrier betegsége a *többszörös szisztémás*

*kisagyi idegsejt-degeneráció* (canine multiple system degeneration, CMSD), amely szintén súlyos fokú *fiatalkori ataxia* formájában mutatkozik meg. A homozigóta beteg kiskutyák 3-6 hónapos korig normálisan fejlődnek, az ataxiás tünetek ezután, kezdetben fejrázás, majd végtagi mozgászavar, gyakori elesés, imbolygás formájában mutatkoznak meg. A bántalom 1-2 éves korig annyira súlyosodik, hogy a fiatal kutyákat el kell altatni.

Ilyen ataxiás betegség a több kutyafajtában is előforduló *paroxysmális dyskinesia* (PxD). Kutyánál atípusos epilepsziás rohamok, görcsök, vagy inkább epileptoid görcsök szabálytalan időközökben jelentkeznek. A tünetek fiatal kutyáknál 8 hónaptól 3 éves korig láthatók. Ilyenkor a végtagok rángásos, tónusos mozgása figyelhető meg, a hátsó végtagokon gyakrabban. Súlyossága változik, enyhébb esetekben csak a végtagok erőteljesebb hajlításra látható, súlyosabb eseteknél a végtagok ismétlődő és szabálytalan hajlítása, merev tartása, sokszor a gerinc elgörbülése és járasképtelenség figyelhető meg. A roham időtartama percektől órákig változhat és naponta többször is felléphet. A rohamok közötti időszakban a kutya mozgása teljesen normális. (Lásd még részletesen is.)

- ▶ Az ír farkaskutya igen korán jelentkező neurodegeneratív örökölődő bántalma az *ijedősség* (*hyperekplexia*, HPX), fokozott izomtónusos reakció külső (főleg hang, tapintás) ingerekre (*startle betegség*, SD). Oka számos olyan génmutáció lehet, amely az egyik gátlóhatású ingerületátvivő anyag, a glicin működését megzavarhatja. A másik gátló neurotranszmitter a GABA (gamma-aminovajsav). Az első tünetek megszületés után már 5-7 napos korban észlelhetők; kézbevitelkor, tapintásra a nyújtóizmok merevsége (miotónia) és görcsök tapinthatók, de azok alváskor és nyugalmi állapotban megszűnnek. Később a kiskutyák, az izomzat merevsége miatt, már nem tudnak felállni, végtagjaik szokatlanul nyújtott, merev állapotban maradnak, szopáskor nyálkahártyáik és bőruk cianotikus elszíneződést mutat. Csak az eutanázia jelent megoldást. A hyperekplexia csecsemőknél is előfordul és a hirtelen csecsemőhalál egyik oka lehet.

Ataxiás tünetekkel jár az epilepszia és a narkolepszia is (lásd részletesen ott).

**Megelőzés, védekezés:** Heterozigótaszűrés DNS-tesztel a legtöbb fiatalkori ataxiás kórképnél lehetséges.

### ÖRÖKLŐDŐ ATAXIA (HEREDITARY ATAXIA, HA)

**Ok:** Az AR öröklődésű ataxiás kórképek egyik különleges változata, amelyet a RAB24 *autofágiás gén* mutációja okoz. Az autofágia során a sejtek (az idegsejtek is) igyekeznek megszabadulni a különféle, a sejt számára szükségtelen „salakanyagoktól”, fehérjéktől és sejtorganellumoktól. A sejt ezeket az anyagokat újraértékesíti. Ha ez az élettani és a sejtműködés szempontjából fontos folyamat zavart szenved, akkor a sejt egészsége károsodik. Az autofágiás folyamat zavara az idegsejt halálához vezet.

**Jellemzők:** A neurodegeneratív kisagyi megbetegedést az ó-angol juhászkutyánál (bobtail) és a gordon szetternél írták le. A fiatal korban jelentkező mozgáskoordinációs zavar

progresszív jellegű. Az egyre súlyosbodó mozgászavar az emberben is jól ismert genetikai betegség. A kutya ataxiájának klinikai és szövettani jellemzői nagyon hasonlítanak az emberi betegséghez, ezért modellbetegségként is szolgál. A klinikai tünetek 6 hónaptól kb 4 éves fiatal kutyáknál kezdődnek és fokozatosan súlyosbodnak. Az imbolygó járás, remegés fokozatosan súlyos mozgászavarrá fejlődik. Mágneses rezonancia (MRI) és kórszövettani vizsgálattal kisagyi sorvadás és a *Purkinje*-sejtek megfogyatkozása, sőt hiánya állapítható meg. A szemcsés sejtek megszaporodása és a kérgi területek atrófiája is megállapítható. Az ingerületátvivő anyagok szintjei is megváltoznak a szinapszisokban.

**Megelőzés, védekezés:** A heterozigóták szűrésére DNS-teszt végezhető.

### CEREBELLARIS CORTICALIS DEGENERÁCIÓ (CCD, CEREBELLÁRIS ABIOTROPHIA, NEONATAL CORTICAL CEREBELLAR ABIOTROPHY, NCCD)

**Ok:** A cerebelláris ataxiák ezen csoportját a legtöbb kutyafajtában autoszómális recesszív öröklődéssel ismertették. A genetikai heterogenitást mutató kisagyi ataxiás kórkép háttérében több mutációt is azonosítottak. Így a cotton de tulear fajtában neonatális cerebelláris ataxia okaként a GRM1 gén mutációját, a beagle kutyáknál az SPTBN2 (béta-III spektrin cytosceletalis protein gén) mutációját, a finn houndnál a SELIL gén mutációját, a gordon szetterben a RAB24 autofágiás gén mutációját (lásd előbb, öröklődő ataxia), a magyar vizslában az SNX14 gén (sortin nexin 14) mutációját mutatták ki

**Jellemzők:** A CCD kisagyi megbetegedést számos kutyafajtában leírták, gyakran cerebelláris abiotrófia (cerebelláris ataxia) néven. Közös jellemző a *Purkinje*-sejtek károsodása és halála, továbbá a kérgi területek elfajulása. A mozgászavar progresszív jelleggel fiatal, vagy növendék korban, ritkábban későbbi életkorban teljesedik ki. A magyar vizslánál az első ataxiás tünetek 2-3 hónapos korban jelentkeznek, ami 4 hónapos korban erőteljesen súlyosbodik, ritkábban remegés kíséretében. A kisagy mérete enyhe zsugorodást jelez, benne a kórszövettani vizsgálattal a *Purkinje*-sejtek elfajulása és jelentős megfogyatkozása mutatható ki.

**Megelőzés, védekezés:** A genetikai heterogenitást mutató megbetegedés egyes eseteiben a heterozigóták szűrésére DNS-teszt végezhető. A homozigóta betegek gyógyíthatatlanok, sőt a tünetek sem enyhíthetők, ezért azoknál célszerű az eutanázia mielőbbi elvégzése. (További részletek lásd a cerebelláris ataxiáknál).

### PAROXYSMÁLIS DYSKINESIA (PXD, KORÁBBI MEGNEVEZÉSE: ATÍPUSOS EPILEPSZIA)

**Ok:** A paroxizmális diszkinézia valójában egy nagyon heterogén betegségcsoport közös megnevezése tüneti alapon; rohamokban, szabálytalan időközökben és ideig tartó epi-

leptoid görcsök és ataxia jellemzi. Kórélettani tekintetben az ataxiás kórkép oktana meglehetősen ellentmondásos, kialakulhat elsődlegesen és másodlagosan (koffein, alkohol hatására) is. Az elsődleges forma háttérében nagy valószínűséggel agyi idegi működészavar, gyakran az agy szürkeállománya egyes körülhatárolt területeinek hiperaktivitása áll. Az eddigi vizsgálatok (pl. fotonemissziós komputertomográfia) az agyalapi idegdúcokban találtak elváltozásokat, a legtöbb vizsgálat valamelyik ioncsatorna rendellenességét, a dopamin-metabolizmus zavarát és a különféle neurotranszmitterek egyensúlybeli rendellenességeit feltételezik a spontán módon és rendszertelenül fellépő görcsös rohamok háttérében. A továbbiakban csak az összetett kórkép elsődleges, és feltehetően örökletes formái kerülnek ismertetésre. Egyes esetekben, kutyafajtákhoz kötötten, örökletes okokat, különféle génmutációkat is igazoltak az elsődleges paroxizmális diszkinézia háttérében. A skót terrierekben (scottie cramp), a labrador retrieverekben, soft coated wheaten, a jack russel, yorkshire és a skót terrierekben, valamint a chinook kutyában familiáris és érvonalon belüli gyakoribb előfordulását figyelték meg és autoszomális recesszív öröklődését (proteoglikán, brevicin, BCAN és foszfatidylinositol glycan anchor – slass N, PIGN génmutációkat) igazolták. A cavalier kings charles spánielben episodic falling syndrome néven írták le az ataxia különleges, időszakos összeeséssel járó formáját.

**Jellemzők:** A betegség lényege, hogy fiatalokú kutyáknál szabálytalan időközökben görcsös rohamok, spontán izomrángások, izomtónus fokozódás, végtagmerevség és ismétlődő hajlítgatás, következményesen az akaratlagos mozgáskoordináció átmeneti zavara (ataxia) lép fel. Ritkábban a gerincoszlop is elgörbülhet (lordózis). A görcsös, izomrángásos rohamok változó ideig tartanak, majd spontán megszűnnek. A roham kiváltó oka gyakran valamilyen izgalmi állapot, mozgás, megerőltetés vagy valamilyen stresszes helyzet. A tünetek nagyon változatosak, ritkábban, az epileptoid görcsök mellett, akár az állat elesése vagy összeesése is megfigyelhető, ép tudat mellett. A PxD egyes eseteinek, életkorral javuló, vagy megnyugvó állapotait is leírtak.

A PxD örökletességének igazolása a következő kutyafajtáknál megtörtént:

- ▶ Skót terrier (scottie cramp, ismeretlen mutáció autoszomális recesszív öröklődéssel, nem progresszív, életkorral javulás lehetséges);
- ▶ Cavalier kings charles spániel (episodic falling syndrome, BCAN génmutáció, AR öröklésmenet, DNS-teszt lehetséges, jó prognózis, spontán javulás, öngyógyulás lehetséges);
- ▶ Soft coated wheaten terrier (PIGN génmutáció, AR öröklésmenet, súlyosbodhat);
- ▶ Labrador retriever és jack russel terrier (ismeretlen öröklésmenet és génmutáció, jóindulatú, kedvező prognózis, spontán remisszió lehetséges);
- ▶ Yorkshire terrier (AR öröklődés, DNS-teszt lehetséges);
- ▶ Chinook (autoszomális recesszív vagy poligénes öröklődés, ismeretlen génmutáció, esetenként epilepsziával együtt fordul elő, nem gyógykezelhető).
- ▶ Paroxizmális diszkinéziát sporadikusan számos más kutyafajtában is megfigyeltek, így más terrierekben (drótszőrű, norwich, west highland white, cairn), dalmata, boxer, springer spániel, golden retriever és bishon frise fajtáknál.
- ▶ Border collie-ban a paroxizmális diszkinézia glutén-érzékenységi alapon kiala-

kuló, kedvező prognózisú formáját is leírták, amely gluténmentes diéta hatására gyorsan javul és megszűnik.

**Megelőzés, védekezés:** A PxD egyes eseteiben a görcsös tünetek görcsoldók és nyugtatók (acepromazin, diazepam, acetazolamid) hatására megszűnnek. A cavalier kings charles spániel és a soft coated wheaten terriereknél a heterozigóták szűrésére DNS-teszt áll rendelkezésre. Nem letális és kevésbé súlyos megbetegedés lévén, elsősorban a nagy utódlétszámot produkáló kanok szűrése ajánlott. A heterozigóta kanok tenyésztése nem ajánlott, de ha a kan kiváló és a fajta szempontjából lényeges tulajdonságokkal rendelkezik, akkor mentes szukákkal kivételesen párosítható.

## AGRESSZIVITÁS

**Ok:** Az agresszív viselkedés összetett és komplex tulajdonság, meghatározásában számos génműködés, de hormonális tényezők is szerepet játszanak. A legtöbb génműködés a különféle neurotranszmitterek (szerotonin, dopamin) és hormonok (főleg androgének) termelődésével, vagy ezek receptorainak (elsősorban androgén receptorok) fokozott kifejeződésével hozhatók összefüggésbe. Agresszív kutyákban magasabb kortizol (stresszhormon) értékeket mértek. Az androgének és receptorai központi szerepét támasztja alá az a gyakorlati megfigyelés is, hogy a hím kutyák rendszerint agresszívebb magatartást mutatnak a szukáknál. Az androgén receptor alléljának vizsgálatával megállapították, hogy CAG (citozin-adenin-guanin) ismétlődő triplet számában jelentős eltérés mutatkozik az agresszív és kevésbé agresszív akita inu kutyák között. Az agresszívebb egyedekben a triplet szám lényegesen kisebb. A dopamin receptor egyes alléljaihoz (DRD1, dopamin receptor D1-hez) kapcsolt más gének (HTR1D, 5-hidroxitriptamin receptor és SLC6A1, solute carrier family 6 A1), haplotípusok és az agresszív viselkedés között is szoros összefüggést találtak angol cocker spaniel fajtában. Más vizsgálat a dopamin receptor D4 allélváltozatai (DRD4) és az agresszív magatartás között mutatott ki szoros összefüggést. Kistestű kutyákban (yorkshire terrier, tacskók) az IGF1 gén allélváltozatai (insulin-like growth factor-1) és a félelmi agresszivitás között mutattak ki kapcsolatot. Ugyanezen gén a kistestű kutyák törpenövéséért is felelős. A kutya agresszív viselkedése összetett és sokgénés hátterű tulajdonság (hajlam), amelynek pontos öröklésmenete számos fajtában egyelőre tisztázatlan. Viszont mint hajlamra, populációs szinten, öröklődhetőségi érték számítható. A kutya agresszivitásának mértéke és foka ma már teljes genom vizsgálattal és DNS profil megadásával is jellemezhető.

Az agresszivitás hátterében a malinois kutyafajtában a dopamin transzporter gén (SLC6A3) polimorfizmusát (A0, A10, A22 allélek meglétét) igazolták (University of California). A gén fehérjeterméke az agy dopaminerg szinapszisaiban a jelátvitel amplitudóját és annak időtartamát szabályozza. A gén A22-es alléljét egyértelműen az agresszív viselkedéssel hozták összefüggésbe. Az A22 homozigóták (A22/A22) extrém módon agresszíven viselkednek. Az agresszivitás a kutya számára ismeretlen, de jól ismert családi környezetben is megmutatkozik. Malinois munkakutyáknál az agresszív viselkedés főleg viczorítás, tudatvesztés, ellenszegülés és harapás, esetenként görcsös roham formájában nyilvánul meg. Megfigyelték, hogy azok az egyedek, amelyek

később ilyen típusú agresszivitást mutattak, kölyök- és növendékkorban, különösen pedig az ivarérettség táján túlzottan féltékenyek és tartózkodóak voltak. Az ilyen bizonytalan jellemű és később agresszívvé váló állatok tenyésztésben tartása semmiképpen sem ajánlatos. A malinois fajtában az agresszivitás allélja kodominánsan öröklődik. A heterozigóták (A0/A22; A10/A22) változóan szintén nem kívánatos viselkedési tulajdonságokat mutathatnak. A többi genotípusnál (A0/A0; A0/A10; A10/A10) semmiféle rendellenes viselkedést nem tapasztaltak. Az SLC6A3 gén polimorfizmusa és az agresszív viselkedés közötti összefüggést más kutyafajtákban eddig még nem igazolták.

**Jellemzők:** A kutya agresszív viselkedésének általában az alábbi formáit szokás megkülönböztetni: Territoriális, őrző-védő, félelmi-védekezési, szociális/domináns, frusztrációs, irányváltoztatott, fájdalomérzettel kapcsolatos, hímivari magatartással összefüggő vetélkedő, és zsákmányszerzési agresszió. Ezek az agresszivitás-minták nem mindig tekinthetők viselkedési zavarnak, de azzá válhatnak, ha a tulajdonos nincs felkészülve a kutya viselkedésének a kezelésére. A zsákmányszerzéssel kapcsolatos ragadozó agresszív viselkedés a vadászkutyákban megtalálható. Az őrző-védő és a territoriális agresszió is olyan tulajdonságok, amelyek csak akkor jelentenek problémát, ha a gazda nem képes azok kezelésére.

A kutya agresszív viselkedése a fajspecifikus viselkedésminták azon csoportjába tartozik, amelyek veleszületett és lényegében öröklött sokgénus jellegűek. Az agresszivitás a vadon élő kutyáknál a fajtársakkal és más fajokkal szemben egyaránt megnyilvánulhat, sőt a nemeknek megfelelően is eltéréseket mutathat. Az agresszív viselkedés az állatvilágban a lét- és a fajfenntartást szolgáló igen fontos viselkedésminta. Nélküle az adott faj egyedei életképtelenné válnának, és rövidesen kipusztulnának. A vadon élő kutyafélék és a farkas lét- és fajfenntartását szolgáló agresszió nagyon lényeges és egyben genetikailag meghatározott tulajdonság. Az ember a háziásítással és az egyes kutyafajták folyamatos szelekciójával jelentős mértékben módosította a tulajdonságot. Egyrészt az agresszív viselkedésmintát megváltoztatta és más, az ember szempontjából fontosabb és hasznosabb irányba terelte, másrészt a tanulási (kiképzési) folyamat beiktatásával az örökletes mintából új, megerősített, kibővített, vagy módosított viselkedést alakított ki. Környezeti hatások és legfőképpen az ember nagymértékben módosíthatják az agresszív viselkedés megnyilvánulásának módját és mértékét. Az agresszivitás így fajtánként, sőt egyedenként is eltérően mutatkozhat meg, azaz neveléssel és kiképzéssel (korrekcióval) jelentős mértékben befolyásolható.

A kutyafajban eredendően és genetikailag meglévő viselkedésmintát az ember a háziásítás és a fajtatenyésztés (szelekció) során az ember számára fontos feladatok megoldására irányította. A vadászkutya agresszivitása a vad, az őrkutyáé a betörő vagy a tolvaj, a védőkutyáé a gazdát támadó élőlény, a juhászkutyáé a nyáját vagy a csordát veszélyeztetők ellenében nyilvánul meg. Valójában a harci kutyáknál is a nevelés függvénye, hogy a támadókészség fajtárs, más faj vagy ember ellen nyilvánul-e meg. A nevelés (kiképzés) lehet nagyon speciális, csak egy bizonyos élőlényre, de szélesebb "élőlény-skálára" irányuló is. Az öröklött agresszív viselkedés már fiatal korban megnyilvánul és megfigyeléssel, ill. különféle tesztek elvégzésével korán felismerhető. Mindaddig, amíg az agresszív viselkedés az ember számára fontos feladat (pl. nyáj- és területőrzés, embervédelem, bűnüldözés stb.) megoldását szolgálja, addig a tulajdonság az emberi társadalom számára is hasznos. A célfeladatokra kiképzett kutyák fontos segítők az

embernek. Az agresszív tulajdonságokkal bíró, adott feladatra kiképzett kutyaánál a kulcsingerek kiváltják az agresszív reakciót, ezért a kiképzett kutya másokat veszélyeztető helyzetbe nem hozható. A képzett kutyák állandó emberi felügyeletet (kísérőt), szakszerű bánásmódot és elhelyezést igényelnek. A szolgálati kutyák csak kísérőjük és kiképzőjük jelenlétében használhatók. Megfékezésükről és szakszerű (zárt, embert nem veszélyeztető) tartásukról a tulajdonosuk/vezetőjük köteles gondoskodni.

**Megelőzés, védekezés:** Az agresszivitás génjei számos fajtában megtalálhatók, egyes fajtákban nagyobb gyakorisággal, másokban csak ritkábban tapasztalhatók. Egy-egy fajtán belül is lehetnek agresszív hajlamú és nagyon "szelíd" egyedek. Ebből a szempontból egyetlen kutyafajta sem írható le véglegesen, hiszen megfelelő tenyésztői munkával és szelekcióval bármikor kiválogathatók azok az egyedek, amelyeket érdemes fenntartani és továbbtenyészteni. Az agresszivitás, mint sokgénés tulajdonság, szakszerű neveléssel és kiképzéssel tovább formálható és finomítható.

Egyes fajtákban és vérvonalakban (spániel, kuvasz, berni pásztorkutya, dobermann) egy-egy kutyánál gyakrabban tapasztalható *félelmi alapon kialakuló agresszív viselkedés*. A viselkedési zavar azért is feltűnő, mivel a kutya olyan személlyel szemben viselkedik agresszíven, akit ismer, és aki rendszerint közelében tartózkodik. A támadó magatartás sokszor megmagyarázhatatlan okból és időben a család egyes tagjai, sőt gyermekek ellen is irányulhat. Más környezetben és idegen kutyák társaságában az állat meglehetősen nyugodtan, tartózkodóan és barátságosan viselkedik. Az agresszió nagyon gyakran csak egy adott személy jelenlétében, ellene irányulóan figyelhető meg, a dühroham az epilepsziához hasonlóan jelentkezik, és súlyos sérülésekhez vezethet. Az agresszió pontos oka ismeretlen, az ilyen kutyák idegrendszerében semmiféle komolyabb morfológiai elváltozást nem tapasztaltak. Az ilyen egyedek tenyésztésben tartását célszerű mellőzni. A malinois fajtában az agresszív és az A20-as allélra homozigóta egyedeket is ajánlatos kizárni a tenyésztésből. Az allélek kimutatására DNS-tesztet dolgoztak ki.

## EPILEPSZIA

**Ok:** Egyes fajtákban és beltenyésztett állományokban megfigyelték, hogy a betegség előfordulása gyakoribb, mint más fajtákban, ami arra utal, hogy az epilepsziának genetikai okai is vannak. Epilepszia előfordulását több fajtában is megfigyelték; boxer, beagle, wolfspitz, német juhászkutya, belga juhászkutya, labrador retriever, berni pásztorkutya, vizsla, nagy svájci havasi kutya, angol springer spániel, ír farkaskutya, uszár, lagotto romagnolo, border collie, finn spitz, shetlandi juhász és drótszőrű tacskó. Ezek egy részében genetikai vizsgálatokat is végeztek. Az autoszomális domináns öröklést mindenhol kizárták, a legtöbb esetben a *monogén autoszomális recesszív* öröklést igazolták. A kutatások a változó penetranciájú autoszomális recesszív öröklődés mellett, a poligénes hátteret sem zárják ki. Az epilepsziát, a kutyafaj egészére nézve, a *genetikai heterogenitás* jellemzi. A teljes genom szekvenálások és a jelölt gén analízisek feltártak ugyan az epilepszia és egyes gének/génhelyek közötti kapcsolatot, azonban ezek közül egyik sem bizonyult kizárólagosan elsődleges okozati tényezőnek és egyikre sem lehetett megbízható DNS-tesztet kidolgozni.

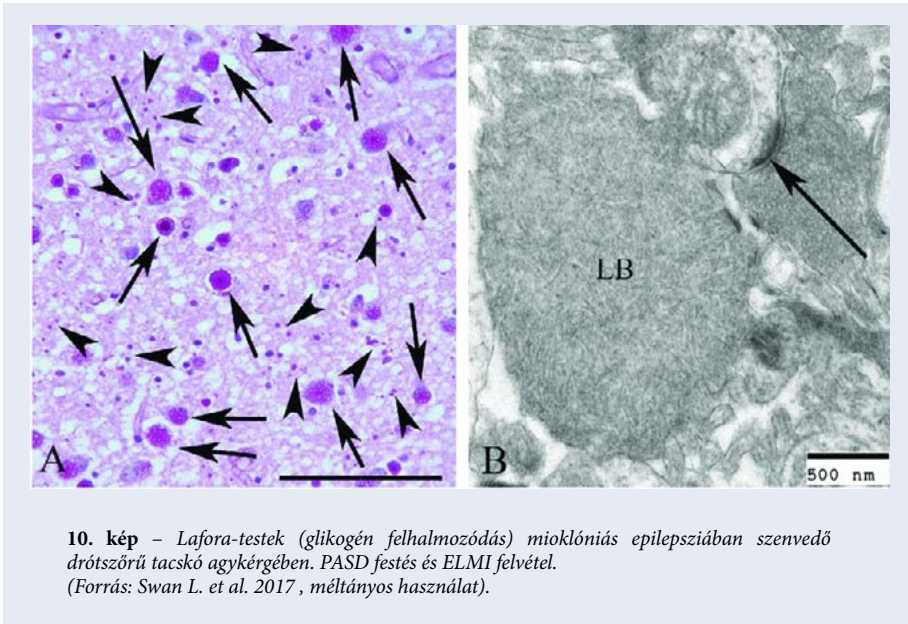
A poligénes esetekben a környezeti hatások is (tartós stressz, nem megfelelő tartási körülmények, tulajdonossal kialakított viszony) szerepet játszanak a kórkép kialakulásában. Napjainkig mintegy tíz epilepsziát vagy epilepsziás tüneteket előidéző mutáns gént sikerült azonosítani, mindegyik autoszomális recesszív öröklődésű. Ebből mindössze egy okoz idiopathiás (*elsődleges*) epilepsziát, a lagotto romagnolo-ban felismert LGI2-es gén mutációja, ami a jóindulatú familiáris fiatalkori epilepsziát idézi elő (juvenilis epilepszia, JE). A lagotto romagnolo kutyafajtában előforduló elsődleges és fiatalkori epilepsziára DNS-tesztet is kidolgoztak. Az LGI2 gén működése közvetlen a szinaptikus jelátvivő idegi kapcsolatért felelős, ezért mutációja elsődleges epilepsziát okoz. A miniatúr drótszőrű tacsónál, az AR öröklődésű epilepszia hátterében két rendellenes génműködést is kimutattak a NHLRC1 - malin (nonsense) és az EPM2B - laforin (dodekamer ismétlődéses) génmutációt. Az utóbbi lényegében egy nem stabil 12 bázisos (dodekamer, 12 nukleotidos) szakaszismétlődés a génben. Mindkét mutáció tüneti (*másodlagos*) epilepsziát idéz elő, amelyet *Lafora*-betegségnek is nevezünk. További *másodlagos epilepsziát* okozó génmutációk a *neuronális ceroid lipofuscinosis anyagcsere-betegséget* (NCL) okozó génekben találhatóak. A ceroid-lipofuscinózis genetikai heterogenitást mutat és eddig számos (10 körüli) génmutációját azonosították. Mindegyikük autoszomális recesszív öröklődésű és változó életkorokban váltják ki a betegséget, egyesek közülük allélikus változatok (NCL5, 6, 8). Valamennyit más-más kutyafajtában azonosították az alábbiak szerint:

- ▶ NCL8 – 1-2 éves angol ssetter, missense mutáció.
- ▶ NCL5 – border collie, változó életkorokban, de 15 hónapos kortól lehetséges, nonsense mutáció.
- ▶ NCL-A – Amerikai staffordshire terrierben azonosították. Cerebelláris ataxiát, remegést és teljes mozgásképtelenséget okoz.
- ▶ CTSD – amerikai bulldog, 2 éves kor előtt, missense mutáció.
- ▶ TPP1 – tacsók, 9 hónapos kortól, nukleotid deléciós mutáció.
- ▶ PPT1 – tacsók, 9 hónapos kor alatt, nukleotid inzerció mutáció.
- ▶ ARSG – amerikai staffordshire terrier, 3-5 éves korban, nem szinonim bázis helyettesítés.
- ▶ CLN6 – ausztrál juhászkutya, 2 éves kor alatt, missense mutáció.
- ▶ ATP13A2 – tibet terrier, felnőttkorban, nukleotid deléciós mutáció.
- ▶ A rhodéziai ridgeback fajtában is kimutattak AR öröklődésű fiatalkori, izomgörcsökkel járó epilepsziát (juvenilis mioklonusos epilepszia, JME).

A kutya másodlagos epilepsziás betegségei a *progresszív mioklonusos epilepszia* fogalomkörébe sorolhatók, amelyeket másodlagosan, az élettani anyagcsere folyamatok különféle, központi idegrendszerben is megmutatkozó rendellenességei váltanak ki (*reaktív metabolikus epilepszia*). Ezeket a másodlagos epilepsziákat nagyfokú klinikai változatosság, többnyire egyre súlyosbodó jelleg és genetikai szempontból is heterogenia jellemzi. Közös jellemzőjük a mioklonusos epilepsziás rohamok és a progresszív neurológiai elváltozások jelentkezése. A másodlagos epilepsziás kutyáknál az egyes rohamok közötti időszakokban gyakran viselkedési zavarok, zavartságra utaló klinikai tünetek, elbutulás jelei tapasztalhatók. A központi idegrendszerben EEG vizsgálattal eltérések, kórszövettani vizsgálattal különféle elváltozások mutathatók ki.

A progresszív jellegű metabolikus hátterű epilepsziás kórképek közül az egyik legis-

mertebb a miniatűr drótszőrű tacsókókbán előforduló autoszomális recesszív öröklődésű *Lafora*-betegség. A *Lafora*-betegséget már fiatal korban megmutatkozó és súlyosbodó jelleggel fellépő toniko-klónikus és mioklonusos görcsös rohamok és öntudat hiánya jellemzik. Kórszövettani vizsgálattal a *Lafora*-betegségnél jellemző sejtzárványok (*Lafora*-testek) mutathatók ki számos szövettípus sejtjeiben, így az agyvelőben, a vázizomzatban, a májban és a szívben. A laforin gén terméke a glikogénfoszfatáz, amely a glikogén és az amilopektin metabolitok defoszforilálásáért felelős, az enzim megakadályozza a vízdékony szénhidrátok oldhatatlanná válását. A *Lafora*-testek szabálytalan glikogén és poliglikozán molekulákból álló tárolási termékek. A poliglikozán (glikoprotein polimer) oldhatatlan és metabolit-sejtzárványokat képez a sejtek belsejében (10. kép).



10. kép – *Lafora*-testek (glikogén felhalmozódás) miokloniás epilepsziában szenvedő drótszőrű tacsó agykérgében. PASD festés és ELMI felvétel.  
(Forrás: Swan L. et al. 2017, méltányos használat).

Metabolikus hátterű másodlagos epilepsziát okozó kutyában a neuronális ceroid-lipofuszcínózis betegségcsoport (NCL), amely olyan *lizoszóma tárolási betegség*, amelynél egy lipofuszcín nevezetű lipopigment-féleség halmozódik fel az agy, a szív, az izomzat, a máj és a lép sejtjeiben. A központi idegrendszer károsodása intermittáló jellegű epilepsziás görcsöket okoz.

Érdekes, de vizsgálatokkal nem igazolt gyakorlati megfigyelés, hogy egyes fajtákban (pl. a pumiban is) a fehér szín és az epilepsziás hajlam között enyhe asszociáció állhat fenn. Az epilepszia ilyen esetekben több nemzedéken át, következetesen, csak a pigmentált bőrű fehér szőrzetű egyedekben mutatkozott meg. Újabban a nyugat-szibériai lajka kutyákban is megfigyeltek örökletes alapon egyes vérvonalakban jelentkező, súlyos fokú, fiatalkori epilepsziát, amely autoszomális recesszív öröklésmentet mutat.

**Jellemzők:** Az állatorvosi gyakorlatban az egyik legismertebb idegrendszeri megbetegedés, amely általában már növendék korban, de felnőtt állatoknál is jelentkezik. Számos fajtánál megfigyelték, a statisztikai adatok alapján hím kutyáknál gyakoribb. A *klasszikus*

*tünetekben* (rohamokban jelentkező, eltérő intenzitású izomgörcsökben) megnyilvánuló epilepszia klinikai jellemzői a szabályos időközökben (ciklusokban) jelentkező rángógörcsős roham, a tudatzavar és a tudatvesztés. A roham jellegében a ciklikuságon túlmenően szabályosság figyelhető meg, a teljes klinikai megnyilvánulást egy bevezető szakasz előzi meg, amit a főroham és az utószakasz követ. Az epilepszia könnyen felismerhető, előfordulása egyes kutyacsaládokban jellemző lehet, helyes és megbízható diagnózis után gyógyszeresen befolyásolható, sőt tartósan tünetmentesség érhető el. Az epilepszia szerzett formái ismeretek, pl. balesetet követően kialakult agyi hegesezés is járhat epilepsziával. Számos betegség epilepsziára emlékeztető görcsös tünetekkel jár, ezek nem tévesztendőek össze a genetikai alapon jelentkező megbetegedéssel. Az epilepszia *tünetmentessé tehető, de nem gyógyítható*. A tünetmentesség életre szólóan epilepszia ellenes szerek szedését jelenti.

**Megelőzés, védekezés:** A betegség gyógyíthatatlansága miatt sem ajánlatos a kutyatenyésztő számára olyan szülőpár további szaporítása, ahol az utódok között több epilepsziás esetet is megfigyeltek, illetve olyan egyedek tenyésztésbe vonása, ahol a felmenő ágon, a szülők és a nagyszülők között több epilepsziás eset is előfordult. Az epilepszia megelőzésére a legcélravezetőbb módszer a szelekció. A rohamokat mutató egyedeket mindenképpen ki kellene zárni a tenyésztésből. A hordozókat is érdemes lenne kiszűrni, molekuláris DNS vizsgálatokkal ez az ismert génekre ma már megoldható. A lagotto romagnolo olasz kutyafajtában az LGI2-es gén mutációjára DNS-tesztet dolgoztak ki, de a rhodéziai ridgeback fajta epilepsziája is vizsgálható DNS-teszttel. A nem szerzett oktanú epilepsziás kutyák és a hordozó egyedek nem tenyészthetők.

## SÜKETSÉG

**Ok:** A süketség (hallás csökkenés vagy teljes hallásvesztés) viszonylag ritkán fordul elő kutyánál. A süketség lehet veleszületett és szerzett jellegű. A veleszületett süketségnek lehetnek örökletes/genetikai okai, de kialakulhat intrauterin hallószervet károsító toxikus (gentamicin, sztreptomycin) hatásokra is. Kutyák későbbi életük során szerzett süketsége toxinhatásokra, mérgezésekre, fertőzésekre stb. is visszavezethető. Klinikai és anatómiai szempontból a süketség lehet *konduktív* (hanghullám vezetékes, dobhártyasérülés, gyulladás, daganat) és *szenzoneurális* oktanú (belső fültől az agyba történő ingerületvezetés zavara). A süketség lehet egy- vagy kétoldali, ami örökletes háttérének összetettségére utal. A kutya veleszületett és örökletes háttérű süketségének kórélettani alapjai a belső fülben, a csigában (cochlea-ban), a Corti-szervben és a hallószőrökben (szőrsejteknél) található (11. kép). A süketség leggyakoribb formája *cochleo-saccularis forma* (Scheibe-típus), amelyért a pigmentálatlan fehér színhez kapcsolódó génmutációk felelősek. Ez a süketség a késői cochlea fejlődés időszakában is kialakulhat, de a hallásvesztés rendszerint a stria vascularis kezdeti degenerációjának a következménye. A stria vascularis elfajulása az endolympha kálium-koncentrációjának emelkedése következtében alakul ki, amely hatására a szőrsejtek elfajulnak, a Reissner-membrán összeesik, de esetenként a cochlea más részei is sérülnek és degenerálódnak, így a spirális ganglionsejtek is, amelyeknek axonjai a nyolcadik agyi idegpár cochleáris kötegeit képezik. Egyes kutyákban a vestibuláris rendszer sacculája is elfajulhat. A süketség egy- vagy kétoldali formában jelentkezhet, az érintett fülnél rendszerint teljes.

A Corti-szerv hallószőreinek (szőrsejtjeinek), illetve a stria vascularis sejtjeinek bármilyen oktanú fejletlensége vagy fokozatos degenerációja, sorvadása egy- vagy kétoldali szenzoneurális sükettséghez vezet. A stria vascularis szabályos működése ép pigmentsejtek helyi meglétéhez kötött, ezért a belső fül pigmentsejtjeinek hiánya vagy károsodása süketséget eredményez. A szőrsejtek hiánya vagy károsodása, a melanociták hiányában, másodlagosan következik be. A pigmentsejtek központi szerepéből adódóan a sükettség szenzoneurális formáját *melanocita* vagy *pigment-függő sükettségnek* is nevezik. Ez az oka annak, hogy elsősorban fehér színű, vagy fehértarka pigmenthiányos és különféle albinoid (egér, macska, nyérc, kutya) fajokban fordul elő. Emberben a sükettségnek ezt a pigmentsejt-függő típusát *Waardenburg-szindrómának* nevezik. Az öröklődő sükettség fehér színt és fehér tarkaságot is mutató, és egyúttal kékszemű kutyafajtáknál, leggyakrabban homozigóta merle (MM) színűekben (skót juhászkutyák, tacsók, cifra mudi) és dalmatákban tapasztalható, de előfordulását eddig már több mint 100 kutyafajtában leírták. A fehér színű, a fehértarka és a merle színű kutyák mellett az öröklődő süketséget legjobban a boxer, a bull terrier, a cocker spániel, az angol szetter, a foxterrier, a sealyham terrier és west highland white terrier kutyafajtákban dokumentálták. A sükettség és a kültakaró pigmentáltsága között viszonylag szoros összefüggés áll fenn. Leggyakrabban a fehér szőrzetű, a pigmentálatlan bőrű, a fehérfoltosságot és a merle génmutációt hordozó egyedeknél fordul elő. A leginkább érintett és merle mutációt hordozó kutyafajták a skót és a shetlandi juhászkutyák, a merle tacsó, a harlekin német dog, az amerikai fox hound, az óangol juhászkutya és a norvég dunkerhound. A sükettség fennállása és a kékszeműség között is viszonylag szoros kapcsoltság állapítható meg, az asszociáció a dalmata kutyák esetében különösen jól megmutatkozik, a kékszemű dalmaták között (USA-ban megengedett a tenyésztésük) a süket egyedek nagy arányban fordulnak elő.

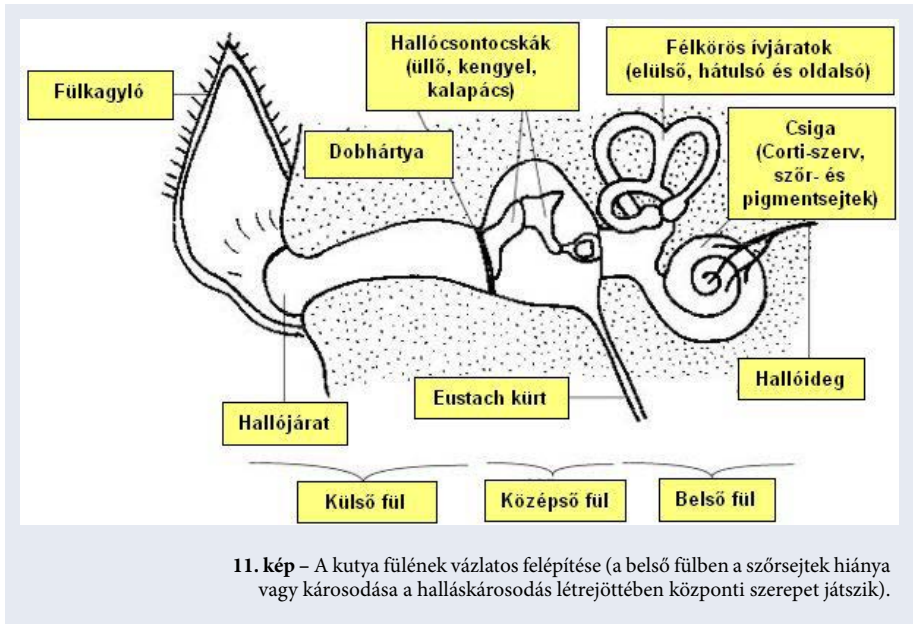
Az eddigi vizsgálatok kétféle öröklésmenetet állapítottak meg, az egyik a küszöbjellegű, többgénes vagy legalább *kétféles* és *változó penetranciával* jelentkező sükettség vagy halláscsökkenés, a másik *egygénes* recesszív jelleget mutat. Az *autoszomális recesszív* öröklődésű süketséget a dobermann fajtában írták le, ahol nincs összefüggés a fehér szín, a kék szemek és a sükettség között. Ivar által meghatározott formája is ismert, amely szukákban gyakrabban figyelhető meg. A kutya az emberi sükettség vizsgálatának is jó modelljéül szolgál. Az összehasonlító genomikai vizsgálatok több nagyhatóságú gén szerepét és a komplex öröklődést erősítik meg. Eddig a kutya süketségét, változatos öröklésmóddal (többgénes, domináns, változó penetrancia, recesszív), az alábbi génműködésekkel hozták kapcsolatba:

Kékszemű és fehér színű vagy fehértarka kutyákban pigmentsejt hiány a belső fülben. A dalmata kutyák a fehérfoltosságot okozó  $s^p$  allélra homozigóták, amely az S lokuszon (CFA20, 20q13) található és *MITF* (*microphthalmia associated transcription factor*) néven is ismert. Ez a homozigótaság felelős a pigmentsejtek pusztulásáért a bőr fehér területein és a belső fülben egyaránt. A belső fülben a pigmentsejtek pusztulása miatt degeneratív folyamatok és hallószervi károsodások alakulnak ki. A MITF gén szabályozza a melanociták, a retinális pigmentsejtek, a hízósejtek, az oszteoklasztok differenciálódását és vándorlását, de a szem méretét is csökkentheti. Kutyák fehértarkaságáért felelős egyik allél, amely homozigóta formában extrém kiterjedésű fehértarkaságot vagy akár teljes pigmenthiányt is okozhat.

K<sup>+</sup>-ioncsatorna gén mutációja (emberben és egerekben bizonyítottan süketséget okoz).

Ezen génmutációk mellett teljes genom szekvenálással QTL-eket és SNP-ket (jelölt géneket) mutattak ki a CFA6-os és a CFA2-es kromoszómák egyes régióiban dalmata és dobermann kutyák süketiségének hátterében.

A pigment szintézist érintő más génmutációk is, a pigmentsejtek hiánya miatt, járhatnak süketiséggel, ilyen génmutációk a CFA10-SILV (ezüst, merle), a CFA15-KIT (tirozinkináz), de a már fentebb is említett CFA20-MITF (microphthalmia átírási faktor) is. A homozigóta merle kutyák, amelyeknek szőrzete erősen pigmenthiányos, de sohasem teljesen fehér, gyakran süketek, kékszeműek és szemük lehet kisebb is. X-kromoszómához kötötten öröklődő süketiséget okozó mutáció is ismert, amely egyes fajtákban jól magyarázhatja az ivari eltéréseket.



11. kép – A kutya fülének vázlatos felépítése (a belső fülben a szőrsejtek hiánya vagy károsodása a halláskárosodás létrejöttében központi szerepet játszik).

**Jellemzők:** A hallás fokozatos csökkenése és a süketég a tulajdonos számára is feltűnik, de klinikailag is jól megállapítható. A kezdeti stádiumban a kutyák egyéb érzékszerveikkel (szaglás, látás) jól kompenzálják a halláskiesést, ami félrevezető lehet. Sok kutya a gesztusokból is sokat megért és a szaglása közismerten kiváló, ezért lehetséges, hogy a kezdeti stádiumban a halláskárosodás nem annyira feltűnő. A teljes süketég egyértelművé válik, ha a kutya hangingerek alapján nem képes tájékozódni vagy arra reagálni. A homozigóta merle (MM) genotípusú kutyák nagy területen, de nem teljes mértékben fehér színűek, süketek és gyakran vakok és sterilek is. A fehérfoltosságot ( $s^p$  gént, piebald) mutató kutyák közül a bull terrier, a szamojéd, az agarak, a pireneusi juhászkutya, a sealyham terrier, a beagle, a dalmata, az angol cocker spániel, a jack russel terrier, az argentin dog és az angol szetter fajták terheltek leginkább a süketiséggel. A terheltség az összes fajta közül is a dalmatáknál a legsúlyosabb mértékű, a felmérések szerint a dalmata fajtapopuláció 20-30%-a hordozza a mutáns gént, különösen az USA-ban tenyésztethető kékszemű egyedek bizonyulnak süketnek. A kölykök zárt

fülekkel születnek, a 14-16. napon megnyíló füleknél, főleg a kékszemű egyedekben egy- vagy kétoldali süketség állapítható meg.

**Megelőzés, védekezés:** A kutyák süketsége két módszerrel is diagnosztizálható, az egyik a BAER (brainsystem auditory evoked response), a másik a szenzoneurális és a konduktív módszer elkülönítésére alkalmas vibrátoros stimuláló transzduszeres eljárás. A BAER módszerrel a cochlea és az agyba vezető hallóidegpálya elektromos aktivitását mérik.

Mivel a dalmata fajtában a süketség és a kék szemszín, illetve a fehér szín között kapcsoltág áll fenn, a kék szemek fenotípusos markernek is tekinthetők és szelekciós kritériumként használhatók a süketség megelőzésében. A kék szemű dalmatákat nem szabad egymás között párosítani, és főleg mellőzni kellene a kék szemszínre történő tenyésztést. Európában és Kanadában a kékszemű dalmaták tenyésztése nem megengedett. A kékszeműeknél háromszor gyakoribb az egy- vagy kétoldali süketség előfordulása, mint a barna szeműeknél. A digénes és a poligénes háttérű süketségeknél egyértelmű, hogy az egy- és a kétoldali süketséget mutató egyedeket nem szabad tenyészteni, ezek hordozzák a defektes géneket és azok bármelyikét át is vihetik utódaikra.

## SPINÁLIS NEUROPATHIÁK

A gerincvelő, valamint mozgató és érző idegeinek megbetegedései viszonylag nagy betegségcsoportot képviselnek, az elváltozás jellegére és helyére utalnak a komplex betegségcsoport különféle megnevezései is. Leginkább elfogadottak a következő kórformák és típusok: spinális motoros neuron betegség (SMN), spinális musculáris neuropathiák vagy polyneuropathiák, spinális musculáris atrophia (SMA), dystrophia, perifériás neuropathia (PN) vagy polyneuropathia, spinalis izomatrophia stb.

A sokféle megnevezés arra utal, hogy ez a nagyon összetett betegségcsoport a gerincvelői perifériás mozgató és érző idegműködések legkülönbözőbb zavarait egyaránt magába foglalja.

**Ok:** Kutyában a nagyon változatos tünetek oka a gerincvelői mozgató és érzőidegek és axonjaiknak (motoros és szenzoros neuronok) elfajulása (atrophiája, dystrophiája), továbbá a gerincvelő elülső szarvában egyes idegek demielinizációja. A változatos idegsejtes elváltozások háttérében számos génmutáció állhat, így pl. SMN mutáció következtében keletkező kóros SMN (survival of motor neuron) *fehérjék* termelődése vagy hiánya. A perifériás neuropathiás, izomatrophias és dystrophiás betegségcsoport közös jellemzője a nagyfokú *genetikai heterogenitás*; különböző génhelyeken kialakuló mutációk azonos, vagy nagyon hasonló klinikai tüneteket okoznak, ezek öröklésmentete is eltérő lehet, autoszomális recesszív és domináns változatok is ismertek. A kutya 2-es kromoszómája (CFA2) egyes szakaszainak a letörése, duplikációja, mitokondriális génmutációk és ezáltal több gén vesztese is állhat egyes SMN ideg- és izombetegségek háttérében. Legtöbbje *autoszomális recesszív* öröklésmentetet mutat, egyeseknek molekuláris alapjait, mutációit is föltárták, és DNS-teszteket is kidolgoztak. A szenzoros neuropathiáknál a mielinhüvely hiányossága vagy hiánya (*hypo- és demielinizáció*), az idegszál és a ganglion érintettsége mellett vagy anélkül, gyakran megállapítható. Az érzőidegek működészavara érintheti a tapintást, a fájdalomérzetet, a látást, de akár a hallást is. A mielinizáció hiánya miatt az ingervezetés erősen károsodik.

**Jellemzők:** Az újszülötteknél vagy a növendékkorú állatoknál általános izomgyengeség, bénulás, izomsorvadás, mozgászavar, ataxia, lábszétcsúszás, főleg hátulsó végtagbénulás, légzési nehézségek és gyakran elhullás jelentkezik. A kölykök gyakorlatilag nem tudnak felállni és járni, újra és újra összeesnek. A bántalom különféle változatait számos kutyafajtában leírták. Az érintett homozigóta kutyákban általános gyengeség, szabálytalan járás, különösen a hátulsó végtagok gyengesége, bénulása gyakran jellemző. A betegségeknek korai (növendékkori) és késői (több éves felnőttkori) manifesztálódású formái is megkülönböztethetők. Az újszülöttkori letális esetekben légzésbénulás és fulladás is lehet az elhalálozás közvetlen oka. Ritkább esetben az érzőidegek károsodása és hiánya okoz fájdalomérzetet.

**Megelőzés, védekezés:** Klinikai tünetek alapján a diagnózis csak a homozigótáknál lehetséges. Az SMN fehérjék génje a kutya 2-es kromoszómáján található, ennek vizsgálatával, de más mutáció kimutatásával is, néhány perifériás neuropáthiára és izomatrófiára DNS-teszteket is kidolgoztak, ilyenek pl.:

**Wartburg micro szindróma (WARMBM1):** Husky AR polineuropathiás megbetegedése, idegsejt vakuolizációval és szem-rendellenességekkel együttesen fordul elő. Nagyon korán, súlyos progresszív ataxia formájában mutatkozik meg. A fiatal kutyákat 8-16 hónapos korukig el kell altatni.

**Hypomyelinisatio** (tremor, shaking puppy syndrome, lásd részletesen is).

**Degeneratív myelopathia** (DM, degeneratív radiculomyelopathia) számos fajtában (késői típus, lásd részletesen is).

**Versenyagarak neuropáthiája** (greyhound hereditary neuropathy): AR öröklődésű, a klinikai tünetek 8-12 hetes korban láthatók, súlyosbodó izomgyengeség, kedvetlen mozgás, furcsa nyúlyszerű ugrálás, kifordult térdrel futás formájában. A térdreflex hiányzik, de más gerincvelői reflexek is hiányozhatnak, ugyanakkor az érző és helyzetjelző reflexek épek. A gége is érintett, a kiskutyák nem tudnak ugatni. Az izomzat degenerációja súlyosbodik, és rendszerint a 9-12 hónapos korú kölykök eutanáziájára kerül sor.

**Szenzoros neuropathia (SN):** A border collie AR idegrendszeri betegsége, a gerincvelő érző és mozgató idegeinek elfajulása. Az első tünetek 2-7 hónapos korban láthatók, amikor már fennáll a végtagok érzéketlensége. A fiatal kutya nyalogatja, rágja tappancsait, azon sebeket, sérüléseket okoz, a mozgás koordinálása is rohamosan gyengül, ataxia és később vizelet-inkontinencia lép fel. A beteg kutyákat általában két éves korukig el kell altatni.

**Spánielek késői életkorban jelentkező neuropáthiája** (adult onset neuropathy, AON): A cocker, az angol és a field spániel AR öröklődésű lassú progresszív gerincvelői idegbetegsége. Az első tünetek csak 7-9 éves korban láthatók, mind a négy végtag, de kezdetben csak a hátulsó végtagok gyengesége, terpeszkedő lábállás, imbolygó járás figyelhető meg. A 3-4 évig is elhúzódó súlyosbodásával később a mellső végtagok gyengesége és nyelési nehézségek is jelentkeznek.

**Neuroaxonális dystrophia (NAD):** *Veleszületett* idegrendszeri bántalom, több fajtában is előfordul, már a magzati korban kialakul, és a megszületéskor gerincgörbület (scoliosis) formájában, torzulások, szabálytalan lábállások, légzési nehézségek láthatók. Progresszív formája az óriás schnauzerben 6-8 hónapos korban jelentkezik.

A **neuroaxonális dystrophiának (NAD) fiatalkori** formái is ismertek. A spanyol vízikutyában a TECPR2 génmutáció, a papillonnál a PLA2G6 AR öröklődésű génmutációja okozza. A növendék kiskutyáknál kezdetben nem túl jellegzetes idegrendszeri tünetek, mozgászavarok, ügyetlen mozgások mutatkoznak, majd a folyamat súlyosbodásával 6-11 hónapos korban feltűnőbb járásmód-rendellenességek, viselkedésbeli eltérések (elbutulás, szokatlan hangok, nyugtalanság), vizelet- és bélsárürítési problémák jelentkeznek. Esetenként szokatlan fejmozgások, enyhe ataxia, túlzó végtagmozgások, gyengülő térdreflex, látászavarok, nystagmus, gyengülő izomtónus is megfigyelhetők.

**Exercise induced collapse (EIC, mozgással kiváltott kollapszus):** Több fajtában is előfordul, jellemzője, hogy a kutya mozgatás (sétáltatás, futtatás) során hirtelen összeesik, majd hosszabb-rövidebb pihenő után újra járni tud. Lásd később részletesen is.

**Episodic falling syndrome (EFS, a cavalier king charles spániel epizodikus elesése):** A jellegzetes mozgászavar már fiatal korban jelentkezik. A jellemző tünet akkor jelentkezik, amikor a kutya valamilyen okból izgalmi állapotba kerül, vagy mozgatják és sétáltatják. Ilyenkor hirtelen összerándul, hátulsó végtagjait megmerevíti, megáll, nem hajlandó továbbmenni és gyakran el is esik.

**Polyneuropathia** (egy másik formája) az alaszakai malamutnál (AMPM, IPAM, HPAM) és az orosz fekete terriernél is előfordul, ez az előzőektől kissé eltér, itt *szemrendellenességek* is fennállnak. Az alaszakai malamut polyneuropathiája is a gerincvelői idegek elfajulásával alakul ki. Az okozó mutáció eltér a verenyagarakétól, de ez is *fiatalkori és súlyosbodó jellegű* idegrendszeri bántalom. Az első tünetek két éves korig észlelhetők: fokozódó izomgyengeség, mozgási kedvetlenség, gerincvelői reflexek hiánya, mind a négy végtagot érintő ataxia, lábujjhegyen járás, elesések, később nyelési nehézségek, regurgitálás és szokatlan hangok adása is észlelhető.

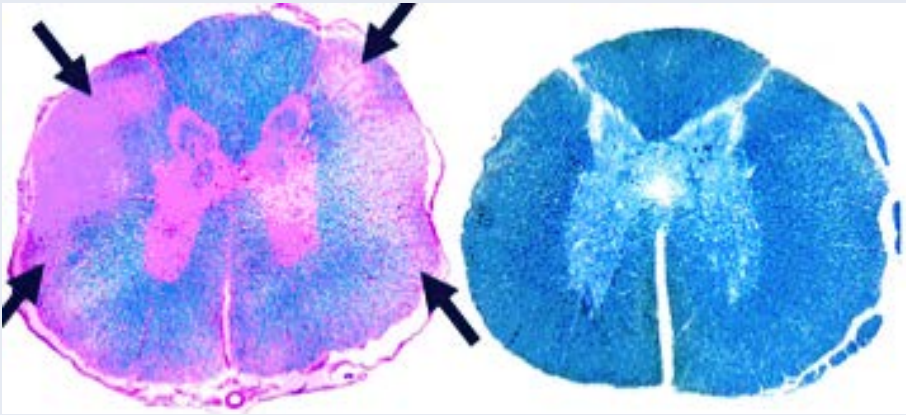
**Polyneuropathia:** A leonbergi kutyánál *korai és késői formában* (LPN1), 2-4 éves korban jelentkező súlyos, progresszív jellegű bénulásos megbetegedés. Imbolygó járás, hátulsó végtagok gyengesége és bénulása, légzési zörejek, furcsa ugató hang, nyelési zavar, majd tartós elfekvés alakul ki, ebben a stádiumban az állat már képtelen felállni.

**Fiatalkori gégebénulás és polyneuropathia** (juvenile laryngeal paralysis and polyneuropathy, JLPP): Rottweiler és orosz fekete terrier fajtában előforduló progresszív jellegű, fiatalkori bénulásos, AR öröklődésű, végzetes kimenetelű idegrendszeri bántalom (lásd még részletesen is).

### DEGENERATÍV MIELOPÁTIA (DM, CANINE DEGENERATIVE MYELOPATHY, CDRM, CHRONIC DEGENERATIVE RADICULOMYELOPATHY)

**Ok:** A késői ataxiás és bénulásos kórképet ugyanazon gén (SOD1,2, szuperoxid-diszmutáz, CFA31) két mutáns allélváltozata is okozhatja, sőt ezek egymással is kombinálódhatnak és kiváltják a betegséget. A DM a gerincvelő és idegeinek AR öröklődésű, változó penetranciájú, lassú progresszív megbetegedése. Már több mint 120 kutyafajtában megállapították előfordulását, a berni pásztorkutyánál mindkét mutáns allélváltozat előfordulását igazolták. Leggyakrabban és kezdetben a német juhászkutyáknál figyelték meg. A kórfejlődésében autoimmun folyamatok is szerepet játszanak, a szervezet megtámadja és lebontja saját gerincvelői idegeit védő mielin hüvelyét, ezáltal az ingerületvezetés zavart szenved, és megszakad a perifériás idegek és az agy közötti kommunikáció. A kutya betegsége hasonlít az ember nagyfokú genetikai heterogenitást mutató amiotrópiás laterális szklerózisához (ALS, *Lou Gehrig* betegség, amerikai baseball játékosnál diagnosztizálták először a genetikai betegséget), amelynek emberben több génhelyen is előforduló, több mint 100 génmutációja ismert. A kutya betegsége így emberi modellnek is számít.

**Jellemzők:** A DM a gerincvelői idegek progresszív jellegű degenerációja. A legismertebb és a legtöbb kutyafajtában előforduló neuropátiás megbetegedés. Különlegessége, hogy a teljes manifesztáció idősebb korban következik be, a komolyabb tünetek csak 7-14 éves kutyákban figyelhetők meg. A homozigóták éveken át, gyakorlatilag a szaporodóképes életkorukig tünetmentesek maradnak, a heterozigóták életük végéig egészségesek. Fia-tal, 2-3 éves korban a figyelmeztető tünetek (enyhefokú bizonytalanság a mozgásban) nem vagy alig észrevehetőek, a tünetek csak késői életkorban, legtöbbször 8-14 éves kutyákban mutatkoznak meg határozottabban. Jellemző a hátsó testfél gyengesége, a mozgáskoordinációs zavar (aszimmetrikus ataxia) és a fokozódó bénulás. A kezdeti hátsó testfél gyengeséget, sántaságot, imbolygást, teljes hátsó végtagbénulás követi, az állat ilyenkor rövid idejű mozgás után lerogyik a hátsó felére, nem tud lábra állni és csak vonszolja hátsó trészét. Az állat tántorgó, imbolygó mozgása ízületi betegség fennállására emlékeztet, a kutya egyik, vagy mindkét mancsát a talajfelszínen vonszolja, ami miatt körmei lekopnak. A gerincvelői idegek bénulásának súlyosbodásával teljes vizelet és bélsárürítési inkontinencia áll be. A bénulás előrefelé terjedve béníthatja az elülső végtagokat és a légző izmokat is, miközben az állat járása egyre nagyobb nehézségekbe ütközik. Az állatok mozgása csak nagy nehézségek árán, a hátsó testfél felemelésével és hámban tartásával vagy speciális „kerekesszék” használatával lehetséges. A folyamat ennél még tovább is súlyosbodhat, mivel az elülső végtagok is teljesen lebénulhatnak és az izomzat is elsorvadhat. A mellkasi és a légző idegek bénulásával súlyos légzési és nyelési nehézségek lépnek fel, ami szükségessé teszi az eutanáziát. A mielopátia érdekessége, hogy az állat számára egyáltalán nem fájdalmas folyamat, amelynek sebessége kiszámíthatatlan, nagyobb testű fajtákban felgyorsulhat, kisebb testűekben lelassulhat. A krónikus gerincvelő betegség végkimenetele a hátsó vagy mind a négy végtag teljes bénulása (12a és 12b. kép).



**12.a) kép** – A mielin elfajulása a gerincvelőben, balra degeneratív mielopátiás, jobbra normális gerincvelő (Forrás: [instituteofcaninebiology.org](http://instituteofcaninebiology.org), méltányos használat)



**12.b) kép** – DA hátulsó testfél teljes bénulása degeneratív mielopátiás welsh corgi-nál (Forrás: <http://www.caninegeneticdiseases.net/dm>, méltányos használat)

Megjegyzendő, hogy a gerinc porckorongsér (diszkuszhernia), a súlyos fokú csípőízületi diszplázia és egyes gerincvelői daganatok a fentiekhez nagyon hasonló klinikai tüneteket mutathatnak.

Számos kutyafajtában előfordul, leggyakrabban a következőkben figyelték meg: berni pásztorkutya, cardigan és pembroke welsh corgi, német juhászkutya, boxerek, retrieverek (chesapeake bay, golden, scotia duck tolling, labrador), pireneusi hegyi juhászkutya, uszárók, terrierk (kerry blue, drótszőrű fox, soft coated wheaten, jack russel, lakeland, glen of imaal), orosz agár, shetlandi juhászkutya, skót juhászkutyák (rough collie, smooth collie), francia bulldog, rhodéziai ridgeback, amerikai eszkimó kutya, cavalier king charles spániel, alaskai malamut, mopsz, pumi, angol véreb, brit timber, hovawart, kánaán kutya, utonagan.

**Védekezés, megelőzés:** A bénulásos betegség nem gyógykezelhető és nem is késleltethető, bár egyesek szerint a folyamat fizioterápiás eljárásokkal (mozgatás, torna, masszázs, akupunktúra), B1-vitamin és antioxidánsok adásával lassítható. Mivel a beálló bénulás nem gyógykezelhető, és az állat túléltetése a teljes inkontinencia és az előrefelé, az elülső végtagokra és a légző izmokra is ráterjedő bénulás miatt megoldhatatlan problémát jelent, az eutanázia elengedhetetlen. DNS-teszttel a homozigóták már fiatal korban és a heterozigóták pedig bármely életkorban szűrhetők, a DNS-teszt több fajtában is működőképes, de nem teljes értékű. Néhány esetben a homozigótaság ellenére sem fejlődik ki a bántalom, ami környezethatások, epigenetikai tényezők és genetikai heterogenitás fennállására is utalhat. A tenyésztés és a mutáció elterjesztése szempontjából a homozigóták jelentik a legnagyobb problémát, mivel ezek az egyedek idősebb és szaporodóképes korukig rendszerint nem mutatnak klinikai tünetet, ezért tenyésztésbe vonhatók és számos utódjuk is születhet, amelyeknek mindegyike minimum a mutáció hordozója lesz. A homozigóták és legalább a heterozigóta tenyészkanok tenyésztésbe vételének mellőzésével a mutáció gyakorisága az adott kutyapopulációban hatékonyan csökkenthető.

#### EXERCISE-INDUCED COLLAPSE (EIC, MOZGATÁS-KIVÁLTOTTA COLLAPSUS)

**Ok:** A különleges izombetegséget a DNMT1 génben keletkezett pontmutáció okozza, a mutáns gént a retriever fajtákban és boykin spánielben mutatták ki.

**Jellemzők:** A tünetek alapján korábban hőgutának diagnosztizálták, mivel a kollapszust gyakran megerőltető séták és futtatások, sport és munkakutyáknál megerőltető tréning alkalmával, napos időben tapasztalták. A kollapszus enyhébb esetektől (hátsó végtagok vonszolásától), egészen súlyosabb formáig (teljes összeomlásig) változatos tünetekben nyilvánul meg.

Fiatál kutyáknál, 5 hónapos kortól akár 7 éves korig is előfordulhat. Gyakran retrieverekkel rokon keverékeknél figyelték meg, de labrador retriever, más retrieverek, boykin spániel, flandriai bouvier, cocker spániel, német vizsla, ó-angol juhász, pembroke welsh corgi és clumber spánielben is igazolták a mutáció hordozását.

A homozigóta kutyáknál megerőltető tréning alatt izomgyengeség, koordinálatlan mozgás, hőemelkedés és súlyos, életet veszélyeztető kollapszus lép fel. Ezek a kutyák az enyhébb megterhelést még jól viselik, de az 5-20 perces fokozott aktivitást (pl. terpeggyakorlatnál vagy vadászkutya vizsgán) már nem képesek tolerálni, a komolyabb megterhelés gyengeséget és kollapszust vált ki, a munkát képtelenek tovább folytatni. A kollapszus elhullást is okozhat, különösen, ha egy kis pihentetés után újrakezdi a tréninget, az ismétlődő roham végzetes lehet. A mozgatást az első bizonytalan lépések, vagy imbolygás után azonnal abba kell hagyni. Ugyanezen kutyák nyugalmi időszakban rendkívül fittnek és sportosnak látszanak, élénk, kitűnő és okos kedvencek. A betegség érdekessége, hogy nem minden homozigóta egyed mutatja a klinikai tüneteket kisebb megerőltetés után.

**Megelőzés, védekezés:** A klinikai tünetek jellemzőek, a homozigóta betegek felismerhetők, a heterozigóta hordozó és egyébként kitűnő és egészséges munkakutyák szűrésére DNS-teszt elérhető. A beteg kutyák laborlelete, idegrendszere, kardiovaszkuláris állapota, csontozata és izomzata nem mutat eltéréseket.

### FIATALKORI GÉGEBÉNULÁS ÉS POLYNEUROPATHIA (JUVENILE LARYNGEAL PARALYSIS AND POLYNEUROPATHY, JLPP)

**Ok:** A rottweiler és orosz fekete terrier fajtában előforduló bénulásos idegrendszeri bántalom. A bántalom okát nem régen tisztázták, eszerint egy AR öröklődésű deléciós mutáció (RAB3GAP1 gén - c.743delC) okozza, amelyre DNS-tesztet is kidolgoztak. A betegség újabb megnevezése POANV (polyneuropathy with ocular abnormalities and neuronal vacuolation). Rottweilerben korábban NVSD (neuronal vacuolation and spinocerebellar degeneration) néven írták le.

**Jellemzők:** AR öröklődésű, progresszív jellegű, egyre súlyosabb tünetekkel járó, jellemzően fiatalkori neurológiai megbetegedés, amely 6 hónapos, de legkésőbb egy éves korig a növendék kölyök elhalálózását vagy eutanáziáját jelenti. A gégebénulásos betegség érdekessége, hogy az egyik leghosszabb, a garatot, a gégét, a hangadó szervet ellátó gégeideg bénulásával kezdődik. Az első tünetek rendszerint csak a választás után, általában 3 hónapos kor körül mutatkoznak meg. A szoptatás alatt a homozigóta beteg kölykök egészségesnek tűnnek. Jellemző a gégeizmok gyengesége és a gégebénulás kialakulása, légzéskor a hangszalagok hangosan vibrálnak és szűkítik a légutat. Vízi-váskor és táplálékfelvételnél a növendék kiskutyák fuldokolnak, regurgitálnak, félrenyelnek, ami gyakran tüdőgyulladásához vezet. Az idegbénulásos folyamat hátrafelé terjed, kezdetben az elülső, majd később a hátulsó végtagokat érinti, az állatok felállási nehézségekkel küszködnek, siker esetén bizonytalanul és imbolyogva mozognak. A gerincidegek reflexei gyengülnek, esetenként rendellenes szemmozgások is láthatók. A szem rendellenességei, a kisebb szemek (microphthalmia) és lencsehomály (cataracta) csak ritkábban figyelhetők meg.

**Megelőzés, védekezés:** DNS-teszttel a hordozó heterozigóták szűrhetők, ezeket, különösen jó küllemű és egyéb jó tulajdonságaik miatt, nem feltétlenül kell eltávolítani a tenyészetből. De ugyanakkor ezek az egyedek, tenyészállatként, csak egészséges homozigótákkal párosíthatók. Két heterozigóta egyed párosítása, éppen a bántalom végzetessége miatt, mindenkor kerülendő.

### ÖNCSONKÍTÁSOS SZINDRÓMA (ACRAL MUTILATION SYNDROME, AMS)

**Ok:** Az önkínzásos megbetegedés az örökletes szenzoros autonóm neuropathiák egyik esete, az ember hasonló megbetegedésével (hereditary sensory autonomic neuropathia, HSN) azonos. Oka a *GNDF* gén (glial cell-derived neurotrophic factor) szabályozó régiójának mutációja. A GNDF fehérjék az idegszálak és az idegsejtek fejlődését és

túlélését szabályozzák. A mutáció megakadályozza a normális GNDF fehérjék termelődését, ami az érző idegek károsodásához, számuk csökkenéséhez és sejthalálához vezet. A bántalom autoszomális recesszív módon öröklődik.

**Jellemzők:** A betegség során intenzív és súlyosbodó jellegű fájdalomérzet alakul ki a végtagok alsó részén, a lábvégeken. Az érintett kölykök kisebb testsúllyal születnek. A tünetek 2-12 hónapos korban jelentkeznek először, a fiatal kutyák feltartóztathatatlanul nyalogatják és harapdálják végtagjaikat, az önkínzást nem tudják abbahagyni, ami esetenként egészen az öncsonkításig, körmök, ujjak, talppárnák lerágásáig vezethet. A sebek gyakran bakteriálisan fertőződnek. A tappancsok megduzzadnak, kipirulnak, nedveznek és kifeléyesednek. A vizsgálat az érző idegvégződések kóros elváltozásait erősíti meg, kórtani vizsgálattal a gerincvelő idegdúcainak megkisebbedése mutatható ki. Több kutyafajtában is előfordul, pl. angol cocker spániel, francia spániel, angol springer spániel, angol pointer, német rövidszőrű vizsla.

**Megelőzés, védekezés:** A klinikai tünetek nagyon jellemzőek. A recesszív öröklődésből adódóan az érintett (homozigóta) kölykök szülei eleve heterozigóta hordozónak minősülnek. További hordozó egyedek kiderítésére DNS-teszt végezhető.

## TREMOR (RESZKETŐKÓR, HYPOMYELINISATIO, „SHAKING PUPPY SYNDROME”)

**Ok:** A központi és a cerebrospinális idegrostok mielinizációs zavara, a mielin, a proteolipid-protein (PLP), valamint esetenként a neurofilamentumok hiánya. Kutyában a tremor egyik formája egyszerű *recesszív X-hez kötött öröklésmentet* mutat, amelynek különlegessége, hogy a hímivarú kölykök (a hemizigóták) mutatják a tüneteket. A bántalom lényege a mielinizációs *folyamat zavara (PLP mutáció)*, amely a kölykökben a megszületésük utáni hetekben alakul ki. A mielinizáció lényege, hogy az idegrostok körül és a központi idegrendszerben (az agy- és a gerincvelőben) zsírszerű és fehérjéket is tartalmazó védőanyag (mielin) rakódik le, amely a szabályos idegműködéshez és az idegrendszer által vezérelt összerendezett mozgáshoz elengedhetetlen. Az idegsejteket szigetelő hüvelyként körülvevő mielin hiányakor az idegsejtek között átvezetési zavar keletkezik, ami reszketésben nyilvánul meg. A mielinizációs folyamat a kölykökben a megszületésüket követő második hét táján zajlik, így azok csak a folyamat teljes befejeződése után tanulhatnak meg rendezett mozgással járni. A mielin képződés bármilyen zavara, így érthető módon, elsősorban az idegműködés és következményesen a mozgás rendellenességeiben mutatkozik meg.

A chow chow fajtában és a weimari vizslában egy további génmutációt is igazoltak egy nagyon hasonló tüneteket mutató, de enyhébb lefolyású tremor típusnál (folliculin-interacting protein2, FNIP2). Ez a változat *autoszomális domináns* öröklésű, de változó penetranciájú megbetegedést mutat. A mutáció az agyi és a gerincvelői idegsejtek mielinizációját zavarja meg.

**Jellemzők:** *X-hez kötött öröklésű* myocloniás kórfománál az újszülöttkori vagy szopóskori reszketés, szopásképtelenség, eléhezés, majd elhullás jellemző. A betegséget több ku-

tyafajtánál (angol springer spániel, szamojéd, dalmata, keverékek) is leírták. Jellemzője, hogy a szopós kiskutyák kb. a második héttől kezdődően rendezetlen mozgást mutatnak, lényegében sem ülni, sem felállni nem képesek. Egy hónapos koruk felé rajtuk állandó remegés figyelhető meg, miközben részben megtanulnak ülni és felállni. Növekedésükkel egyes kölyköknél látszólagos javulás áll be, de ha az állatokat megtapintjuk, rajtuk az izomremegés továbbra is jól érzékelhető. Teljes gyógyulás egyetlen beteg állatnál sem várható. Lesznek egyedek, ahol a betegség súlyosbodik, a remegés mellett görcsös állapotok, fejrángások is jelentkeznek, ezek az állatok csak nagy nehézségek árán képesek ivóvíz és táplálék fölvetelére. Miután állapotuk egyre súlyosbodik, lesoványodnak és elgyengülnek, többnyire fájdalommentes elaltatásukról kell gondoskodni.

A weimari vizsla és a chow chow reszketőkórja enyhébb lefolyású, a változó mértékben remegő kölykök felnövekednek, mintegy kinövik a tüneteket, és tünetmentes felnőtté válnak. A tünetmentes állatoknak akár utódai is lehetnek és továbbadják a domináns gént.

**Megelőzés, védekezés:** A reszkető hím kölyökkutyák megbetegedése a hemizigóta jellegre utal, klinikailag így a recesszív mutáció jól felismerhető. DNS-teszt mindkét mutáció kimutatására rendelkezésre áll.

### GYÓGYSZERÉRZÉKENYSÉG (MULTI-DRUG RESISTANCE, MDR1 GÉN MUTÁCIÓ)

**Ok:** Az MDR1 (multi-drug resistance) gén mutációja és funkciójának működészavara. A gén a gyógyszerek membrán-transzportját szabályozza és a sejtek (elsősorban az ideg-, az embrionális, és a here Sertoli-sejtjeinek) védelmét biztosítja a vér-agy, vér-magzat (placenta) és a vér-here barrier szabályozásával, lényegében a káros anyagok sejtbe jutásának megakadályozásával. A génmutáció AR öröklődést mutat, lényege 4 bázispár deléciója a 4. exonban. A különféle vegyi anyagokat (elsősorban ivermektint és származékait) szállító membránfehérje mutációja. Az MDR1 membrán-transzporter fő funkciója, hogy az idegsejteket megszabadítsa a nem kívánatos vegyi anyagoktól. A p-glikoproteinekhez tartozó membránfehérjét azonosították, mutáns változatának jelenléte DNS-teszttel kimutatható.

**Jellemzők:** A homozigóták extrém gyógyszer-érzékenységet mutatnak számos gyógyszer iránt, leggyakrabban nagyfokú parazitaellenes szer (ivermektin, doramektin, moxidektin, selamektin, micinnoxim, moxidektin) és más gyógyszerérzékenység (szívgyógyszer, citosztatikum, antibiotikum, kortikoid stb.) áll fenn. A beteg kutyák a fenti szerrel végzett gyógykezelés után súlyos idegrendszeri tüneteket mutatnak, és gyakran elhullanak. A leginkább érintett kutyafajták a skót juhászkutyák és rokonfajtaik. A homozigóta beteg kutyák további gyógyszerekre, így loperamidra, citotoxikus/citosztatikus vegyületekre, kortikoidokra, szívglükozidokra, opioidokra, antiarritmiás szerekre, antihisztaminokra és egyes antibiotikumokra (pl. eritromicinre, ciklosporinra) is érzékenyek lehetnek. A beteg kutyák nem képesek az agy idegsejtjeiből „kipumpálni” a vegyületeket, ami súlyos mérgezést és idegrendszeri tüneteket eredményez. A mérge-

zés során tapasztalható idegrendszeri tünetek változóak, enyhébb-súlyosabb formában jelentkezhetnek. Gyakran remegés, erőteljes nyálfolyás, kóma, esetenként elhullás is bekövetkezhet. Tartós gyógyszerhatásnál lesoványodás és étvágytalanság is jellemző. A gyógyszerérzékenység számos kutyaafajtát érint; skót juhászkutyák (rough, smooth collie), border collie, ausztrál juhászkutya, német juhászkutya, hosszúsőrű whippet, McNab juhászkutya, bobtail, sheltie, silken windhound, amerikai fehér juhászkutya és wäller.

**Megelőzés, védekezés:** A homozigóták fenotípusosan a tünetek alapján felismerhetők, a heterozigóták gyakorlati molekuláris szűrését is megoldották. DNS-teszttel kiszűrhetők, de sokkal fontosabb, hogy a homozigóta betegek is diagnosztizálhatók, s így a gyógykezeléseknél a rohamok jelentkezése megelőzhető.

### 3.4. A csontozat (koponya, csontváz), az ízületek és a szalagok öröklődő betegségei

A csontozat különféle örökletes háttérű megbetegedései kutyafajtánkban viszonylag gyakoriak. Egy részük (pl. a csípőízületi diszplázia) tenyésztéshigiéniai kártétele a gyakorlatban is jól ismert. Nagy jelentőségükre való tekintettel, szűrővizsgálatokkal, ill. intenzív mentesítési programokkal és a mentesség igazolásával, mint a tenyészalkalmasság feltételével, igyekszünk előfordulási arányukat csökkenteni. A csontozat genetikai bántalmai, egy-egy kivételtől eltekintve azért is jelentenek nagy gondot, mivel sokgénés jellegűek, öröklődésük csak nehezen nyomon követhető és az ellenük való védekezés sem egyszerű. A legfontosabb genetikai háttérű mozgatószervi (csontozat) betegségek a következők:

- ▶ **Amelogenesis imperfecta (fogzománc fejletlenség és hiány):** A tej- és a végleges fogazatot egyaránt érinti. A fogakon hiányzik a zománcbevonat, a metszőfogak elvékonyodnak, köztük nagyobb hézagok láthatók, az egész fogazat barnásan elszíneződik. Autoszomális recesszív öröklődésű, DNS-teszt lehetséges.
- ▶ **Angolkór (D-vitamin-rezisztens angolkór):** AR öröklődésű. A D-vitamin májban és vesékben hidroxilálással előállított aktív formája (dihidroxikolekalciferol) biztosítja a kalcium bélbeli felszívódását és csontozatba történő berakódását. Az utóbbi kalcium-beépülésben a K2-vitamin is közrejátszik. A beteg homozigóta kutyákban a D-vitamin receptora sérül, ami megakadályozza a kalcium beépülést a csontozatba, a csontok elpuhulnak, elgyengülnek, elhajlanak, a csontváz egésze deformálódik.
- ▶ **Brachycephalia (bulldogfejűség, brachycephal jelleg):** Poligénus, de DNS markereket azonosítottak, ilyen pl. a van den Ende-Gupta Syndrom (VDEGS, lerövidült állcsont).
- ▶ **Brachygnathia inferior (állkapocs-lerövidülés, hátraharapás):** Poligénus bántalom.
- ▶ **Craniomandibularis osteopathia (CMO, „oroszlán állkapocs”):** AD öröklődésű változó penetranciával. A koponya és az állkapocs csontfejlődési zavara. Erőteljes és fájdalmas csontkinövések az állkapocs felületén, következményesen állkapocs-megnagyobodás és megvastagodás jellemzi, a csontosodási zavar az állcsontot is érintheti.
- ▶ **Csípőízületi diszplázia:** A leggyakoribb poligénus ízületi rendellenesség és ortopédiai megbetegedés, számos nagy és kistestű kutyafajtát érint, a csípőízületben osteoarthritis alakul ki, ami változatos mozgászavarban mutatkozik meg.
- ▶ **Fogrendellenességek:** Foghiányok, fölös számú fogak, rendellenes foghelyeződések, fogtorzulások, tejfogak visszamaradása.
- ▶ **Gerincoszlop és csigolya rendellenességek:**
  - brachyuria (bobtail gén, csonka fark),
  - hemivertebrá,
  - spina bifida,
  - vertebrális stenosis (csigolyaszűkület),
  - porckorongsérv (csigolyaközi diszkusz-hernia, porckorong chondroid metaplasia),
  - scoliosis (a gerincoszlop rendellenes görbülete, a perifériás neuropathiáknak is nem ritka kísérője).
- ▶ **Wobbler (imbolygó) szindróma** (nyakcsigolya instabilitás, malformáció, cervical vertebral instability, cervicalis spondilopathia, spondilomyelopathia): Ataxia, a nyaki részen a gerincvelő összenyomódása miatt mind a négy lábon megmutatkozó mozgászavar. Feltehetően poligénus háttérű nyakcsigolya rendellenesség.

- ▶ Farok torzulás és rövidülés (brachyuria).
- ▶ **Hydrocephalus (vízfejűség) és nyitott koponyatető.**
- ▶ **Könyökízületi diszplázia (OCD, osteochondrosis):** Az elülső végtagokon a könyökízületekben jelentkező csontnövekedési zavar és torzulások, a következményes sántaság 7-10 hónapos korban mutatkozik meg, poligénes rendellenesség.
- ▶ **Legg-Calvé-Perthes betegség:** Csípőízületi nekrozis fiatal (4-12 hónapos) és kistestű kutyákban.
- ▶ **Musladin-Lueke szindróma:** A beagle kutyák több szervrendszerre (csontokra, bőrre, izomzatra, szívre) kiterjedő kötőszöveti genetikai betegsége, jellemzőek a rövid külső lábujjak. DNS-teszt lehetséges.
- ▶ **Osteochondrodysplasia (chondrodysplasia, achondroplasia):** Csontosodási és porc képződési zavar miatt kialakuló *aránytalan törpeség*. A tacsókát, a basset hound és más kutyafajtákat is erre a tulajdonságra szelektíven tenyésztették ki, ezekben a kutyákban az aránytalan törpeség fajtajelleg. Más szabályos végtagú fajtákban az osteochondrodysplasia rendellenességnek tekintendő. A jelleget többgénes háttér és genetikai heterogenitás jellemzi, de egyes kóros kondrodiszpláziáknál DNS-teszt végzése is lehetséges.
- ▶ **Osteogenesis imperfecta:** I-es típusú kollagén-betegség, a szabálytalan kollagén-szövet miatt a csontok igen törékenyek (üvegcsont-betegség), emberben nagyon jól dokumentált ritka betegség, és kutyában is ritka.
- ▶ **Panosteitis:** A végtagok hosszú csontjainak gyulladással megbetegedése, növendék és felnőtt kutyákban sántaságban mutatkozik meg.
- ▶ **Polydactylia:** Domináns (AD) öröklődik, az elülső és a hátulsó mancsokon kettős ujjak fejlődnek, ősi juhászkutyák gyakori jellemzője. Néhány kutyafajtában a fajtastandard része, a norvég lundehundnál az elülső, néhány francia juhászkutyánál (beauceron, briard, nagy pireneusi) a hátulsó végtagokon a dupla farkasköröm kötelező.
- ▶ **Prognatia inferior (állkapocs túlnyúlása, előreharapás).**
- ▶ **Raine szindróma:** A border collie AR öröklődésű, letális fogazat és csontosodási rendellenessége. A fogazat ásványianyag berakodása elégtelen, emiatt gyenge, laza fogazat és foggyulladás alakul ki, a fogakon barna elszíneződés és foltozottság látható.
- ▶ **Spondylocostalis dysostosis:** AR öröklődésű, a miniatúr schnauzerek csontbetegsége.
- ▶ **Térdkalács-ficam:** Poligénes bántalom, a térdízületben a térkalács oldalirányban kicsúszik a helyéről, kistestű kutyáknál gyakoribb.
- ▶ **Törpenövés:** Arányos testalkatú törpeség, STH receptorok hiánya, vagy német juhászkutyában az LHX3 transzkripciósi faktor deléciós mutációja okozza. Egyes mutációkra DNS-tesztet is kidolgoztak.
- ▶ **van den Ende-Gupta szindróma (VDEGS):** A csontvázat testszerte érintő autoszomális recesszív öröklődésű csontbetegség, a fejen (fejletlen állcsont) és a végtagokon jár kisebb csonttorzulásokkal (könyökízületi és térdkalács diszlokáció), drótszőrű foxterrierben fordul elő, DNS-teszttel vizsgálható.

### Csontozat (koponya, csontváz), ízületek és szalagok DNS-teszttel vizsgálható rendellenességei:

- ▶ Amelogenesis imperfecta (fogzománc fejletlenség és hiány, autoszomális recesszív öröklődésű ritka fogbetegség, több kutyafajtában).

- ▶ Törékeny csontbetegség (osteogenesis imperfecta, AR, számos kutyafajta, de leginkább tacsók).
- ▶ Brachyuria (bobtail gén/csonka farkok, számos fajtában).
- ▶ Craniomandibularis osteopathia (CMO, west highland white, cairn és skót terrier).
- ▶ Musladin-Lueke szindróma (MLS, AR, beagle).
- ▶ Chondrodysplasia (aránytalan törpeség, karéliei medvekutya, norvég jávorszarvas kutya).
- ▶ Raine szindróma (border collie, AR, letális fogazat és csontrendellenesség).
- ▶ Törpeség (aránytalan, csontozat-dysplasia, labrador retriever).
- ▶ Vitamin D-függő angolkór (HVDRR, AR öröklődés, pomerániai és más fajtákban is).
- ▶ Spondylocostalis dysostosis (AR, miniatűr schnauzer).
- ▶ *van den Ende-Gupta* Syndrom (VDEGS, lerövidült állcsont, drótszőrű foxterrier).

### ANGOLKÓR (D-VITAMIN-REZISZTENS ANGOLKÓR)

**Ok:** A bélben felszívódott vagy a bőrben UV-hatásra termelődő D-vitaminból (ergokalciferol, kolekalciferol) a szervezet a májban és a vesékben hidroxilálással állítja elő az aktív formát (dihidroxikolekalciferol) és ezzel biztosítja a kalcium csontozatba történő beépülését. A kalciumbeépülésben a K2-vitamin is fontos szerepet játszik. A beteg homozigóta kutyákban, a célszervekben és szövetekben, a D-vitamin receptorok sérülnek, ami megakadályozza az aktív D-vitamin kialakulását és a kalcium beépülését a csontozatba. A pomerániai fajtában azonosították az AR öröklődésű mutációt.

**Jellemzők:** A kalciumhiányos csontok elpuhulnak, elgyengülnek, meghajlanak, a csontváz egésze is eltorzul. A végtagok görbék, az ízületek fájdalmasak, sántaság és spontán törések figyelhetők meg. Gyakran az állkapocs is torzul és idegrendszeri tünetek is jelentkeznek, a szőrhullás is gyakori. A bélbeli felszívódás zavara miatt, a vérben alacsony kalciumszint mérhető. Következésképpen a mellékpajzsmirigy parathormon (PTH) szintje is lecsökken, ami másodlagos hypoparathyroidismushoz vezet.

**Megelőzés, védekezés:** A hordozó egyedek szűrésére DNS-teszt végezhető. A megbetegedett állatok aktív D-vitamin (dihidroxikolekalciferol) és kalcium készítmények per os adásával gyógykezeltethők. A kialakult csontdeformitások azonban már visszafordíthatatlanok.

### BRACHYCEPHALIA (BULLDOGFEJŰSÉG, BRACHYCEPHAL JELLEG)

A bulldog fejforma nem minden esetben rendellenes, vannak kutyafajták, ahol ez a tulajdonság egyenesen a fajtastandard egyik fontos kritériuma (pl. boxer, mopsz, angol bulldog stb.), tehát fajtajellegnek tekinthető. A bulldog fejforma kialakulásáért nagy valószínűséggel több génpár (köztük nagyhatású gének), recesszív öröklésmenttel felelősek. Jellemzői a rövid állcsont és az arc- ill. agykaponya határvonalában az orr tövénél keletkező csontos alapú mélyedés (a stop), amelynek alakulása a bulldogfejű fajtáknál különös jelentőséggel bír. Az *állkapocs relatív túlharapást* mutat, amelyet a fajtajellegben bulldogharapásnak nevezünk. A

bulldog fejformát mutató állatok életképesek, ezért minden további nélkül fennmaradhatnak és szaporodhatnak. A rendellenességet mutató állatok szaporítására (ahol ez a fajtastandard miatt nem kívánatos) nem kerül sor, így a bántalom fennmaradása és továbbadása csak a géneket makacsul és rejtetten hordozó egyedek párosítása révén lehetséges.

A bulldogfejűség rendellenességként felléphet olyan fajtákban is, ahol előfordulása még enyhe mértékben sem megengedett. Az **állcsonti lerövidülés** miatt ilyenkor viszonylag torz fej képződik, a fogazat erőteljes túlharapást mutat, un. *pontyszáj* alakul ki (*van den Ende-Gupta szindróma*, VDEGS). Az állcsonti lerövidülés nagyon ritka rendellenesség, főleg foxterriereken fordul elő, jellemzője a fejletlen állcsont, a térdízületi és a könyökízületi diszlokáció, továbbá az orrsövény elferdülése.

### HYDROCEPHALUS (VÍZFEJŰSÉG) ÉS NYITOTT KOPONYATETŐ

A vízfejűség inkább törpe és rövidfejű kutyafajtákban jelentkezhet, gyakrabban megfigyelték pl. tacsó, terrier, boxer és különféle bulldog fajtákban. Valószínűleg autoszomális recesszív öröklésmentet mutató, régóta ismert bántalom, amely más állatfajokban is viszonylag gyakran előfordul. Jellemzője, hogy az egészségesnek látszó kölykök kezdetben jól fejlődnek, majd néhány hetes, ritkábban hónapos korban egyre súlyosbodó tüneteket mutatnak. A vízfejűségnek igen változatos, eltérő súlyosságú kórformái és fokozatai ismertek. Esetenként szabad szemmel is jól látható megnagyobbodott fejű kölyköktől egészen a látszólag egészségesekig minden változat előfordul. *A vízfejűség általában a születés után fejlődik ki és a kor előrehaladtával teljesedik ki.* A súlyos klinikai tünetek kialakulásáért az agyszövet sorvadása felelős, amelyet az agykamrákban keringési zavar következtében fölhalmozódó agyvíz nyomása okoz. A kölyköknél kezdetben látás- és mozgászavarok láthatók, járásuk rendezetlenné, fejtartásuk bizonytalaná válik. Később járásképtelenség alakul ki, jellemzőek az úszó-kúszómozgások. A kiskutyák egyre inkább elbutulnak és életképtelenné válnak. A kezdetben jó testtömeg-gyapradásuk fokozódó mértékben csökken, romló egészségi állapotuk és életképtelenségük miatt legtöbbször fájdalommentes elaltatásukra kerül sor. Boncolással és szövettani vizsgálattal az agykamrákban és az agyburkokban változó mennyiségű folyadék felhalmozódása, továbbá az agyi idegszövet sorvadása állapítható meg.



13. kép – Nyitott koponyatető újszülött kutyakölyöknél (saját eset és felvétel)

**Nyitott koponyatető:** A koponyaacsontok varratainak (a kutacsoknak) a záródása kutyakölyköknél korán befejeződik. Egyes esetekben 1-2 hetes kiskutyáknál a csontos koponyatető középvonalában lágy terület, a csontok között résnyi hézag tapintható, amely az állat növekedésével nem tűnik el, hanem rendszerint fokozódik. A rendellenességet cocker spánielnél, yorkshire terriernél és tacskónál figyelték meg. Az ilyen kölykök nem nagyon érik meg a 6-8 hetes életkort. A koponyaacsontok hiányos záródása a vízfejűség egyes eseteiben is megállapítható. A bántalom nagyon ritka és feltehetően egyszerű recesszív öröklésmentet mutat (**13. kép**).

### PROGNATIA INFERIOR (ÁLLKAPOCS TÚLNÝŰLÁSA, ELŐREHARAPÁS)

Az állkapocs megnyúlása (pontyszáj) önállóan, kifejezett bulldogfejűség (állcsont-lerövidülés, brachygnatia superior) nélkül is előfordulhat. A fajtajellegesen túlmenően nem kívánatos jelenség. Öröklődése változó megjelenéssel (penetranciával) recesszíven történik. A pontyszájú kölykök állcsontja viszonylagosan rövidebb, állkapcsuk ehhez képest meghosszabbodik és előrenyúlik, emiatt jelentős előreharapás alakul ki. A túlharapás mértéke a kor előrehaladtával csak tovább fokozódik, nem érdemes tehát azzal számolni, hogy az egyébként komoly esztétikai hiányosság a későbbiekben az állat növekedésével valamelyest mérséklődik.

### BRACHYGNATIA INFERIOR (ÁLLKAPOCS-LERÖVIDÜLÉS, HÁTRAHARAPÁS)

Csak néhány fajtában, főleg juhászkutyáknál megfigyelhető öröklődő rendellenesség. A skót juhászkutyánál viszonylag gyakori. Öröklődése sok génhez kötötten, recesszív módon, változó penetranciával valószínűsíthető. Az állkapocs csontok tényleges rövidege miatt a száj alakulása a madarakéra emlékeztet, ezért egyes helyeken madárszájként (papagájszáj) is emlegetik (**14. kép**). Az állkapocs nagymérvű lerövidülése miatt az alsó fogsor és főleg a metszőfogak hátrébb kerülnek, így ún. hátraharapás alakul ki. Súlyos fokú esetei komoly bántalomnak minősülnek, enyhébb formái egyes fajtákban megengedettek. Több fajtában is az enyhefokú hátraharapás a kor előrehaladtával mérséklődik vagy teljesen megszűnik.



**14. kép** – Növendékkorú berni pásztorkutya hátraharapása, állkapocs lerövidülése (*Gyarmati Márta* aranykoszorús tenyésztő szívessége).

### Fogrendellenességek (foghiányok, fölös számú fogak, rendellenes foghelyeződések, fogtorzulások, tejfogak visszamaradása)

A fogak rendellenességei gyakoriak, szinte valamennyi fajtában megfigyelhetők. Közülük genetikai szempontból *főleg a foghiányoknak* van jelentősége. A különféle *fogtorzulások* és szabálytalan helyeződések inkább veleszületett fejlődési rendellenességnek és ritkábban szerzett bántalomnak tekinthetők, egy részük akár fogszabályozással is korrigálható. A foghiány fajtánként változó megítéléssel ugyan, de sokkal inkább tekinthető komoly problémának. A szemfogak és a metszőfogak hiánya csak ritkán, a zápfogaké, különösen az előzápfogaké gyakrabban állapítható meg. Az előzápfogak egy részének hiánya egyes fajtákban megengedett is lehet. A metsző- és szemfoghiány viszont mindenkor komoly hibának minősül. A zápfogak közül az alsó hármás (M3), az előzápfogak közül az alsó egyes (P1) hiánya a legismertebb, ami a törzsfajlódástani csökevényesedési (rudimentációs) tendencia esetleges áttörését is jelezheti. Az M3-as és a P1-es egyébként is több fajtában csak alig, (kb. feleakkorára) fejlődik ki és egyetlen gyökerük van. A P1-es a szemfog (C) árnyékában, az M3-as pedig hátul és mélyen az állkapocsban, felül lényegében ellenfog nélkül helyeződik. Már ez a tény is szinte fölöslegessé teszi mindkettőt. Ha ezeknek a csökevényesedő fogaknak valamilyen feladatot tulajdonítunk, az nem lehet más, mint legfeljebb az íny védelme. Hiányuk a vadonélő kutyaféléknél is ismert. *Fölös számú fog* a metsző-, és az előzápfog-, valamint a zápfogak esetében tapasztalható. A számfelületi végleges fog öröklődő rendellenességnek számít, bár problémát csak akkor jelent, *ha rendellenesen helyeződik*, és az állatot zavarja a rágásban. Ezeket a fogakat *ajánlatos* minél korábban *kihúzatni*, mivel így megelőzhető a fogsorok rendellenes záródása és várható a fogak szabályosabb eligazodása. A tejfogak visszamaradása nemegyszer, különösen a szem- és metszőfogaknál látszólagos fogfelesleget (fogkettőződést) okozhat. Az ilyen erőteljes tejfogakat a végleges fogak szabálytalan növekedésének megelőzése végett célszerű kihúzatni. A végleges fogazat kialakulásával a legtöbb fajtánál a 6-8 hónapos életkorra számolhatunk. A **6. táblázat** a tej- és a végleges fogazat megjelenésének (a fogváltásnak) az idejét mutatja.

Az örökletesség a foghiányoknál is kimutatható, a recesszív, több génpárhoz kötött öröklésmenet egyértelműen igazolást nyert. A fogrendellenességek öröklődését kutyafajtánként eltérően adják meg, a különbségek főleg az átörökítésért felelős gének száma (egy vagy több génpár, nagyhatású gének, küszöbtulajdonság) tekintetében mutatkoznak. A gyakorlatban ennek nincs nagy jelentősége, mivel a rendellenességek rejtett jelleggel vihetők át az utódokba, a kishatású módosító gének hatása pedig elhanyagolható.

A fog típusa	Tejfogak áttörésének ideje	Végleges fogak váltásának vagy áttörésének ideje
<b>Metszőfogak</b>		
Incisivus 1 (I1)		
Incisivus 2 (I2)	22-25. nap	4-5. hónap
Incisivus 3 (I3)		
<b>Szemfogak</b>		
Caninus (C1)	22-25. nap	5. hónap

A fog típusa	Tejfogak áttörésének ideje	Végleges fogak váltásának vagy áttörésének ideje
<b>Előzáfogak</b>		
Premoláris 1 (P1)	Tejfogként nem létezik	4-5. hónap
Premoláris 2 (P2)		
Premoláris 3 (P3)	4. hét	6. hónap
Premoláris 4 (P4)		
<b>Záfogak</b>		
Moláris 1 (M1)	Tejfogként nem létezik	4-5. hónap
Moláris 2 (M2)	Tejfogként nem létezik	5-6. hónap
Moláris 3 (M3) csak alul!	Tejfogként nem létezik	6-9. hónap

6. táblázat – A kutya tej- és a végleges fogainak megjelenési ideje.

Kutyánál a tejfogak száma 28, a végleges fogaké 42 az alábbi fogképletek szerint:

$$\frac{6I \ 2C \ 6P}{6I \ 2C \ 6P} = 28 \text{ tejfog}$$

$$\frac{6I \ 2C \ 8P \ 4M}{6I \ 2C \ 8P \ 6M} = 42 \text{ maradandó fog}$$

Genetikai nézőpontból is érdekes, hogy az állkapocs és a fogak kialakulását biztosító fogléc önállóan és külön örökletes háttérrel fejlődik. Az állkapocs és a fogak genetikai rendellenességei így eltérő módon és egymástól függetlenül ítélendők meg. A foghiányok kialakulásának megelőzése a mindennapi tenyésztésben nagyon ajánlott, különben nem marad más választásunk, mint a foghiányos egyedek (esetleg családok) állandó kiselejtése. A *foghiányok jelentőségét az FCI fajtastandardokban foglaltak szerint fajtánként eltérően kell elbírálni*. Túlzott engedékenységgel genetikai nézőpontból nemigen ajánlatos. Az alábbi tenyésztői döntések szem előtt tartásával a durva foghiányok kialakulása megelőzhető:

- ▶ Foghiányos tenyészutya csak hiánytalan fogazatú egyeddel párosítsunk.
- ▶ A párosítás biztonságát növeli, ha a fenotípusosan korrekt fogazatú tenyészpár olyan családból származik, ahol az ősnéknél a foghiány ismeretlen.
- ▶ Nagy értéknek tekinthető, ha bármelyik partner utódai kivétel nélkül szabályos fogazatot mutatnak.
- ▶ Amennyiben bármelyik fél ivadékaiban foghiányosság tapasztalható, az adott tenyészpárosításról célszerű lemondani. (A tenyészkan egyébként is leghelyesebb kivonni a tenyésztésből!).

Igazságügyi szempontból lényeges annak ismerete, hogy a különféle megbetegedések és táplálási hiányosságok, – a kutyás hiedelmekkel ellentétben –, nem okoznak foghiányt. A fogak egyes érvonalakban hajlandóságot mutathatnak késői kitörésre. Ritkán látszólagos foghiányt okozhat a fog rejtve maradása a fogínybe vagy a csontozatba ágyazva, erről a röntgen-vizsgálat megbízhatóan tájékoztat. A traumás és időskori fogvesztés, ill. fogkitörés többnyire

a metsző- és a szemfogakat érinti, ritkábban az előzáfogak is kieshetnek, de ezeknél inkább foghúzásra kerül sor. A valamilyen okból kihúzott záfogak helye a sebészi beavatkozás után legfeljebb 4-6 hétig igazolható röntgen vizsgálattal, ezután az állkapocs- és az állcsontban a csontosodás, a regeneráció és az ínseb záródása minden nyomot eltüntet. A foghúzást a későbbi bonyodalmak megelőzése céljából a beavatkozást végző állatorvossal ezért is ajánlatos írásban igazoltatni. (Az FCI szabályai szerint a nemzetközi versenyeken a foghúzásról szóló állatorvosi igazolás nem fogadható el).

### AMELOGENESIS IMPERFECTA

**Ok:** Kutyában az *amelogenesis imperfecta* ismertebb X-hez kötött recesszív öröklődésű fogfejlődési rendellenesség, amely mind a tej-, mind a végleges fogakat érinti. Az amelogenin (amel) génben keletkezett mutációk okozzák. Az amelogeninek egymással szoros rokonságban álló fehérjék, amelyek a fogzománc képződésében és a fogak mineralizációjában extracelluláris matrixként játszanak fontos szerepet, de jelen vannak a fogak cementállományában is. Oktani szempontból a fogzománc rendellenesség heterogén betegségecsoportot képvisel, mivel kutyában, de főleg emberben több génmutáció is okozhatja, ezek autoszomális domináns és recesszív (ENAM, SLC24A4, ACP4), és X-hez kötött (amel) öröklődésűek lehetnek.

**Jellemzők:** Több kutyafajtában is megfigyelték előfordulását. Jellemzője, hogy a fogakon részben vagy teljesen hiányzik a zománcbevonat, emiatt a metszőfogak elvékonyodnak, köztük nagyobb hézagok láthatók, és az egész fogazat, gyakran a csúcsi részeken, sárgás-barnásan elszíneződik. Súlyos fogfejlődési rendellenesség. Ismertebb az olasz agár, az akiták, a szamojéd kutyák és a parson russel terrier fogzománc betegsége. Csak érdekességként említendő meg, hogy az amelogenin gén X és Y kromoszómához kötötten öröklődő és egymástól eltérő allélváltozatokkal rendelkezik, ami alapján az *ivar (nem) molekuláris meghatározására alkalmas kutyában* is. A két eltérő allél az amelX és az amelY, az utóbbi az Y kromoszóma nem rekombinálódó régiójában található és nagymértékben konzerválódott a genomban. A kutya fogzománc betegsége modellként is alkalmas hasonló emberi megbetegedés genetikai tanulmányozására.

**Megelőzés, védekezés:** A hordozók felderítésére DNS-teszt végzése lehetséges, a heterozigóták egymás közötti párosítását mellőzni kell, a hordozó egyedek csak indokolt esetben párosíthatók mentes kutyákkal.

### DENTÁLIS HYPOMINERALISATIO (RAINE SZINDRÓMA, FOGAZAT CSONTOSODÁSI RENDELLENESÉG)

**Ok:** A FAM20C gén pontmutációja okozza, autoszomális recesszív módon öröklődik, a border collie ritka fogbetegsége.

**Jellemzők:** A fogazat ritka és ugyanakkor nagyon súlyos betegsége. A metszőfogak fejletlenek

és rövidek, erősen lekopottak, gyakran gyulladás (pulpitis) tüneteit mutatják, a fogzománcon világos barnás elszíneződés látható. Szövettanilag a fogak kalcium és ásványi anyag berakódása hiányos. Az erőteljes és gyors fogkopás miatt kialakuló pulpagyulladás a fogak eltávolítását vonja maga után. Emberi hasonló megbetegedés a Raine szindróma, amely során az újszülöttekben fejletlen csontozat, koponya és arctorzulás, kisebb fej, szájpadhasadék, düledt szemek, fejletlen orr látható.

**Megelőzés, védekezés:** A border collie kutyáknál a heterozigóták szűrésére DNS-tesztet dolgoztak ki, amely alapján a heterozigóták párosítása és a homozigóta fogbeteg kölykök születése megelőzhető.

### OSTEOGENESIS IMPERFECTA (TÖRÉKENY ÜVEGCSONT BETEGSÉG)

**Ok:** Kutyákban nagyon ritkán előforduló csontbetegség az egyes típusú kollagén hiánya a csontozatban. A csontok rugalmasságát biztosító kollagén hiányában a csontok törékennyé válnak. Beagle és golden retriever kutyáknál a *COL1A2* gén pontmutációja okozza, autoszomális domináns öröklődéssel és nem teljes penetranciával, ilyenkor a heterozigóták változó mértékben betegszenek meg és életben maradhatnak. A tacsóknál a *SERPINH1* gén pontmutációja okozza, amelyre az autoszomális *recesszív* öröklődés a jellemző, a heterozigóták egészségesek és hordozók.

**Jellemzők:** A csontsűrűség nagymértékben lecsökken, az ízületek fájdalmasak, a fogak letérése gyakori. A csontozat egészében is nagyon törékeny, a súlyos bántalom korai letalitással jár, a beteg kölykök már az első néhány héten elpusztulnak. Több fajtánál is előfordulhat, de leggyakoribb a tacsóknál.

**Megelőzés, védekezés:** A homozigóták klinikai és kórboncolásos vizsgálata eredményes, a hordozókban a mutációk vizsgálata DNS-teszttel lehetséges.

### CSÍPŐÍZÜLETI DISZPLÁZIA (CSD, NEMZETKÖZI MEGJELŐLÉSE: HD = HIP DYSPLASIA)

**Ok:** Elterjedtségét és gyakorlati jelentőségét tekintve a legfontosabb mozgásszervi megbetegedés. A bántalom lényege a csípőízületet alkotó csontok (combcsonat feje, csípőízületi mélyedés, szalagok) rendellenes fejlődése és az ebből adódó mozgászavar, sántaság és esetenként ficam kialakulása. A csípőízület a csontos medence és a combcsonat között gömbízület formájában alkot kapcsolatot. A gömbízület jellegéből adódóan sokirányú mozgást és teherviselést tesz lehetővé, közvetetten a gerincoszlopon keresztül kapcsolatot teremt az elülső és a hátulsó végtagok között is, így a mozgás és az előrehaladás legfontosabb ízületévé válik. Fájdalommentes és szabályos mozgás csak akkor lehetséges, ha a csípőízület egészséges.

A diszpláziához vezető csípőízületi elváltozásokat leggyakrabban a különféle csonttorzulások, az ízületet alkotó szövetek elfajulása, a szabálytalan, rendszerint lapos comb-

csonti fej, a túl sekély ízületi mélyedés és a szabálytalan ízületi szél jellemzi. Az elváltozások lehetőségei és kombinálódásai változatos képet mutatnak. Ennek megfelelően alakul a klinikai megnyilvánulás is, a legenyhébb, gyakorlatilag észlelhetetlen esetektől a legsúlyosabb, mozgászavarral és sántasággal járó esetekig minden közbülső változat előfordul. Állomány szinten, a poligénes tulajdonságokra jellemzően, folyamatos és normális eloszlást mutat. A bántalom nem veleszületett jellegű, de mégis *örökletes* háttérrel rendelkezik. A kórkép gyakorlatilag csak a megszületés után, főleg a gyors növekedéssel és a különféle környezeti behatásokra manifesztálódik. Ezért is lehetséges, hogy a súlyossági fok és a tüneti megnyilvánulás ideje eltérhet, abban a környezeti tényezőknek is fontos szerep jut. Jelenlegi álláspont szerint *recesszív génekhez kötött, sokgénés, változó penetranciájú* öröklődésről beszélhetünk. A génhatások változó kifejeződése (epigenetikai hatások) és a környezeti terhelések eltérő hatásai miatt a CSD-t sokszínű, átmenetekkel járó állapotok jellemzik.

**Jellemzők:** A súlyosbodásért leggyakrabban felelőssé tehető *környezeti hatások a gyors növekedés időszakában*, a növendékkorban hatnak. Ilyen környezeti hatások, a túl gyors növekedés és elhízás, a fiatalkori sérülések és szalagszakadások, a túlzott és megerőltető mozgás, erőltetett kutyasportok és használat, de táplálási tényezők is, mint pl. a hiányos, kiegyensúlyozatlan, vagy túltáplálás, a D-vitamin, a kalcium, a foszfor, a fehérje túladagolása vagy hiánya. Érdekes tapasztalat, hogy a fiatalkori ivartalanítás (a szexuálissteroid hormonok kiesése) is elősegíti a csípőízületi diszplázia kialakulását. A diszplázia bármely kutyafajtában előfordulhat, nemzetközi adatok szerint több mint 100 fajtában ismeretes.



15. kép – Csípőízületi diszplázia (CSD) röntgen képe kutyában  
(balra súlyos diszplázias, jobbra egészséges csípőízület)

Leggyakoribb mégis juhászkutyáknál, közepes és nagyobb testű fajtáknál (német juhászkutya, retrieverek, rottweiler, mastiff, spánielek, a magyar fajták is érintettek), de kistestűeknél is (pl. mopsznál) megjelenhet. A diszplázia 16-18 hónapos életkorig rendszerint kialakul, de már ennél előbb is gyakran megállapítható. A diszpláziás csípőízület zavart fejlődési folyamat végkifejlete (15. kép), a kölykök ugyanis normális ízületekkel születnek, s a rendellenességük csak később alakul ki. Legkorábban 8-10 hetes korban mutatható ki, de valójában a deformálódások és a röntgen vizsgálattal is megbízhatóan látható eltérések csak az intenzív növekedés időszakában, az 5-10 hónapos korban keletkeznek. Ezután az ízületek viszonylagosan stabilizálódnak, bár további és újabb elváltozások (súlyosbodás és javulás) ezután is lehetségesek. A betegség korai diagnózisa már csak ezért is nehézségekbe ütközik. Nem könnyű előre jelezni, hogy a fiatalkori ízületek a későbbiekben hogyan változnak. A tapintásos vizsgálatnak és a mozgás megfigyelésének csak kiegészítő diagnosztikai jelentősége van, a tényleges helyzet megállapításához a röntgenvizsgálat elengedhetetlen. Az FCI ajánlása szerint általában elfogadott, hogy az egy éves kor előtti vizsgálat nem tekinthető véglegesnek. A megbízható diagnózishoz egyes fajtáknál (pl. berni pásztorkutyánál) a 14-15 hónapos életkort is ajánlatos megvárni. A röntgen vizsgálat altatott állapotban, legalább két pozícióban, teljesen nyújtott és hajlított végtagállásban történik. A kiértékelés és az egyes fokozatok elkülönítése országonként eltérő lehet, általában mentes (A), átmeneti (B), enyhe (C), közepes (D), súlyos (E) és nagyon súlyos (műtendő) formákat, (lehetőséges, hogy más megnevezéssel) különítenek el, a fokozatok betűkkel és számokkal is helyettesíthetők. Nem hangsúlyozható eléggé, hogy a csípőízületi diszplázia *öröklődéskórtani jelentősége rendkívül nagy és súlyos hibának számít*. A gyakorlatban a fiatalkori adásvételek gyakori, és később megnyilvánuló rejtett hibája. A teljesítményben és a harmonikus mozgásban komoly következményekkel jár, mivel alapvető élettani működést, a szabályos mozgást érinti. A munkakutyák és a sportkutyák használhatóságát végérvényesen érintheti. Kivételesen a betegség lehet teljesen szerzett jellegű is, ami csak komoly környezeti terhelések, traumák hatására alakulhat ki. A szerzett jelleg óvatosan ítélandó meg, hiszen az örökletes háttér, tehát a *sokgénés hajlam* hiánya csak nehezen igazolható. Az állat élete során *szerzett diszpláziáról* csak akkor beszélhetünk, ha az örökletességet (a hajlamot) egyértelműen kizárjuk.

A csípőízületi ficam röntgenvizsgálattal jól diagnosztizálható és enyhébb-súlyosabb esetei sebészi úton korrigálhatók. Enyhébb esetei átmenetileg gyógyszeresen is befolyásolhatók.

**Megelőzés, védekezés:** A genetikai terheltség elleni védekezéshez elengedhetetlen a poligén öröklésmenet ismerete. A terhelt egyedek nem tarthatók tenyésztésben, de az olyan tünetileg egészségesnek látszó állatok sem, amelyeknek utódai között diszpláziás kutyák, különösen nagyobb számban, találhatók. A szelekció drasztikus, kutyacsaládokat, sőt kisebb populációkat érinthet. A különféle CSD-mentesítési programok számos országban így pl. Svájcban, Németországban és Svédországban eredményre vezettek. Általában már 5-8 éves szigorú mentesítési programoknak is jól lemérhető hatása van a populáció egészére, a 40-50%-os terheltség akár 10-20%-ra is csökkenthető. A CSD mentesítések tömeges méretű szelekcióra épülnek, és rendszerint akkor járnak látványos eredménnyel, ha az állomány kezdeti terheltsége magas. A kezdeti csökkenés azért is szembeszökő, mivel először a klinikai esetek kiszűrésére kerül sor, s csak

ezután a terheltséget hordozókéra. A gének nagyobb arányát hordozó állatok felderítése már időigényes és csak jelentős számú ivadék vizsgálatára alapozható. Alacsony terheltségénél (pl. korábban már előszelektált állományban) ezért sem igen biztató a genetikai szűrőmunka megkezdése; az előrehaladás nagy valószínűséggel lassú és munkaigényes lesz. A mentesítési munkák nehézségeihez csak tanulságként érdemes megemlíteni a Németországban működő Német Juhászcutya Világszövetség (WUSV) statisztikai adatait. Az állatorvosi klinikák bevonásával készült adatokból kiderül, hogy az egészséges szülőpároktól világra jött kölykök közül minden hetedik csípőízületi diszpláziával terhelt.

A kutyák csípőízületi diszpláziájának molekuláris genetikai alapjait intenzíven kutatják. Hátterében számos *genetikai markert* (mikroszatellitákat, géneket, génmutációkat, SNP-eket, QTL-eket) mutattak ki. A probléma gyökere abban rejtőzik, hogy a mutáns géneket az egészséges állatok is hordozhatják, ezek összegezett hatása eredményezi a betegség iránti nagyobb hajlamot (diszpozíciót), ami még önmagában nem feltétlen jelent megbetegedést. A diszplázia kialakulásához hajlamosító környezeti és epigenetikai tényezők is szükségesek. A hajlam hátterében lévő lehetséges gének vizsgálata alapján DNS-tesztet is kidolgoztak. A labrador retriever fajtában a hajlam mértékét és a megbetegedés valószínűségét hat genetikai markerre alapozott DNS profillal jellemzik (Dysgen<sup>®</sup>, IDEXX Laboratories, UK). A teszt alapján a hajlam lehet minimális (3%), alacsony (16%), mérsékelt (45%) és nagy ( $\geq 76\%$ ). Más laboratóriumokban nagy hatású csípőízületi lazaságot és fejlettséget meghatározó genetikai markereket is (FBN2, hiplaxity1,2) ajánlanak előszelekcióra (VHLGenetics<sup>®</sup>). Az eddigi vizsgálatok a genetikai markerekre végzett szelekció (MAS) hatékonyságát nem erősítik meg. Úgy tűnik, a csípőízületi diszplázia elleni hatékony védekezés csak teljes genom analízissel (szekvenálással) és számos allél kiértékelésével lehetséges (*genomiális tenyészték és szelekció*).

A csípőízületi diszpláziánál érdemes megemlíteni a combcsont fejének egy másik rendellenességét, a porc- és csontelhalásokkal járó *Legg-Calve-Perthes betegséget*, amely a diszpláziához hasonló tünetekkel jár ugyan, de attól az elváltozások jellegében és genetikai hátterében is különbözik. A combcsont fejének elhalásos elváltozása fiatal kutyáknál, gyakrabban kistestű fajtákban állapítható meg. Jellemző a hátulsó végtagok hirtelen fellépő bénulása, majd a mozgás növekedéssel egyidejű fokozatos javulása. A combcsont fejének elhalásos területei részben gyógyulnak, a teljes gyógyulás és az eredeti helyzet visszaállása azonban sohasem következik be. Enyhe sántaság, sőt fájdalomérzet továbbra is megfigyelhető, a combcsont feje pedig már sohasem illeszkedik finoman és simulékonyan az ízületi mélyedésbe. Bizonyos vérvonalakban és fajtákban (toy uszkar, west highland white és yorkshire terrier) a nagyobb arányú előfordulás a genetikai hajlam fontosságára hívja fel a figyelmet. Öröklődése nagy valószínűséggel *sokgénés jellegű*, küszöbértékhez kötött manifesztációval. A betegség a felkarcsont fején is kialakulhat, a közvetlen ok feltételezhetően a csontfejeket ellátó verőerek örökletes korai elzáródásában keresendő.

## KÖNYÖKÍZÜLETI DISZPLÁZIA (A BETEGSÉG NEMZETKÖZI MEGJELÖLÉSEI A VÁLTOZATOK LATIN NEVEINEK RÖVIDÍTÉSEI ALAPJÁN: UAP, FCP, OCD)

**Ok:** A könyökízület fejlődési zavarai különféle leírásokban, esetenként más és más megjelöléssel, már több évtizede ismertek. A sántasággal és bénulásos tünetekkel járó csontfejlődési zavar számos fajtában előfordul, leggyakrabban német juhászkutya, rottweiler, berni pásztorkutya, újfundlandi, labrador és dog fajtákban, a hímivarú egyedekben gyakrabban tapasztalható. A könyökízületi és az ezt alkotó csontok megbetegedése hasonló jellegű a csípőízületi diszpláziához. A sokgénés genetikai háttér és az örökletes hajlama mellett kialakulásában a környezeti tényezők is fontos szerepet játszanak. A külső hatások közül a gyors növekedés, a viszonylag nagy testtömeg, az éretlen és növekedésben lévő csont- és porcanyag közötti diszharmonia, továbbá az ehhez társuló megerőltető fizikai igénybevétel és a kalcium túletetés kiemelkedő jelentőséggel bír.

**Jellemzők:** A könyökízületet alkotó három csöves csont (a felkar- és az alkarcsontok) végein különféle lefutású növekedési zónákban mind szélességében, mind hosszúságában eltérő ütemű a növekedés, emiatt az ízületen belüli felületen egyenetlenségek, túlnyúlások alakulnak ki. A 4-5 hónapos kutyaéknél a csontok növekedése lelassul, kivéve a singcsontot és a hozzátartozó könyökudort. A singcsont tovább növekedése az ízületi felületen egyenlőtleneséget, lépcsőfokszerű kiemelkedést okoz. A megváltozott húzó- és nyomóerők hatására így az ízület egyes területei túlterhelődnek, repedések, porcleválások keletkeznek, majd elfajulásos jelenségek, folyadékförlalmozódás, túlburjánzások, túlkapások is föllépnek. Szerencsére a 4-6 hónapos kori eltérő ütemű csontnövekedés a 6-8. hónapban ismét kiegyenlítődik és a szabályos ízületi állapot helyreáll. A könyökízületi diszplázia kialakulásában, a kritikus időszakban (a 4-8 hónapos korban) érvényesülő *hajlamosító tényezők*nek (pl. megerőltető ugrálás és lépcsőzés) nagy szerep jut.

A könyökízület rendellenessége sántaságot és súlyosabb esetekben bénulásos tüneteket von maga után. Az állatok mozgása a fájdalomérzet miatt erősen korlátozott, az érintett végtag megterhelési zavara jól látható, a könyökízület gyakran megnagyobbodott és tapintásra fájdalmas. Rendszerint mindkét elülső végtag érintett, az ízületek tapintásos vizsgálata és a mozgás megítélése nem minden esetben ad kellő támpontot. A fájdalomérzet esetenként hiányzik, az ízület korlátozott mozgása, hajlítása és nyújtása csak előrehaladott és súlyos esetekben látható, a járás elaprózott és sántikáló lehet. A könyökízületek láthatóan a mellkastól kifelé fordulnak és a mellső végtagállás is szabálytalan, a lábvégek kifelé állnak. A változatos és néha feltűnő klinikai tünetek ellenére a könyökízületi diszplázia egyértelműen csak röntgen vizsgálattal diagnosztizálható. Az ízületi rendellenesség műtéti úton gyógykezelhető. A levált és elhalt ízületi részek, porcok eltávolítására a 8-14 hónapos életkor a legalkalmasabb. A műtét nem minden esetben sikeres, előfordulhat, hogy az eutanázia elkerülhetetlen.

**Megelőzés, védekezés:** A könyökízületi rendellenesség *tenyésztéshigiéniai szempontból jelentős*, ezért a csípőízületi diszpláziához hasonlóan kezelendő. Célszerű a diszplázia szűrésekkel egyidejűleg ebben az irányban is elkészíttetni a röntgenfelvételeket. Valódi előrelépés csak akkor várható, ha a beteg állatokat genetikailag terheltek tekintjük és a tenyésztéstől távol tartjuk. Nyilvánvaló, hogy azon szülőpárok további tenyésztése is aggályos, ahol már az első utódgenerációban több esetben is előfordult a bántalom.

### A TÉRDÍZÜLET EGYES RENDELLENESSÉGEI (TÉRDKALÁCSFICAM, KERESZTEZŐDŐ SZALAG SZAKADÁS)

A *térdkalács ficama* és az ebből adódó sántaság kistestű kutyáknál ismert, a legtöbbször törpe és toy uszkár fajtákban figyelték meg. A rendellenesség általában 4-6 hónapos kortól alakul ki, de lényegében bármely életkorban megfigyelhető. A betegség lényege abban áll, hogy a térdkalács a combcsont alsó végén lévő, sokszor nem eléggé mély vájatokból oldalirányba kicsúszik. A kitérés mindkét irányba, de gyakrabban befelé történik, így beszélhetünk külső és belső térdkalács-ficamról. Az oldalirányú kitérést egyrészt a térdkalács fejletlensége és elégtelen illeszkedése a sekély vájatokban, másrészt a rögzítő szalagok megnyúlása, lazasága, vagy akár szakadása okozhatja. A térdkalács rendellenes helyeződése időben is változó, enyhébb és súlyosabb mozgászavarokat okoz, sokszor alig észrevehető vagy igen súlyos sántasággal jár. Az egyik hátsó láb érintettségekor az állat három lábon ugrál, mindkét térdkalács ficamakor a mozgás erősen korlátozott, akár teljes mozgásképtelenség is előállhat. Jellemző lehet az állat guggoló testtartása. Egyes esetei műtéti úton jól korrigálhatók. A rendellenesség sok génhez kötött, küszöbértéknél manifesztálódó öröklésmentet mutat.

A térdízület elülső és hátsó *kereszteződő szalagainak szakadása* nagyobb testű fajtákban, nagy erőbehatásokra következhet be. A szalagok a térdízület csontjait tartják össze és az ízületnek viszonylag szabad mozgást biztosítanak. Az egyik vagy mindkét szalag részleges és teljes szakadása is lehetséges. Kialakulásához sokszor elégséges egy rossz lépés, ugrás vagy a hátsó végtag beszorulása. Az állat ilyenkor igyekszik a lábát a résből kirángatni, ami könnyen a szalagok szakadásához vezet. A szakadás erős fájdalommal és sántasággal jár. A vizsgálatkor a térdízületben rendellenes elmozdulás tapasztalható és feltűnő, hogy a térdízületi csontfelületek egymás fölött fiókszerűen elcsúsztathatók. Gyógykezelésként az azonnali műtét, a szalagok összevarrása vagy pótlása jöhet szóba. A gyógyulás hosszadalmas és az állat 4-6 hetes kímélését igényli. Ha a műtét elmarad, viszonylagos gyógyulás is beállhat, a sántaság mérséklődik, vagy alig észrevehetővé válik. A későbbiekben azonban az ízületben olyan elfajulásos jelenségek léphetnek föl, ami végül is a mozgás erős korlátozottságát és fájdalmasságát vonja maga után. A műtét ekkor már nem végezhető el eredményesen, az állat véglegesen sánta marad. A kereszteződő szalagok időskori és *szerezett* sérülése valószínűen nem örökletes háttérű bántalom. A fiatal korban, 2-4 éves állatoknál kialakuló sérüléseknél viszont, mivel a szalagoknak nagyobb terheléseket is ki kell bírniuk, a szövetek veleszületett lazaságát tételezhetjük fel. A bántalom iránti *hajlam sokgényes* alapokon nyugszik. Az örökletes háttérre különösen azon esetekben gondolhatunk, amikor *egy-egy családban vagy vonalenyészetben*, több esetben is, újra és újra vagy akár halmozottan észleljük a rendellenességet, nem ritkán más mozgásszervi bántalmak kíséretében. Az egyes esetektől, amelyek nagy valószínűséggel csak véletlen baleset következményei, el kell tekintenünk, emiatt teljesen fölösleges tenyészállatokat, vagy akár leszármazottakat és kutyacsaládokat selejtezni. Az *örökletes hajlam* alapos gyanújakor vagy igazolt fennállásakor viszont olyan tenyészállatokat kell a tenyészetbe hozni, ahol a betegség teljesen ismeretlen. Hangsúlyozandó, mint más mozgásszervi bántalmaknál is, hogy a megbetegedés kialakulásában nagy szerep jut a különféle környezeti hatásoknak és hajlamosító tényezőknek. A fiatal, elhízott, laza és túl gyorsan növekvő kutyák sokkal inkább hajlamosak a szalagszakadásra, mint a karcsú, lassabban fejlődő, koruknak megfelelő kondícióban lévők.

**CRANIOMANDIBULARIS OSTEOPATHIA (CMO)**

**Ok:** Az arckoponya súlyos csontosodási zavarát az *SLC37A2* gén autoszomális domináns mutációja okozza, nem teljes, nagyon változó penetranciával öröklődik. A genetikai bántalom lényege az arckoponyai és az állkapocs csontok szimmetrikus csontképződési zavara, és nem daganatos jellegű csontburjánzása. A géntermék egy olyan szállító fehérje, amely a csontképződésben, a sejten belüli homeosztázis fenntartásában játszik központi szerepet. Mutációja a csontsejtek (osteoklasztok) elégtelen glükózellátásával megzavarja a csontképződést és csontburjánzáshoz (hyperostosishoz) vezet.

**Jellemzők:** A betegség a csontfejlődés időszakában, általában 4-10 hónapos életkorban jelentkezik. Az arckoponyai csontok és az állkapocs túltengése, duzzanata, esetenként fájdalomossága a legtöbb esetben megállapítható. Az állkapocsízület mozgása korlátozott, ami az állatot a táplálék felvételében is akadályozhatja. Súlyosabb esetekben a száj közel kb. csak felére vagy harmadára nyitható. Feltűnő, hogy a csöves csontok ritkán érintettek. Klinikailag az állat lesóványodása és az időszakonként visszatérő lázas állapota jellemző. A tünetek súlyosságában *változó penetrancia* figyelhető meg. A gyakorlatban ez azt jelenti, hogy a klinikailag megnyilvánuló eseteknél nagy eltéréseket tapasztalhatunk, enyhe, szinte felismerhetetlen kórformáktól a legsúlyosabbakig minden változat előfordulhat. A *betegség tünetei gyógyszeres kezeléssel* (gyulladáscsökkentők, kortikoszteroidok adásával) *mérsékelhetők* és a csontosodási folyamatok befejeztével viszonylagos gyógyulás is beállhat. A gyógyulás nem jelent mentességet.

Több fajta érintettségéről beszámoltak, leggyakrabban terrier (skót, west highland white és cairn terrier), ritkábban boxer, labrador retriever, német dog, dobermann, angol bulldog és ír szetter fajtákban állapították meg.

**Megelőzés, védekezés:** A betegséget a legtöbb országban súlyos hibának minősítik (16. kép). Domináns öröklődéséből adódóan, klinikai módszerekkel (pl. röntgenvizsgálattal) is jól megállapítható, a laborlelet általában negatív. A heterozigótáknál a változó penetrancia miatt azonban nem mindig egyértelmű a megbetegedés. A heterozigóta hordozók csak az esetek kb. 10%-ában mutatják a klinikai tüneteket, viszont a mutációt utódaik 50%-ára átviszik, ezért a genotípus tisztázásához, és a hordozó egyedek kiszűréséhez DNS-teszt végzendő. Általában a homozigóták 80-90%-a beteg klinikailag, de az is előfordulhat, hogy a homozigóták viszonylag tünetmentesek, viszont utódaik 100%-ára adják tovább a mutáns gént. A felmérések szerint a géngyakoriság a west highland terrier fajtában a legmagasabb, mintegy 30-40%-os.



16. kép – CMO-ban szenvedett west highland white terrier koponyája  
(Forrás: Szőke Zsuzsanna aranykoszorús west highland white terrier tenyésző ajándéka, O'LaLa Kennel)

### VAN DEN ENDE-GUPTA SZINDRÓMA (VDEGS).

A csontbetegség a fejen és főleg a végtagokon jár elváltozásokkal. A drótszőrű foxterrierben diagnosztizálták, az állcsont fejletlensége és lerövidülése, a kisebb orr, orrsővényferdüléssel és vékony, nyurga végtagok jellemzik. (Emberben is ismert.) A rövidebb állcsont (brachygnathia superior) miatt alul előreharapás, relatív állkapocs túlnyúlás mutatkozik. A szemek kisebbek, a combcsontok befelé hajlanak és a térdízületben ficam alakul ki.

**Ok:** A SCARF2 génben deléción miatt frameshift mutáció keletkezik, ami csonka fehérje termelődését eredményezi. Autoszomális recesszív módon öröklődik, a hordozók DNS-teszttel vizsgálhatók.

### TÖRPENÖVÉS (ARÁNYOS ÉS ARÁNYTALAN)

A csontfejlődés sajátos és tünetileg is jól megmutató genetikai rendellenessége a növekedés elmaradása vagy szabálytalansága, ami végül is törpeségben jut kifejezésre. A törpenövésnek két, egymástól genetikailag is eltérő formája különítendő el. Ezek

1. – a szabályos (arányos testalkatú) törpeség (nanoszómia) és
2. – a szabálytalan (aránytalan testalkatú) törpenövés. Mindkettő jól ismert egyes kutyafajtáinknál.

**Szabályos (arányos) törpenövés.** A szabályos törpeséget autoszomális recesszív génmutáció okozza, a mutáció kimutatására DNS-tesztet is kidolgoztak. A kutya kilences autoszomáján (CFA9) lévő LHX3-gén (transzkripció faktor) többféle (az egyik intron lerövidüléssel járó deléciós, a másik ACA trinukleotid beépüléssel) autoszomális recesszív mutációja is előidézheti, hatására sérül az összejték osztódása és differenciálódása. A homozigóta állatoknál növekedési hormon gyakorlatilag nem termelődik és a kutyák egyértelműen törpék maradnak, a heterozigóta kutyák hormontermelése és növekedése viszont közbülső jelleget mutat. A terheltég génjét rejtetten hordozó állatok így életképesek és legfeljebb csak testtömegükben maradnak el a fajtaátlagtól. A homozigóta kiskutyák a megszületés után 4-8 hetes korukig még teljesen szabályos nagyságúak és méretűek, majd egyre nyilvánvalóbbá válik lemaradásuk a növekedésben. Testalkatuk teljesen arányos és szabályos marad, a kölyökszörzet jellegét (eltekintve a kisebb-nagyobb mérvű szőrvesztéstől) mindvégig megőrzik. A bőr szürkésbarna elszíneződést mutat és a rajta lévő gyapjas szőr a kölyökszerű megjelenést csak hangsúlyozza. A beteg egyedeket bőrbetegségek, alulfejlett vesék, krónikus vese-elégtelenség, rejtettheréjűség és fejletlen petefészkek, valamint pajzsmirigy alulműködés jellemzi. A növekedés időben változóan végül is teljesen leáll. Az állat étvágytalanná válik, erősen lesoványodik és gyógykezelés nélkül rövidesen, 3-5 hónapos életkorban elpusztul. A növekedés elmaradása a növekedési (szomatotrop) hormon termelődésének erőteljes csökkenéséből (heterozigótáknál) vagy teljes elmaradásából (homozigótáknál) adódik. A vérben *alacsony növekedési hormonszint* mérhető. A szabályos törpe kiskutyák általában rövid életűek, hormonális alapú gyógykezeléssel is csak legfeljebb 4-5 évig élnek. Ilyen valódi és arányos törpenövés fordul elő a német juhászkutya, a cseh és a saarloos farkaskutyánál, a karéliei medvekutyanál és a chihuahua fajtákban (17. kép). (További részletek az endokrin rendellenességek fejezetben is).

Egyes fajtáknál a növekedési hormon termelődésétől függően eltérő testméretek jelenhetnek meg és szinte csak ezen kritérium alapján újabb fajtaváltozatokat különítenek el. Ilyen eltérő testtömegű fajtaváltozatokat láthatunk pl. az uszkár, a schnauzer és a német spitz fajtacsoporthoz, de nagyságbeli szóródást mutat a rottweiler és a chihuahua fajta is. Az érintett fajták törpe (uszkár, schnauzer és német spitz) és mini változatai (toy uszkár, miniatűr bull terrier), és a törpenövésű fajták (pl. yorkshire terrier) gyakorlatilag arányos törpenövésűként foghatók fel. A közép és óriás fajtáknál a növekedési hormon termelődése elégséges. Ezeknél figyelhető meg pl. az a jelenség, hogy a közepes testnagyságú (valószínűleg heterozigóta) egyedek párosításakor hol törpe, hol a fajta méretét meghaladó nagyobb változatok is megjelennek az alomban. Ilyenkor a szülőállatok heterozigótaságát vagy a méretekre vonatkozó fajtajelleg elégtelen genetikai stabilitását feltételezhetjük és nagy valószínűséggel a kiugró utódok átminősítésére vagy a fajtacsoporthoz történő kizárására kerül sor. A jó vitalitású, arányos törpenövésű és kis testméretű fajtákban az IGF1 (insulin-like growth factor) allélikus polimorfizmusát igazolták. Ez a nagyhatású (és még több kishatású módosító gén) határozza meg alapvetően a kutya fajták testméretét.



17. kép – Arányos törpenövés az egyébként is törpenövésű, kistestű chihuahua fajtában (elől szabályos fejlettségű szülők és hátul felnőtt törpe egyed, saját eset).

**Szabálytalan (aránytalan) törpenövés (*achondroplasia*, *chondrodysplasia*, *osteochondrodysplasia*).** A szabálytalan törpenövésre az arányos és megfelelő nagyságú fej és törzs mellett az aránytalan, megrövidült és görbe végtagok jellemzőek. Az aránytalanság tehát a törzs és a lábak között áll fenn. A végtagok lerövidülése a csöves csontok, porcokorongók által szabályozott hosszanti növekedésének az idő előtti leállításából (korai elcsontosodásából) adódik. A rendellenesség nem feltétlen tekinthető betegségnek, mivel az ilyen állatok életképesek és jól szaporodnak. Öröklődése nem teljesen tisztázott, a megfigyelések és a különféle genetikai vizsgálatok arra utalnak, hogy a végtagok lerövidülését *sok recesszív gén*, valamint *nagyobb hatású*, domináns jellegű gének okozzák. A csontozat kifejlődéséért kutyában mintegy 200 génműködés (fontosabbak a fibroblaszt növekedési faktorok, a receptorok, a caveolin stb.) fontos szerepét állapították meg. A kondrodiszpláziás aránytalan törpeség hátterében több, életképességében nem érintett kutyafajtában (tacskók, basset hound) egy DNS-be beépült *retrogén* központi szerepét erősítették meg. A retrogének eredetileg DNS átírásból eredő RNS gének, amelyek reverse transzkripcióval ismét DNS-sé alakulnak vissza. A kutyák kondrodiszpláziás törpeségénél egy FGF4 (fibroblast growth factor retrogene) nem kívánatos expresszióját feltételezik, amelynek következtében a hosszú csöves csontok epifizeális növekedési zónájában korai kalcifikáció és hosszbeli növekedés-leállítás következik be. Hosszú és rövidlábú fajták keresztezési kísérletei azt látszanak igazolni, hogy minél rövidebb a keresztezett állatok lába, annál inkább érvényre jut a dominancia. Hosszúlábú fajták keresztezésével, nagy valószínűséggel nem születnek rövidlábú kutyák, viszont rövidlábúak keresztezésével, – amellet, hogy a rövidlábúság az utódoknál nagy valószínűséggel reprodukálható –, esetenként még hosszúlábú egyedek is világra jöhetnek. A láb hosszúságot tehát több gén határozza meg, de a rövid lábért felelős gének domináns (szemidomináns) jelleget mutatnak és nagyobb hatásuk inkább érvényre jut a hosszú lábat biztosító génekkel szemben. A rövid lábat okozó nagyhatású gének populáción belül stabilizálódhatnak és akár egy-egy fajta jellemző tulajdonságaivá válhatnak. Ennek tipikus példája a tacskó, az angol bulldog és a basset hound, ahol a lerövidült lábak jellemzőek és a fajtajelleg elengedhetetlen kellékei. Adott fajtán belül a gének véletlenszerű halmozódása miatt a rövidlábúság rendelle-

nességként is fölléphet, a jelenséget a cocker spánielnél, a labradornál és az uszkárnál többször is megfigyelték. A végtagok lerövidülésének más örökletes háttérű formái is ismertek, ezeknél is aránytalan törpeség alakul ki. A karéliei medvekutyában és a norvég sarki kutyában (elkhound) egy olyan AR öröklődésű kollagén mutáció okoz aránytalan törpenövést, amely súlyos következményekkel (porc- és csontnövekedési, és összetett anyagcserezavarral) jár. A kondrodiszpláziás genetikai rendellenesség egyes génmutációit (*chondrodysplasia*, CD, collagen-binding integrin alpha subunit10, CD-ITGA, COL11A2) azonosították és kimutatására DNS-tesztet is kidolgoztak. A 11-es típusú kollagén mutációja enyhe fenotípus-változást (végtag-lerövidülést) eredményez.

Az alaskai malamut fajtában a *törpenövéses vérszegénységet* figyelték meg. A betegség láblerövidülést okozó csontosodási zavar és vérsajtoldódásos vérszegénység együttes előfordulásával jár. A végtagok rövidebbek, a lábtőízületben az angolkórra emlékeztetően megvastagodnak és a mellső végtagok befelé hajlanak. A vérkép vizsgálatával a legkülönbözőbb vörösvérsejt rendellenességek állapíthatók meg, a fehérvérsejtek normálisak. A betegséget recesszív gén felelős, érdekessége, hogy a heterozigóta (tehát a rejtetten hordozó, egészségesnek látszó) egyedek a vér alapos vizsgálatával kiszűrhetők.

Az angol bulldog és bull terrier fajtában leírt *csontdiszpláziás áltörpeség* jellemzője, hogy a végtagok rövidege a megszületéskor még egyáltalán nem látszik. A betegség 2-3 hetes életkorra válik nyilvánvalóvá, a kölykök mindjobban visszamaradnak fejlődésükben, nem tudnak felállni és járni. A hosszú csövescsontok lerövidülnek, megvastagodnak, elgörbülnek és az ízületekben aránytalan megvastagodást mutatnak. A hasukon fekvő kölykök mellkasa eltorzul, ellaposodik, emiatt légzési nehézségek jelentkeznek. Később ízületgyulladás alakul ki, a kölykök életképesség hiányában és másodlagos fertőzések következtében elhullnak, sokszor pedig már ez előtt elaltatásukra kerül sor. Egyes kölykök túlélhetik a korai általános csontdiszpláziát és a csontosodási zavart, de növekedésük a későbbiekben lelassul, az állatok elsatnyulnak és rajtuk a szabálytalan törpeség jelei láthatók. A betegség recesszív öröklésmenetét feltételezik, mivel családi jellegű halmozódását figyelték meg.

A miniatűr uszkárban is azonosítottak *osteochondrodysplasiás* AR módon öröklődő gént, amelyre DNS-tesztet is kidolgoztak. Az aránytalan és csenevész uszkár törzse lerövidül, egészében is gyengén fejlett, végtagjai rövidek és görbék, ízületei aránytalanul nagyok, hátulsó végtagjai szinte a mellkason libegnek.

### FATTYÚKÖRÖM (FARKASKÖRÖM), SZÁMFÖLÖTTI LÁBUJJAK (POLYDACTYLIA)

A hátulsó végtagokon a legtöbb fajtánál négy, a mellső végtagokon öt lábujj található. A hátulsó végtagokon néhány fajtánál (pl. uszkár, rottweiler), de főleg a juhászkutyáknál (német juhászkutya, berni pásztorkutya) esetenként fölös számú, csökevényes, vagy akár fejlett lábujjak jelenhetnek meg. Ezeket a megszületéskor a későbbi sérülések megelőzése végett eltávolítják (uszkárnál a mellső végtag ötödik lábujjait is leveszik). Vannak fajták, ahol a hátulsó végtagokon egyenesen két-két fattyúlábujj is található (polidaktilia), ilyen pl. a francia briard és a bernáthegyi fajta. A briard-nál, a pireneusi hegyi- és a beauceron juhászkutya fajtánál a

fölös számú lábujjak kettős farkasköröm formájában a fajta jellegéhez tartoznak, azokat nem szabad eltávolítani. A lábujjfölösleg domináns jelleggel, de változó penetranciával öröklődik. Emiatt előfordulhat, hogy az utódok egy részénél, ahol egyébként elvárható lenne a plusz-lábujjak megléte, azok éppen hiányoznak. A polidaktilia még azon fajtákban *sem minősül jelentős hibának*, ahol hiányuk jellemző és gyakorlatilag sohasem figyelhető meg.

### A gerincoszlop és a csigolyák genetikai rendellenességei

Jó néhány csigolya-rendellenesség ismert, ezek egy részénél a genetikai hajlam, a sokgénés örökletes háttér, a gyakorlati megfigyelések és a keresztezési kísérletek alapján, igazoltak látszik. Ilyen rendellenességek pl. a nyaki csigolyák torzulása, a gerincoszlop lerövidülése, a csigolyaközi porckorong előesése és kicsúsása (porckorongsérv), a csigolyák csontosodási zavara és összenövése, továbbá a gerincoszlop végének, a faroknak a különféle rendellenességei (hiánya, megtörése, lerövidülése és csomóssága).

**Wobbler szindróma (cervicalis spondilomyelopathia):** A *nyaki csigolyák torzulása* a gerincvelő nyomását és következményesen a mozgás zavarát, imbolygó járást, súlyosabb esetben mozgásképtelenséget (ataxiát) okoz. Megbénulhat a hátulsó vagy mind a négy végtag. A mozgászavar már a megszületéskor látható, de kialakulhat fokozatosan, néhány hónapos életkorra is.

A **gerincoszlop lerövidülése** púpos megjelenést nyújt az állatnak, a vállak magasan helyeződnek, a hát a farok irányába erősen megtörik, a törzs hajlott, a farok rövid és rendszerint dugóhúzószerűen csavarodott. A kutya nyújtott mellső végtagokkal a páviánhoz hasonlóan a hátulsó felén üldögél, ezért is nevezik egyes helyeken találóan "pávián kutyának". A rövid gerincoszlopú kutyák rövid ideig élnek, legtöbbjük korán elpusztul. A bántalom valószínűleg rejtetten öröklődik.

**Porckorongsérv (discus-hernia, chondroid metaplasia):** Bármely kutyafajtánál, de leggyakrabban a kondrodiszpláziás jelleget mutató tacskóknál tapasztalható. Mivel a kondrodiszpláziás jelleg a tacskókban a legerősebb, ezért a megbetegedést „tacskóbénulás”-ként is említik. A csigolyaközi porckorong ágyéktájéki kicsúsása és sérve a hátulsó testfél gyengeségével, súlyosabb esetekben bénulásával jár. A betegség inkább csak műtéti úton gyógykezelhető. Számos irodalmi adat a hát és az ágyék hibás, laza szalag- és izomrendszeri felépítésére vezet vissza a bántalmat, amely sokgénés öröklődésére és hajlam fennállására utal. A fajtán és a vérvonalon belüli halmozottabb jelentkezés alapján a genetikai hajlam egyértelműen feltételezhető. Öröklődésére vonatkozóan teljes genom szekvenálásos és asszociációs vizsgálatokat végeztek, amely során megerősítették *poligénes – multifaktoriális* kórereditét. A kondrodiszpláziás (aránytalan törpeség) jelleggel számos génműködést hoztak szoros kapcsolatba, és ezek közül több gén (génmutáció) jelentőségét is megerősítették a porckorongsérv kialakulásában is. Tacskó kutyákban a CFA8-as és a CFA12-es kromoszómán azonosítottak több kondrodiszpláziás genetikai markert, ezek közül a 12-es kromoszómán lévő, az intervertebrális korong korai degenerációját és elmeszesedését okozó génműködést és a 18-as kromoszómán lévő, fibroblaszt növekedési faktor retrogénét (fibroblast growth factor

4, FGF retrogene), továbbá az intervertebrális porcszövetben, a kondrociták elfajulását befolyásoló caveolin-1-es gént találták leginkább lényegesnek a tacsokbénulási hajlam kialakulásában. A poligénes jellegéből adódóan a „tacsokbénulásban” a környezeti tényezőknek, így a gerincoszlopot érő fizikai megterheléseknek is nagy szerep jut.

**Exostosis, ankylosis:** A csigolyákon keletkező csontkinövések és összenövések egy bizonyos idő után az egyes csigolyaszakaszok merevségét eredményezik. A rendellenességet több fajtánál is (airedale terrier, cocker spániel, német juhászkutya, boxer) megfigyelték. A vonalakon és tenyészteken belüli halmozódás alapján a genetikai hajlam feltételezhető.

**Farok rendellenességek:** Közülük a legismertebb a *csökevényes vagy hiányzó farok*, annak bármely részén található göcsörtös csomók, törések és visszahajlások, valamint szabálytalan, többnyire csigaszerű vagy spirális alakulás. A farok formája, tűzése és hossza a fajta fontos jellemzője, ezért *rendellenességei komoly hibának minősülnek*. Öröklődésének jellege a sokgénes tulajdonságénak megfelelő, lehetséges, hogy alakja, hossza és formája meghatározásában nagyhatású gének is közreműködnek. A farok hossza a lábakétól függetlenül öröklődik, ezért láthatunk viszonylag rövidlábú kutyákat hosszú farkokkal és fordítva. A farok nélkülség, a csomós és a csigaszerű rövid fark génjei jól körülhatárolhatók, sőt akár fajtajellegként is stabilizálhatók és öröklődésük biztosítható. Elégséges pl. az angol bulldog rövid, csigaszerű, csomós töréseket tartalmazó és fontos fajtajellegnek minősülő fark formájára gondolni. A megtört fark több fajtánál (pl. tacsoknál) súlyos hibának számít, de nem fogadható el a törés fölötti fark vágás sem, ami jól rejtetheti a genetikai bántalmat pl. a boxernál. A csonkafarkúság (bobtail jelleg) vizsgálatára több fajtában is DNS-tesztet is kidolgoztak (*brachyuria, rövid fark*).

A gerincoszlop, így a farok rendellenességei is nem ritkán csak méhen belüli *fejlődési zavar következményei*, az almon belül egy-egy állatnál észlelhető esetben erre is gondolni kell. A farok törékeny szerv és előfordulhat, hogy a különféle csomók és törések csak a megszületés utáni szerzett sérülések következményei.

**Vertebrális stenosis:** Gerincszűkület cauda equina szindrómával társulva ritkán előforduló rendellenesség kutyákban, feltehetően örökletes háttere is lehet.

### 3.5. Az izomzat genetikai betegségei

**Izomtúltengés (whippet izomhipertrófia):** Más fajokhoz (szarvasmarha, egér) hasonlóan a miosztatin gén (MSTN) recesszív mutációja okozza.

**Izomdystrophia:** Muszkuláris vagy Duchenne típusú izomdystrophia (MD-XLR, DMD), welsh corgi, labrador és golden retrievereknél X-hez kötötten öröklődik (DNS-teszt). A disztrofin gén mutációja, rendellenes izomdisztrofin-képződéssel jár, a megbetegedést progresszív jellegű izomgyengeség, merev járás, izomsorvadás és zsugorodás jellemzi. Más formáinál (muscularis dystrophia, MD) laminin  $\alpha 2$  és szarkoglikán mutáció és hiányosság is lehet a háttérben.

**Myotonia congenita (myotoniás izomdystrophia, emberben Steinert-kór):** Az izomsejtek kloridioncsatornáinak működészavara miatt stresszben jelentkező izommerevség és késedelmes izomellazulás. A törpe schnauzerben állapították meg, DNS-teszttel vizsgálható, autoszomális recesszív öröklődésű izombántalom.

#### Myopathiák:

**Labrador retriever centronucleáris myopathia (CNM, 2-es típusú izomrosthiány):**

Autoszomális recesszív öröklődésű izombántalom, DNS-teszttel vizsgálható. Jellemző tünetek a kölyköknél a szabálytalan, ügyetlen és merev járás, a gyors kifáradás, a táplálékfelvételi nehézségek, és később, kb. 5 hónapos korig, az általános izomgyengeség kialakulása. A növendékek láthatóan igyekeznek túltenni magukat a mozgászavaron. Az izomgyengeség különbözik az EIC-től (exercise induced collapse). A heterozigóta hordozók DNS-teszttel kiszűrhetők, ezeket csak egészséges egyedekkel szabad párosítani, de legjobb kivonni a tenyésztésből, mivel utódaik 50%-ra átadják a mutációt, és a populációban növelik a mutáció gyakoriságát.

**Német dog örökletes myopathia:** Ez is centronucleáris típusú myopathia, de nem ugyanaz a mutáció okozza, mint a labrador retrieverben. A tünetek 6 hónapos kortól kezdődően jelentkeznek. Autoszomális recesszív öröklődésű.

**Myotubuláris myopathia X-hez kötött öröklődéssel (XLMTM):** AR öröklődésű X-kromoszómához kötött izombetegség a labrador retriever és a rottweiler kutyaéknél. A tünetek hasonlóak a centronucleáris myopathiához (CNM). Az egészségesen született hím kölykök 7-19 hetes korukban mutatják az izomtűneteket; fokozódó vázizomsorvadás, izomgyengeség, különösen a hátulsó végtagokon, testbeli fejletlenség. A beteg kölykök alig tudnak mozogni, néhány lépés után összeesnek, hangjuk is megváltozik, horkolva ugatnak. Az állapot gyorsan romlik, a hím növendékeket 15-26 hetes korukig rendszerint el kell altatni.

**Bouvier des Flandres myopathia:** Általános izomgyengeség, megaesophagus jellemzi.

**Amerikai bulldog nemalin myopathiája:** Veleszületett izomgyengeség, csökkent izomtónus, izomrost-károsodás jellemzi.

**Myasthenia gravis (congenitális miaszténiás szindróma, CMS):** Az izombetegségnek veleszületett és szerzett (autoimmun) formája egyaránt ismert. Az izomgyengeség lényege a neuromuszkuláris ingerület átvitel zavara, ami az acetilkolin-receptorok hiánya vagy

károsodása miatt alakul ki. Ez az izombetegség a myopáthiákhoz is besorolható. Az autoszomális recesszív módon öröklődő myastheniás szindróma (CMS) russel terrierekben és dán kopóban DNS-teszttel is vizsgálható. Újabban a myasthenia gravis egyes eseteit az autoimmun betegségek körébe is besorolják, okaként az acetilkolin receptorok ellen, autoimmun folyamat során termelődő ellenanyagok megjelenését jelölik meg. A ritka bántalom több fajtában is előfordul.

**PDP1-hiány (piruvát-dehidrogenáz-foszfataz-hiány):** Spánielek (clumber, sussex) AR öröklődésű, több szövetet, így az izomzatot is érintő összetett betegsége. A PDP1 enzim minden sejtben jelen van, szerepe a táplálék energiává történő átalakításában van. A beteg kiskutyák rövid életűek, de születéskor is elpusztulhatnak (a perinatális mortalitás egyik oka lehet, tüdő és szívszövődményekkel). A fiatal szopós kiskutyák nem hajlandók mozogni, ha mozognak is, akkor gyorsan összeesnek. Esetenként idegrendszeri tünetek is láthatók. DNS-teszttel vizsgálható.

**Rágóizomgyulladás (myositis eosinophila masticaria):** Immunközvetítéses (autoimmun) myopathia, amely szelektíven a rágóizmokat érinti, már 6 hónapos kor alatt is jelentkezhet.

**Rhabdomyolysis:** Izomrostok károsodása, mioglobinnal kiszabadulása az izomrostokból és véráramba jutása izomenzimek (pl. kreatininkináz) rendellenességeinél vagy glikogéntárolási betegségeknél (glycogenosis) és ritkán stressz-szindrómánál (CSS).

**Stressz-szindróma (canine stress syndrome, CSS, malignant hyperthermia syndrome, MHS):** Versenyagarak izombetegsége, az izomsejtek kalcium csatorna ryanodine receptorának (Ry1) mutációja.

#### Az izomzat DNS-teszttel vizsgálható örökletes háttérű betegségei:

- ▶ Myotonia congenita (ausztrál juhászkutya).
- ▶ MHS (malignant hyperthermia syndrome, számos kutyaajtában).
- ▶ Muscularis dystrophia (MD, landseer).
- ▶ Muscularis dystrophia (MD-XLR, golden retriever, norfolk terrier, cavalier king charles spániel).
- ▶ Nemalin myopathia (NM, amerikai bulldog).
- ▶ Öröklődő myopathia/centronuclearis myopathia (CNM, labrador retriever, német dog).
- ▶ Degeneratív myelopathia (degeneratív radiculomyelopathia, DM, részletesen lásd az idegrendszer betegségeinél).
- ▶ Myostatin mutáció ("bully" whippet, izomhypertrophia, whippet agár).
- ▶ Congenitális myastheniás szindróma (CMS, russel terrier, dán kopó).
- ▶ X-hez kötött myotubuláris myopathia (XLMTM, labrador retriever, rottweiler).
- ▶ PDP-1-hiány (piruvát-dehidrogenáz-foszfataz-1-hiány, spánielek).

## IZOMDYSTROPHIA (DUCHENNE TÍPUSÚ MUSZKULÁRIS DYSTROPHIA, DMD, MD-XLR)

**Ok:** Az izombetegséget a disztrofin (dystrophin) gén mutációja és korcs fehérje génterméke okozza, *X-hez kötötten* recesszíven öröklődik. Más izomsorvadásos kórképeknel a miozin mutációja is okozhat hasonló betegséget, ez a forma autoszomális recesszív öröklést mutat.

**Jellemzők:** A miozin működés zavara okozta izomsorvadás és myopathiás kórképek jól ismertek a labrador retriever és a rottweiler (XLMTM, X-hez kötött myotubuláris myopathia), valamint a norfolk terrier, golden retriever és a cavalier king charles spániel kutya fajtákban (x-hez kötött izomdystrophia, MD-XLR). A betegséget izomgyengeség, myoglobinaemia, izomsorvadás és izommerevség jellemzi, az állatok rendszerint elhullanak. A DMD izomsorvadást az ír terrierben és a welsh corginál is, az X ivari kromoszómához kötött disztrofin gén rendellenessége és hiányos működése okozza. Egyike azon ritka örökletes betegségeknek, amely az X-kromoszómához kötöttség miatt, a *hímivarban* jelenik meg jellemzően. Az ivarhoz kötött izomelfajulásos kórkép (myopathia) során a vázizomzat gyors és progresszív jellegű elfajulása alakul ki, ami súlyosabb esetben az újszülöttek korai, enyhébb esetben növendék kori pusztulásával jár. Az X-hez kötött izomdystrophia mindig a hemizigóta hímekben jelentkezik, a nőstények az egészséges hordozók. Az izomelfajulásos betegség első tünetei 8 hetes kor körül jelentkeznek, feltűnő a nyelv megnagyobbodása (makroglossia), a nyelési nehézség és az ataxia. Az egyre növekvő nyelv miatt a száj csak nehezen vagy csak részben nyitható. A beteg kölykök mozgása merevvé válik, hátukat felpúposítják, fejükkel nem érik el hátulsó végtagjaikat és képtelenek akadályokon átlépni. Kórszövettanilag az elhullott kölykök izomzatában elfajult területek, sárgásfehér csíkok láthatók. A betegséget hordozó nőstények látszólag egészségesek, utódaik között azonban egy-egy hím megbetegedhet.

Nem X-hez kötötten öröklődő izomelfajulást a landseer kutya fajtánál állapítottak meg (MDL). Az izombetegség néhány hetes korban mutatkozik meg, súlyos progresszív jellegű izomgyengeség és sorvadás áll be, a kölyköknél 5-15 hónapos korukban eutanáziát kell végezni.

**Megelőzés, védekezés:** A kutya DMD rendellenessége a szérum kreatinfoszfokináz (CPK) és mioglobin ill. a vizelet kreatin/kreatinin mérésével kórsímezhető. A génmutáció teljes részletességgel feltárt és a hordozó szukák molekuláris módszerrel is szűrhetők, fajta specifikus (welsh corgi, golden retriever) DNS-tesztek elérhetők.

## MYOTONIA CONGENITA (MYOTONIÁS IZOMDYSTROPHIA, STEINERT-KÓR)

**Ok:** Az izombetegség hátterében a proteinkináz szabályozó myotonin (CLC-1, chloride channel, CLCN1 gén) mutációja áll, amely az izomzat *kloridcsatorna fehérjéit* kódolja. A missense mutáció lényege alanin → prolin aminosavcsere a géntermékben. A gén a vázizomzat kloridcsatorna működését szabályozza. A negatív kloridionok az izomsej-

ten kívüli nagyobb koncentrációban a depolarizáció pufferolását biztosítják. Az AR öröklődésű génmutációnál, a kloridion csökkent beáramlása miatt, az izomösszehúzó-dást kiváltó akciós potenciál könnyebben alakul ki, mivel a sejten kívül megnövekedett kálium szintjét a kloridbeáramlás nem képes ellensúlyozni. A káliumszint növekedése, a küszöbértéket elérve, spontán izomösszehúzó-dást vált ki. A megijesztett vagy izgalmi állapotban lévő állatban az akciós potenciál ingerküszöbe még tovább csökken és tartós izommerevség alakul ki. Különleges elektrofiziológiai rendellenesség (miotóniás "elektromos kisülés"), amely során az izomösszehúzó-dások után, azok teljes ellazulása nem azonnal következik be (késedelmes relaxáció). Emiatt a járás merev és ügyetlen, elesés után a felállás nehézkes lesz és az ízületek is feszesek.

**Jellemzők:** A myotonia klasszikus klinikai tüneteit kecskében írták le, sőt az ún. tennessee „ijedős” kecskefajtában fajtajellegként rögzítették. Emberben is előfordul. Több kutya-fajtában (chow chow, spániel, skót terrier, törpe schnauzer) is megfigyelték. A chow chow fajtánál megfigyelt bántalom lényege, hogy az izomrostok fokozott tónusa következtében a kölyökkutyáknál végtagmerekedés áll elő, amely kb. 3 hónapos kortól figyelhető meg. Az elülső végtagok nyújtott és előretartása miatt a mozgás imbolygóvá válik. Néhány lépés után az izomgörcs oldódhat, s a járás szabályossá válhat. Az állat felemelésekor az izomgörcs ismét jelentkezik, az állat azonnal összerándul. A tünetek hosszabb időn át fennállnak, a kor előrehaladtával viszont részben mérséklődhetnek. Az izomtónus fokozódásának sajátos esete a skót terrierben leírt változat, amelynek lényege, hogy az izomgörcs csak izgalmi állapotokban és erőltetett igénybevételkor jelentkezik. A homozigóta kutyák hirtelen megmerevednek, mozdulatlaná válnak, összeesnek vagy mozdulatlanul állnak, az izommerevséget az ijedt tekintet jellemzően mutatja. Néhány lépés után az izomgörcs oldódhat, a járás szabályossá válhat, és a roham megszűnik. A valódi roham alkalmával a kutya, a macskához hasonlóan púposítja a hátát, a hátsó lábait felhúzza, a mellső végtagjait előrenyújtja és ritkábban ugráló járással mozogni is képes. A legtöbb kutya azonban mozgásképtelenné válik, hosszú ideig szinte „transzba esve” mozdulatlanul áll, vagy oldalán fekszik, miközben tudata teljesen ép. A roham ezután megszűnik. A bántalom 6 hetes kortól jelentkezik és egy éves korra teljeseedik ki, recesszíven öröklődik.

**Megelőzés, védekezés:** A homozigóták tünetek alapján is jól diagnosztizálhatók, a heterozigótá hordozók szűrésére, a törpe schnauzer fajtában közvetlen PCR-RFLP alapú DNS-teszt áll rendelkezésre.

## IZOMTÚLTENGÉS (WHIPPET IZOMHIPERTRÓFIA)

**Ok:** Más fajokhoz (szarvasmarha, ló, egér) hasonlóan a miosztatin gén (MSTN) recesszív mutációja okozza. Az új mutáció lényege egy kétbázisos deléción a miosztatin gén harmadik exonjában a 313-as aminosavnak megfelelően, ami korai stop-kodon kialakulásához vezet a fehérjeszintézisben.

**Jellemzők:** A homozigóta mutánsok („bikás” whippet, **18. kép**) erőteljes izomzatot mutatnak, a túlizmoltság olyan méretű, hogy már a kutya mozgása is nehézkessé válik. A heterozigóták viszont szignifikánsan gyorsabbak, jobb teljesítményt mutatnak a versenyeken.

**Megelőzés, védekezés:** A veleszületett túlizmoltság már növendékkorban megmutatkozik és jól látható az állat küllemén.



18. kép – Izomtúltengés (miosztatin mutáció) whippet kutyánál  
(Forrás via internet: Ingrid Hansen szívességéből)

### STRESSZ-SZINDRÓMA (CANINE STRESS SYNDROME, CSS, MHS, MALIGNANT HYPERTHERMIA SYNDROME)

**Ok:** A kutyában is a Ca-csatornafehérje rianodin receptor (Ryr1) gén mutációja áll a betegség hátterében. Az izomzat AD öröklődésű Ca-csatorna rendellenessége és viszonylag ritka betegség kutyáknál. Különbéféle gyógyszerek (koffein), inhalációs narkotikumok (főleg halotán), kábítószeres és túlzott fizikai igénybevétel válthatja ki a súlyos anyagcsererohamot. Az izomzat széndioxid termelése megemelkedik és az egész szervezetben hipermetabolikus állapot (fokozott hőtermelés) alakul ki.

**Jellemzők:** Az izombetegség klinikai jellemzője a testhőmérséklet megemelkedése mellett az izommerevség és a metabolikus acidosis, majd esetenként változóan a gyors elhullás (hirtelen szívhalál) stresszben. A rohamokat izomremegés, izomgörcs, és izommerevség vagy rángások jellemzik. Legjellemzőbb tünetek az izomgörcsök, a szapora szívverés és a hirtelen megemelkedett testhőmérséklet. Halotános altatásnál a hirtelen jelentkező görcsös roham akár végzetes kimenetelű is lehet. Az események spontán vagy stressz, mozgatás, verseny, erőteljesebb séta vagy túlhevülés (hőguta) után jelentkezhetnek. Bármelyik kutyafajtában előfordulhat, de leggyakrabban versenyagaraknál, border collie-nál, ír farkaskutyánál, más agaraknál, angol springer spánielnél és labrador retrievernél tapasztalták. Nem véletlen, hogy az MHS előfordulását a nagy izomtömegre és vágatjeljesítményre szelektált agarokban mutatták ki (szelekciós rendellenesség), ahol egyrészt az izomzat és a lymphocyták kalcium homeostasisos zavara igazolható, másrészt a halotán-anesztézia izomgörcsöket, altatási balesetet okozhat.

Mivel a CSS autoszomális domináns öröklődésű, a klinikai tüneteket a heterozigóták is mutatják, ugyanakkor nem feltétlen letális, ezért a hordozók is elérhetik az ivarérett kort, sőt utódjaik is lehetnek.

**Megelőzés, védekezés:** A kutya stressz szindrómája nem gyógykezelhető, viszont a roham jelentkezése megelőzhető a kiváltó tényezők (érzéstelenítő és altatószerek adása, túlzott megerőltetés, koffein stb.) mellőzésével. Stressz érzékenység gyanújának fennállásakor és sebészeti beavatkozások (altatás) előtt célszerű meggyőződni annak fennállásáról, pl. a tulajdonos elmondása és megfigyelései alapján, sok esetben a tulajdonos már tájékozott, mivel tapasztalta a rohamok jelentkezését. Egyéb esetben a stressz érzékenység DNS-teszttel is vizsgálható. Kutyaiban a térképezett Ca-csatorna Ryr1 gén és allélváltozatai közvetlen géntesztel kimutathatók és az 1-es kromoszómán (CFA1) található.

### MYASTHENIA GRAVIS (IZOMGYENGESÉG, CONGENITÁLIS MYASTHENIÁS SZINDRÓMA, CMS)

**Ok:** Az izomgyengeség nagy *genetikai heterogenitást* mutat, számos gén mutációja okozhatja, ezek általában autoszomális recesszív módon öröklődnek, ami általános izomgyengeséghez vezet, emiatt a homozigótákban neuromuskuláris ingerületátviteli zavar lép fel. Az egyik formáját az acetilkolin-receptorok hiánya okozza. Emberben *autoimmun alapon* kialakuló kórformái is léteznek, ilyenkor az izomspecifikus kináz vagy a nikotin-acetilkolin-receptor ellen termelődő ellenanyagok okozzák az általános izomgyengeséget. Több fajtában is megfigyelték. AR öröklődéssel a labrador retriever, a jack russel, a parson russel terrier, a dán kopó és a német juhászkutyáknál fordul elő.

**Jellemzők:** A vázizomzat nagyon ritka betegsége, klinikai tünetei 6-12 hetes, máskor inkább későbbi, 3-5 hónapos korban jelentkeznek először. Jellemző és figyelmeztető jel lehet, ha a növendék kutya képtelen feltartani a fejét, azt egyre hosszabb ideig lógatja. Ezután test szerte elhatalmasodó izomgyengeség alakul ki, a hím kutyáknál péniszmerevedés figyelhető meg. Az izgalom, a mozgatás és a hideg időjárás gyorsíthatja a folyamatot, a megerőltető mozgatás miatt a végtagok nyújtott állapotba kerülnek, a járás rövid, aprózó lépésekből áll, a hátulsó végtagok szorosan egymás mellé kerülnek s az állat emiatt csak ugrálva halad előre. Gyakran a mellső végtagok összecsuklása miatt az állat előreesik. Kis pihentetés után az állapot javulhat, majd a mozgászavar ismét jelentkezik. Klinikailag leginkább az általános izomgyengeség jellemzi, és esetenként félrenyelés, vagy nyelőcső-tágulat (megaesophagus) is kialakulhat, ami az állat elhullásához vezet. De leginkább feltűnő az általános izomgyengeség, a mozgás-kedvetlenség és a gyakori összeesés. A kutyák mintegy 5-30 perces sétára hajlandók, de ezután hirtelen rövidlépéses rohanásba kezdenek, majd rendszerint összeesnek. Néhány perces pihenés után látszólag felépülnek, de a tünetek ismét visszatérnek. A mozgászavarral járó betegség súlyosbodó izomsorvadás és elégtelen izomrost működés következménye.

**Megelőzés, védekezés:** A miaszténias betegség egyik veleszületett változata russel terriereknél és dán kopóban DNS-teszttel is vizsgálható, ezzel elsősorban a heterozigóta hordozók szűrhetők ki.

### 3.6. A szív, a vérkeringés és a vér öröklődő rendellenességei

A kardiovaszkuláris rendszer genetikai bántalmi közét a szív és a nagyobb erek, a nyirokérrendszer, a vérképző szervek, a vér alakos elemeinek rendellenességei és a véralvadás zavarai sorolhatók. A bántalmak egy része csak növendék- vagy felnőttkorban válik nyilvánvalóvá és nem mindig okozza az állat pusztulását.

#### Szívbetegségek:

- ▶ **Aorta stenosis:** A bal szívfél elhagyó részén az aorta szűkülete a leggyakoribb szívrendellenesség nagytestű kutyákban.
- ▶ **Cardiomyopathiák:** A szívizomzat megbetegedése, a szívkamrák összehúzódnak képessége gyengül, ami a szívet erőteljesebb munkára ösztönzi, következménye szabálytalan szívritmus és szívhalál.
- ▶ **Aritmogén jobbkamrai cardiomyopathia:** Boxernél fordul elő, calstabin2-hiány, autoszomális domináns öröklődésű, nem teljes penetranciával. A szívbetegséget ventrikuláris tachyarrhythmia, ájulás, hirtelen szívhalál jellemzi. DNS-teszt végezhető.
- ▶ **Balkamrai túltengés (hipertrofiás) cardiomyopathia:**
- ▶ **Dilatációs cardiomyopathia (DCM):** Főleg a dobermann fajtánál fordul elő, genetikai heterogenitás jellemzi, háttérben, eddig több mint 20 génmutációt mutattak ki.
- ▶ **Juvenilis dilatációs cardiomyopathia (JDCM):** Portugál vízi kutyánál, fiatal vagy növendékkori szívtágulós cardiomyopathia.
- ▶ **Falot-tetralógia.**
- ▶ **Mitrális billentyű dysplasia:** Elégtelen billentyű-működés miatt vérvisszafolyás a bal pitvarba.
- ▶ **Perzisztáló ductus arteriosus.**
- ▶ **Portosisztémás sönt.**
- ▶ **Pulmonáris aortastenosis.**
- ▶ **Sinus szindróma.**
- ▶ **Sövénydefektusok, atriális és ventrikuláris.**
- ▶ **Trikuspidális billentyű diszplázia:** Elégtelen billentyű-működés miatt vérvisszafolyás a jobb pitvarba.

#### A szív és a nagyobb erek rendellenességei

Ezek a veleszületett és nagyjából örökletes háttérű bántalmak igen *változatos képet* mutatnak. A legismertebbek a tüdőartéria, az aorta és a ductus arteriosus szűkülete, az aortaív perzisztálása, a *Botallo*-vezeték nyitva maradása, a szívkamrák és a -pitvarok közötti sövények nyitottsága és defektusai, továbbá az ún. *Falot*-tetralógia. Az utóbbi azt jelenti, hogy a felsorolt rendellenességek közül négy (tetra) együttesen fordul elő. A trilógia és a pentalógia három, ill. öt ilyen hiba egyidejű fennállását jelenti. A rendellenességek egyes érvonalakban és *beltenyészett állományokban* gyakrabban figyelhetők meg. Ismertebb uszár, collie, német juhászkutya, beagle, angol bulldog, boxer és újfundlandi fajtákban és érvonalakban. Az öröklődésre vonatkozó megfigyelések változóak, egyes esetekben recesszív egygén, más-

kor sokgénes küszöbjellegű öröklődés tapasztalható. A felsorolt szív- és érbántalmak már nagyon sokszor kölyökkorban, sőt közvetlen az ellés után megnyilvánulnak. A bőr elsápadása, a fejlődésbeli visszamaradás és a másodlagosan társuló fertőzések, főleg tüdőgyulladás ilyen rendellenességeket takarhat. Az *ellés körüli és utáni kölyökvesztések* egyik rejtett oka. A beteg kiskutyáknál gyakran rendellenes szívzörejek hallhatók.

A szív genetikai alapon létrejövő túltengése a balkamrai elvezető rendszerben, többnyire az aortában kialakuló szűkület következménye. A véráramlás fékezése és dinamikus jellegű akadályozása a szív izomzatának körkörös túltengését okozza. A genetikai háttér ma már tisztázott, a származási elemzésekből a bántalom *poligénes*, de esetenként autoszomális *recesszív egygén* jellegére is lehet következtetni. Több fajtánál is, így a rottweilernél, a dalmatánál, a pointernél, a boxernél és a német juhászkutyánál tapasztalták. A szoros *rokontenyésztés elősegíti* jelentkezését és ilyenkor rendszerint a második nemzedékben jelentkezik. A balkamrai túltengés klinikai vizsgálattal, hallgatózással és EKG-vel jól felismerhető. Rendszerint a szív összehúzódásával járó, rendellenes szisztolés zörejek hallhatók. A betegség legtöbbször nem jár a kutya elhullásával, viszont a tünetek igen kifejezettek is lehetnek. Elesettség, légzési nehézségek, végtaggyengeség, súlyvesztés, a végtagok savós beszűrődése, az oxigén hiánya miatt a bőr kékes, cianotikus elszíneződése és esetenként eszméletvesztés figyelhető meg. A tünetek változóak, a súlyosabb eseteknél már kölyökkorban elhulláshoz vezethetnek, az enyhébb eseteknél az állat egészségesnek látszik, csak nem nagyon viseli a megerőltető mozgást. Elhullás esetén a szív szövettani vizsgálatával proliferatív és degeneratív elváltozások állapíthatók meg. Napjainkig az alábbi szívbetegségről derült ki a genetikai háttér:

*Aritmogén jobbkamrai cardiomyopathia* boxer kutyánál és *dilatációs cardiomyopathia (DCM)* dobermann fajtánál, ezek vizsgálatára DNS-tesztek is kidolgoztak.

### ARITMOGÉN JOBBKAMRAI CARDIOMYOPATHIA (ARVC, ARRYTHMOGENIC RIGHT VENTRICULAR CARDIOMYOPATHY)

**Ok:** A szívbántalom 5-8 éves boxer kutyákban fordul elő. Családfa analízisekkel autoszomális domináns öröklődését feltételezik, életkor függvényében változó penetranciával. Klinikailag is igen változatos súlyosságú képet mutat, a domináns gént hordozó egyedek nem minden esetben betegszenek meg. A betegséggel a calstabin2 kalciumcsatorna stabilizáló gén mutációját hozták összefüggésbe, a mutáns gén megzavarja a kalciumcsatorna (Ryr2) fehérje stabil működését, és a szívizomsejtekben kalcium kioldáshoz vezet, elősegítve így a kamrai aritmia kialakulását. Korábban a striatin génmutációt is oktani tényezőnek tartották, de ma már ennek nem tulajdonítanak nagy szerepet.

**Jellemzők:** A hirtelen szívhalál, megterhelésre vagy izgalmi állapotokban, gyakori végkifejlete a szívbántalomnak. De a hirtelen ájulás és a szív működés kihagyása nem feltétlenül jellemző tünet, mivel más szívbetegségeknél is előfordul. Korai kamrai ütések, paroxizmális tachiaritmia és szisztolés zörejek fennállása gyakran igazolható, még viszonylag egészségesnek látszó egyedekben is. Az aritmia igazolására a 24 órás monitorozás a legalkalmasabb.

**Megelőzés, védekezés:** Eddigi adatok szerint csak boxernél fordul elő. Az EKG vizsgálat és a holter monitorozás nagy segítséget jelent. A változó és nem teljes penetrancia a di-

agnóziát, a szűrést és a tenyésztést is nagymértékben megnehezíti. Boxer fajtában az okozó génmutáció(k) gyakoriságát 20-40%-osra becsülik, a megbetegedés mindkét ivart érinti.

### DILATÁCIÓS CARDIOMYOPATHIA (DCM)

**Ok:** A dilatációs kardiomiopátia (DCM) a kutyák egyik gyakoribb kardiovaszkuláris megbetegedése. Egyes formáinak hátterében örökklődő hajlam is igazolható, azaz poligénes jellegű, és kialakulásában a környezeti tényezők is jelentős szerepet játszanak. Hátterében eddig több mint 20 génmutációt mutattak ki. A környezeti tényezők közül egyes táplálási hiányosságok szerepe fontosabbnak látszik a hajlam megmutatkozásában, köztük a taurin- (cocker spániel) és a karnitinhány (boxer) kiemelkedő jelentőségű.

**Jellemzők:** Egyes kutyafajtákban (dobermann, boxer, német dog, cocker spániel) nagyobb gyakorisággal fordul elő. A jellemző klinikai tünetek a szívkamrák tágulata és az ebből adódó elégtelen pumpafunkció és oxigénellátás miatt alakulnak ki, így levertség, gyengeség, testsúlyvesztés, kollapszus, légzésszám növekedés figyelhető meg. Az elégtelen oxigénellátás növeli a szívfrekvenciát, a kamrai terhelés pedig aritmiát, kamrai tachikardiát eredményezhet, ami súlyosabb esetekben hirtelen szívhalálhoz vezethet. A fiatalkori kardiomiopátiát a portugál vízikutyánál állapították meg (juvenilis cardiomyopathia, JDCM).

**Megelőzés, védekezés:** Az elektrokardiográfiás, a szívultrahangos vizsgálat és a holteres monitorozás alapján a szívbetegség egyértelműen megállapítható. A bántalom súlyossága génextpressziós profil vizsgálatokkal jellemezhető. Több dilatációs kardiomiopátiával összefüggésbe hozható mutációra DNS-tesztet is kidolgoztak.

### Hematológiai (vér) betegségek

- ▶ **Anaemiák** (veleszületett, aplasztikus, hipoplasztikus vérfogyottság).
- ▶ **Foszfofruktokináz (PFK)-hiány** = VII típusú glycogenosis): Kompenzált hemolitikus anaemia, krónikus jelleg, intermittáló akut hemolízisekkel, angol springer spániel, amerikai cocker spániel.
- ▶ **Piruvátkináz (PK)-hiány:** Basenji kutyák élethossziglan tartó hemolitikus anaemiája.
- ▶ **Spherocytosis:** Autoszomális domináns öröklés, spektrinhiány, vörsejtmembrán-rendellenesség, enyhe-erősebb hemolitikus anaemia, megnagyobbodott lép jellemzi.
- ▶ **Stomatocytosis:** Autoszomális domináns öröklés, hemolitikus anaemia, csökkent vagy hiányzó stomatin (integráló membránfehérje), törpenövés és anaemia alaszakai malamutnál.
- ▶ **Kobalamin (B12-vitamin) felszívódási zavar (Imerslund-Gräsbeck szindróma, IGS, anaemia, metilmalonsav ürítés, homociszteinémia):** Nagyon ritka vörösvértesthiányos vérszegénység több kutyafajtában (ausztrál juhász, óriás schnauzer, beagle, border collie, német juhászkutya, shar pei, komondor). Szelektív kobalamin malabsorptio (felszívódási zavar) miatt kialakuló súlyos fokú vérszegénység.

- ▶ **Histiocytoma:** Áttéteket nem képező és nem recidiváló daganatok.
- ▶ **Histiocytosis:** Rosszindulatú és szisztémás histiocytosis, a szabálytalan hisztiociták gyors és invazív szóródása berni pásztorkutyáknál.
- ▶ **Lymphoedema (anasarca):** Számos kutyafajtában, főleg fejlődési rendellenességek következtében.
- ▶ **Pelger-Huët anomália:** Fehérvérsejtek morfológiai rendellenessége (részletek az immunrendszer bántalmainál).
- ▶ **Véralvadási rendellenességek, vérzékenység:** Többségük *autoszomális recesszív* öröklésmentet mutat, a haemophilia A és B formája X-kromoszómán recesszíven öröklődik.
- ▶ **Haemophilia A és B (VIII-as és IX-es véralvadási faktorhiány):** X-hez kötöttségükből adódóan a hemizigóta hímek érintettek, ez a legismertebb és legsúlyosabb vérzékenység, súlyos csillapíthatatlan vérzésekkel, vérömlenyek kialakulásával jár. A haemophilia A típus (VIII-as faktorhiány) gyakoribb, több kutyafajtában (airedale terrier, alaskai klee kai, beagle, óriás schnauzer, skót deerhound) előfordul, a haemophilia B típus (IX-es faktorhiány) ritkább (kerry blue terrier). DNS-tesztel vizsgálhatók.
- ▶ **VII-es faktorhiány:** A DNS-teszt ugyanazon fajtákban hatékony, mint a VIII-as faktorhiánynál.
- ▶ **Von Willebrand betegség (vWD, pseudohaemophilia, álhaemophilia):** *von Willebrand* faktor hiánya, viszonylag gyakori, számos fajtában előfordul, vérzés súlyossága szerint több típusa (I, II és III-as) ismert. DNS-teszt elérhető.
- ▶ **Afibrinogenaemia** (veleszületett I-es faktor hiánya): Ritka, enyhébb-súlyosabb vérzéseket okoz.
- ▶ **Vérlemezke betegségek:** Közös jellemzőjük, hogy trauma, vérvétel és sebészi beavatkozás utáni enyhébb-súlyosabb vérzések keletkeznek.
- ▶ **Macrothrombocytopenia (MTC):** Autoszomális *domináns* öröklésű, a beta-1-tubulin gén mutációja okozza. Jellemzője a trombocitaszám csökkenése és nagyobb méretű vérlemezék megjelenése a vérben. Szerzett formája is ismert, ilyen másodlagos formát a különféle fertőzések, gyógyszerek, immunológiai rendellenességek okozhatnak. Örökletes formája DNS-tesztel is vizsgálható.
- ▶ **Thrombocytopenia, autoimmun:** Csökkent trombocitaszám, gyakori vérzés, főleg orrvérzés lupus erythematosus esetében és autoimmun hemolitikus anaemiánál is előfordulhat. Erőteljesebb vérzések tüzelés alatt, sérülések és sebészi beavatkozások során is előfordulhatnak.
- ▶ **Thrombasthenia** (thrombastheniás thrombopathia, **Glanzmann-féle** thrombasthenia, típus I): Pireneusi, basset hound, otter hound kutyák autoszomális recesszív öröklésű vérzékenységi betegsége. A trombocitaszám normális, azonban a vérlemezékben csökken vagy hiányoznak egyes membránfehérjék, és emiatt képtelenek normális összehúzóerőre és véralvadék képzésére. Sebészi beavatkozásoknál és sérüléseknél életet veszélyeztető, súlyos, elhúzódó és csillapíthatatlan vérzések keletkeznek. A homozigóta kutyákban gyakoriak az orrvérzések és gyakran anaemia alakul ki.
- ▶ **Thrombophylia** (trombus-képződési hajlam): Fokozott vérrögzépződéshez számos autoszomális recesszív öröklésű mutáció vezethet. Emberben a Leiden mutáció az egyik legismertebb trombofilia, amelynél a véralvadási rendszer V-ös faktorában aminosav-cserével járó mutáció következtében, az V-ös faktort lebontó enzim (APC) hatástalanná válik, s emiatt a lebontatlan V-ös faktor fokozott vérrögzépződéshez vezet. Trombofiliát okozhat az MTHFR (metiltetrahidrofolát redukáz) enzim aminosav-cse-

rével járó mutációja is. Az MTHFR a folsav-anyagcsere egyik fő enzime. Mivel a folsav a vérrög-képződést fokozó homocisztein lebontásához szükséges, ezért az MTHFR működésképtelen mutáns változata közvetett módon trombozisz kialakulását növelheti.

A Protein S/C szintén fontos szerepet tölt be a véralvadás-vérzékenység (fibrinolízis) egyensúlyában. Az aktivált Protein C (APC) képes a véralvadásban részt vevő faktorokat (V-ös, VIII-as faktort) lebontani. Protein S/C mutációi (molekuláris defektus, csökkent mennyiség) esetében nagyobb a vérrög-képződés esélye. A trombofiliának lehet öröklött és szerzett formája is (pl. K-vitamin hiány, májbetegség, rosszindulatú daganat, vesebetegség esetében).

Az antithrombin-szint csökkenése is okozhat trombofiliát. A máj által termelt antithrombin az egyik legfontosabb szerepet játssza a véralvadási folyamatok gátlásában, inaktiválja a thrombint és több másik véralvadási faktort is. Hiányában és mennyiségének csökkenésekor, fokozódik a véralvadás és megnő a vérrögök képződésének esélye. Szintén lehet öröklött és szerzett formája is (pl. májbetegség).

- ▶ **Prekallikrein-hiány (KLKB1, Fletcher faktor):** Ritka vérzési rendellenesség, a *Fletcher* faktor a XI-es és a XII-es faktorok modulátora a véralvadásban, ilyenkor hiányzik a KLKB1 plazma kallikrein ellenanyag. Hiányában lassú sebgyógyulás, szokatlan, műtét utáni enyhébb, elhúzódó, és néha gyomor és bélfali vérzések is tapasztalhatók, a vizeletben vér jelenik meg. Autoszomális recesszív öröklődésű, a heterozigóták DNS-teszttel vizsgálhatók.

#### DNS-teszttel vizsgálható kardiovaszkuláris és hematológiai rendellenességek:

- ▶ *Glanzmann* thrombasthenia (thrombasthenia, thrombastheniás thrombopathia, GT, típus I); pireneusi juhász, otter hound.
- ▶ Foszfofruktokináz-hiány (PFK = VII típusú glikogéntárolási betegség); amerikai cocker spániel, angol springer spániel, keverékek.
- ▶ Piruvátkináz-hiány (PK); amerikai eszkimó kutya, basenji, beagle, berni pásztor, chihuahua, tacsókák, west highland white terrier.
- ▶ Hemorrhagiás diathesis (Canine Scott Syndrom).
- ▶ Faktor VII hiány.
- ▶ Haemophilia A (faktor VIII hiány).
- ▶ Haemophilia B (faktor IX hiány).
- ▶ *von Willebrand* vérzékenység típus I (vWD I).
- ▶ *von Willebrand* vérzékenység típus II (vWD II).
- ▶ *von Willebrand* vérzékenység típus III (vWD III).
- ▶ Kobalamin malabsorptio (B12-vitamin felszívódási zavar, *Imerslund-Gräsbeck* szindróma, IGS).
- ▶ Thrombopathiák; vérlemezkék más morfológiai és funkcionális rendellenességei is ismertek, ilyeneket basset hound, landseer és spicc fajtákban figyeltek meg.
- ▶ *May-Hegglin* anomália (MHA, trombocytopathia).
- ▶ Posztoperatív vérzés (P2Y12 / P2RY12).
- ▶ Prekallikrein-hiány (KLK, *Fletcher* faktorhiány).
- ▶ Macrothrombocytopenia (MTC-D).
- ▶ Macrothrombocytopenia (MTC- R).

### Véralvadási rendellenességek (vérzékenység, vérzékenységi kórképek)

A vérzékenység örökletes alapon jelentkező formái kutyafajban is előfordulnak. Sokféle változata, eltérő súlyosságú kórformái ismertek. A véralvadás igen fontos élettani folyamat, a véralvadék képződése megakadályozza az állat elvérzését vagy súlyosabb fokú vérvesztésének kialakulását sérülések során. Maga a véralvadás bonyolult folyamat, legalább tizenhárom tényező (gén és faktorterméke) közreműködése szükséges zavartalanságához. A vérzékenység a véralvadás különféle súlyosságú zavarai következtében alakul ki és az okok sokféleségéből adódóan klinikai megközelítésben is legalább három formája különíthető el:

- **Súlyos fokú** vérzékenység: Sérülések és sebészi beavatkozások után csillapíthatatlan vérzések keletkeznek. Vérzések, sőt vérömlenyek spontán módon kisebb ütődésekre is kialakulnak az izmokban és az ízületekben, ami sántasághoz vezet. Vérzések keletkezhetnek a végbél-, az orr- és a szájnyílásban. A vérvesztés életveszélyes állapothoz, sokkhoz és elhulláshoz vezethet.
- **Közepes fokú** vérzékenység: Sérüléseknél és műtéteknél hosszabb idejű, de végül is csillapítható vérzések tapasztalhatók. Alkalmanként spontán belső vérzések is kialakulnak, de ezek nem veszélyeztetik az állat életét.
- **Enyhé fokú** vérzékenység. Sebék és sérülések alkalmanként nehezebben szűnő vérzése tapasztalható, amely semmiféle komolyabb következménnyel nem jár.

**Ok:** Számos véralvadási faktorfehérje géneinek mutációi okozzák, kutyában közülük több is ismert:

- *Haemophilia A és B* (VIII-as és IX-es véralvadási faktorok hiánya): X-kromoszómához kötött és recesszíven öröklődik, a VIII-as véralvadási faktor a hema óriásgén terméke. A hemofília VIII-as és IX-es formáját az F8-as, ill. az F9-es génben keletkezett több pontmutáció is okozhatja, a hiányzó, a csökkent mennyiségű vagy megváltozott és működésképtelen véralvadási faktorok nem teszik lehetővé a szabályos véralvadást. Megjegyzendő, hogy a betegségek X-hez kötött öröklődésénél, az X-kromoszómák 50%-os dóziskompenzációs inaktiválódása miatt, a nőstények is megbetegedhetnek, csak lényegesen enyhébb mértékben. A véralvadási faktorok recesszív mutációinak öröklődése valójában *kodomináns* jellegűnek is tekinthető, mivel következményük a heterozigótákban is megmutatkozik, bennük a normális allél csak 50%-ban fejeződik ki, 50%-ban a mutáns allél érvényesül. Az emiatt lecsökkenő normális véralvadási faktor mennyisége azonban még elégséges a szabályos véralvadáshoz, a vérzékenység fenotípusosan nem mutatkozik meg.
- *VII-es faktor hiánya.*
- *Más véralvadási faktorok* (I, II, V, X, XI, XII, XIII) *hiánya* csak ritkán fordul elő, általában autoszómális recesszív, ritkábban nem teljesen domináns öröklődésűek.
- *A von Willebrand-betegséget (pseudohaemophilia, vWB)* a VIII-as véralvadási faktor nagyméretű hordozó fehérjéjének, a *von Willebrand*-faktornak a hiánya okozza.

**Jellemzők:** A VIII-as és a IX-es haemophiliát a hordozó nőivarúak örökítik át a hímivarú hemizigóta utódaikra, és a betegséget csak a hím állatok mutatják. A vérzékenység változó súlyosságú, jellemzőek az izomzatban és az ízületekben jelentkező vérzések, az enyhébb esetekre a keletkezett sérülések és a sebészi beavatkozások csillapíthatatlan vérzései hívják fel a figyelmet. Sok kutyafajtában (labrador retriever, cairn terrier, bernáthegyi, ír szetter, chihuahua, vizslafélék, agarak, alaszakai malamut, cocker spániel, francia bulldog) és keverékekben is megállapították.

A többi véralvadási faktor (I, II, V, VII, X, XI, XII, XIII) ritka, hiánya csak a homozigótákban vagy a kettős heterozigótákban okozhat vérzékenységet, többnyire sérülések és sebészeti beavatkozások alkalmával elhúzódó vérzés tapasztalható, az újszülötteknél a tartós köldökvérzés hívhatja fel rá a figyelmet. Legtöbbjét a kutyafajtákban megállapították, nem túl jelentős rendellenességek. Érintettebb kutyák a spánielek, a malamut és a beagle.

Von Willebrand-betegség (*pseudohaemophilia*, vWB) egyrészt bőr- és nyálkahártyavérzéseket, másrészt másodlagosan a VIII-as faktor működészavarából adódóan enyhébb/súlyosabb jellegű vérzékenységet is kivált. Több kutyafajtában diagnosztizálták, fajta-diszpozíció áll fenn az alábbi fajtáknál; pincser, dobermann, berni pásztor, manchester és kerry blue terrier, uszkár, skót terrier, sheltie és pembroke welsh corgi. A súlyos fokú vWB skót terrier és skót juhászkutyákra jellemző. A terhelt magzatok koraszüléssel jöhetnek a világra, de gyakori közöttük a magzatelhalás, a halvaszületés és az ellés utáni korai elhullás is. A vWB-et a *genetikai heterogenitás (számos mutáció)* jellemzi, legtöbb esetben az autoszomális recesszív öröklésment a jellemző, de valójában kodominánsnak is tekinthetők, mivel a heterozigótákban kb. 50%-ban csökken a véralvadási faktor aránya. Ez a csökkenés azonban még nem okoz komolyabb vérzékenységet, fenotípusosan egészségesek. Kutyában eddig 5 mutációt mutattak ki, a vérzékenységi esetek zöméért számos fajtában és keverékben ez az öt mutáció felelős. Mind az öt mutációra DNS-teszteket is kidolgoztak. A legérintettebb kutyafajták a golden retriever, a törpe schnauzer, a dobermann, a skót-, airedale- és manchester terrier, a német juhász, a berni pásztor és a magyar vizsla, de ma már több mint 50 kutyafajtában leírták.

**Megelőzés, védekezés:** A heterozigótákban kb. 50%-kal csökken a véralvadási faktorok mennyisége, de ez még a legtöbb faktor esetében elégséges a szabályos véralvadáshoz és a normális vérzési időhöz. A jelentős vérzéssel járó VIII-as faktornál, a heterozigótáknál is mérhető a csökkent aktivitás; a tromboplasztin és a véralvadási idő elhúzódik. Napjainkban a véralvadási faktorok nagy részének molekuláris genetikája is ismertté vált, a mutációk közvetlen vagy közvetett markerekkel (DNS-tesztekkel) vizsgálhatók (VII, VIII, IX, vWF). A vWF génhelyét a kutya 16-os kromoszómáján térképezték, ami markeres vagy közvetlen géndiagnózist is lehetővé tesz. A vWF-betegségben a homozigóták legmegbízhatóbb klinikai jelzője a kutyák pofanyálkahártyáján mért elhúzódó vérzési és tromboplasztin idő. A véralvadás rendellenességei ma már rekombináns DNS technikával (GMO) előállított véralvadási faktorok adásával gyógykezeltethetők. Az emberi hemofilát így gyógykezelik, de a kutyák von Willebrand faktorának rekombináns változatát is előállították.

## HAEMOLYTICUS ANAEMIA

**Ok:** A vörösvérsejtek élettartamát csökkentő és a vérsjeltoldódásos genetikai betegségek kutyánál nagyon ritkák, ismertebb az autoszomális recesszív öröklődésű foszfofruktokináz- (PFK) és piruvátkináz- (PK, M típus) hiánya. Autoszomális recesszív öröklésű rendellenességek. Vörösvérsejt oldódásos anaemia *autoimmun alapon* is kialakulhat bármely kutyafajtában.

**Jellemzők:** Ritka és nem jelentős bántalmakat, eddig csak kevés fajtánál állapították meg, leggyakrabban cocker spánielekben és uszkárookban figyelték meg, amelyeknél kifejezett fajtadiszpozíció áll fenn.

Az érintett állatokban a vérszegénység fokozatosan alakul ki és a tünetek (a halvány színű nyálkahártyák, a lépmegnagyobbodás és a fáradékonyság) kb. egy éves korra teljeseedik ki, az elhullás egy-két éven belül bekövetkezik. Laboratóriumi vizsgálattal kimutatható, hogy a vörösvérsejtek piruvátkináz aktivitása és ATP tartalma csökken, ez a változás a kodomináns öröklés miatt mind a homo- mind a heterozigótákban megállapítható, az utóbbiaknál az enzimaktivitás kisebb (kb. 50%-os) mértékben csökken. A foszfofruktokináz-hiány azonos a glycogenesis VII-es típusával (lásd ott). A piruvátkináz-hiány olyan vérsjeltoldódásos vérszegénység, amelyet a vörösvértettek glikolitikus piruvátkináz hiánya vált ki. Fajtadiszpozíció korábban csak a basenji kutyafajtánál volt ismert, azóta cairn- és west highland terrier, tacsó, beagle, chihuahua, spániel és amerikai eszkimó kutyafajtákban is megállapították. A vérszegénység fokozatosan alakul ki és a tünetek (halvány színű nyálkahártyák, lépmegnagyobbodás és fáradékonyság) kb. egy éves korra teljeseznek ki, a krónikus súlyos fokú anaemia miatt az elhullás egy-két éven belül bekövetkezik.

**Megelőzés, védekezés:** A heterozigóták fenotípusosan enzimaktivitás méréssel is szűrhetők. A PK gént ma már közvetlen géntesztel is kimutatják, a basenji kutyák szűrésére ajánlható.

## KOBALAMIN (B<sub>12</sub>) FELSZÍVÓDÁSI ZAVAR (IMERSLUND-GRÄSBECK SZINDRÓMA, IGS)

**Ok:** A rendellenesség a B<sub>12</sub>-vitamin felszívódásának zavarát vagy hiányát jelenti. Normális körülmények között a B<sub>12</sub>-vitamin a gyomor falában (gastric intrinsic factor, GIF; intrinsic factor-cobalamin complex, IF-cbl) és a csípőbélben (ileum, cubam receptor) található specifikus receptorokhoz kötődve szívódik fel a bélhámon keresztül. A cubam receptor kötőhelyeket adó fehérjéje aegységei a cubulin (CUBN) és az amnionless (AMN). Kutyákban mindkét fehérjében keletkezett pontmutációk (frameshift) okozzák a B<sub>12</sub> felszívódási zavart. Ritka, autoszomális recesszív öröklésmentet mutatók, amelyeknek következménye súlyos vérszegénység (anaemia perniciosa). A B<sub>12</sub>-vitamin számos anyagcserefolyamat kofaktora, szükséges a normális dezoxiribonukleinsav szintézishez, valamint a vércépzéshez. Hiánya makrociter *anaemiához* és idegrendszeri károsodásokhoz vezet. A B<sub>12</sub>-vitamin fölszívódásához egy úgynevezett intrinsic faktor szükséges, amit a gyomor nyálkahártyája és a hasnyálmirigy termel. Ez hozzákötődik a B<sub>12</sub>-vitaminhoz és elősegíti annak a vékonybélből történő fölszívódását.

A kutya, hasonlóan más állatfajokhoz, nagyon kis mennyiségű B<sub>12</sub>-vitamint igényel, és májában hosszú időn át hatékonyan tudja azt tárolni. Ezen fölül az enterohepatikus körforgalom is segít a kiválasztott B<sub>12</sub>-vitamin újra felszívódásában. Ennek eredményeként B<sub>12</sub>-hiány kutyafajtákban csak ritkán fordul elő.

**Jellemzők:** A homozigóta, 6-12 hetes kölykökben súlyos fokú vérszegénység alakul ki. A növédekéles esetek, étvágytalanság, nyálkahártyáik sápadtak. A vérkép hiperszegmentált neutropéniát, anizocitózis és poikilocitózis anémiát, és a csontvelő megablasztos jellegűt mutat. B<sub>12</sub>-vitamin injekciós adására a tünetek megszűnnek. Több kutyafajtában is megállapították, így az ausztrál juhászkutya, az óriás schnauzer, a beagle, a border collie, a német juhászkutya, a shar pei és a komondor fajtában is. Legismertebb az óriás schnauzerek B<sub>12</sub>-vitamin malabszorpciója. A B<sub>12</sub>-vitamin malabszorpció klinikai tünetei óriás schnauzer kölyköknél is már korai életkorban kialakulnak, a növekedés leáll, letargia, étvágytalanság jelentkezik, fehérvérsejthiány és végzetes kimenetelű vérszegénység alakul ki. A diagnózis a vészérum B<sub>12</sub>-vitamin koncentrációjának mérésével megerősíthető, parenterális B<sub>12</sub>-vitaminra adott reakció megfigyelésével, vagy a vizelet megnövekedett metilmalonsav-tartalmának mérésével alátámasztható. A metilmalonsav a B<sub>12</sub>-vitamin tartalmú koenzim hiánya miatti anyagcsere-zavar következtében ürül a vizelettel. Egészséges kutya vizeletében 10 mg metilmalonsav/g kreatinin mérhető, szemben a B<sub>12</sub>-vitaminhiány esetén mért 4000-6000 mg/g értékkel. A vérben emelkedett homocisztein-tartalom mérhető. A cubulin frameshift mutációs esetekben (beagle, border collie, komondor) és az AMN mutációnál (ausztrál juhász) szelektív proteinuria is kimutatható a fehérje reabszorpció hiányossága miatt. A cubulin a vesetubulusokban is expresszálódik, ezért mutációja esetén ez a folyamat zavart szenved.

IGS-hez hasonló anaémiát shar pei kutyáknál is megállapították, ezeknél a fenti receptorok mutációját nem igazolták, az anaémiát feltehetően más mutációk okozzák.

**Megelőzés, védekezés:** A homozigóták a jellemző klinikai tünetek alapján már növédekkorban megállapíthatók, a vérszegénység mindig csak egy-egy kölyköt, valószínűen az alom 25%-át érinti. A szülők ilyenkor egyértelműen heterozigóták. Az adott kutyacsaládban, a vérvonalban, ill. a rokonságban a heterozigóta hordozók DNS-teszttel szűrhetők. A B<sub>12</sub>-vitamin malabszorpciója nem jár együtt más táplálékanyagok felszívódási zavarával. A szájon át adott B<sub>12</sub>-vitamin az intrinsic faktor hiánya miatt hatástalan a hiányállapot megszüntetéséhez. A B<sub>12</sub>-vitamin malabszorpció csak rendszeres intramusculáris injekciók adásával gyógykezelhető. A hatékony dózis 0,5-1 mg 4-5 havonként.

## LYMPHOEDEMA (ANASARCA)

**Ok:** A kórképet jelenlegi ismereteink szerint változó penetranciájú domináns génmutáció okozza. A betegség a nyirokrendszer működészavara következtében alakul ki, már a kölykök megszületésekor látható.

**Jellemzők:** A nyirokkeringés zavarának két szélsőséges formája ismert, az egyik a *helyi*, a másik az *általános* vizenyő. A helyi formánál a kölykök végtagjai, esetenként a test egy

része és a farok is savósan beszűrődött. A savó helyi felhalmozódása a végtagok megvastagodását okozza, a beszűrődött területeken az ujj benyomata tartósan megmarad, fájdalomosság nem érezhető. A savós beszűrődés idővel csökken és javulás is lehetséges, a nyirokkeringés normalizálódhat. A súlyos általános formával született kölykök elhullanak. Labrador retriever, német juhászkutya, dog, pointer, angol bulldog és rottweiler fajtáknál tapasztalták. Az általános vízkórt mutató magzatok hatalmasan megnagyobbodnak és a szüléskor komoly akadályt képezhetnek. A nagy magzatok a szülő utat eltorlaszolja vagy a méh falához tapadva a szülőfájások leállításához vezetnek. Ilyenkor az életképes és bennrekedt magzatok megmentése csak császármetszéssel lehetséges.

**Megelőzés, védekezés:** Klinikai megjelenése nagyon jellemző, általában a kölykök életképessége sem megfelelő, náluk sokszor más szív- és keringési rendellenességek is kimutathatók. A domináns jellegű öröklődés, még a változó penetrancia mellett is megkönnyíti a védekezést. Ilyen magzatok esetében a szülőket egyértelműen terheltnek kell tekinteni.

### 3.7. A kültakaró és a bőr öröklődő betegségei

Az alábbi betegséglista azokat a kültakaró és bőrbetegségeket tartalmazza, amelyeknél feltételezhető a genetikai-örökletes háttér. DNS-teszt jelenleg csak kevés esetben hozzáférhető.

- ▶ **Albinismus:** Kutyáknál a teljes albinizmus rendellenesség, a klasszikus formájának, az OCA1 (vagy okulokután 1-es típusú, tirozináz mutáns, tirozináz negatív) albinizmusnak az előfordulásáról nem tudunk. Több kutyafajtában az OCA4-es albinizmust állapították meg, amely az SLCL45A2 génben két mutáció (deléció dobermannnál, missense kistestűeknél és fehér lhasa aponál) következménye. DNS-teszttel vizsgálható.
- ▶ **Alopecia (szőrtelenség, kopaszság, kongenitális hypotrichosis):** Egyes kutyafajták fajtajellege, domináns öröklődése jellemző, ritkábban recesszív mutációja is előfordul.
- ▶ **Acanthosis nigricans:** Lágyék és hónalji tájékon jelentkező hiperpigmentáció, bőrmegvastagodás és szőrhiány. Örökletes formája leggyakrabban tacsókban fordul elő.
- ▶ **Alfa-1 antitripszin-hiány:** A tüdő védőfehérjéje, hiányában tüdőemphysema, májbetegség és ritkán bőrproblémák (panniculitis) jelentkeznek.
- ▶ **A-vitamin kezelésre reagáló dermatosis.**
- ▶ **Bőrgyengeség (dermatosparaxis, hyperelastosis cutis, emberben Ehlers-Danlos szindróma):** Kutyában autoszomális domináns öröklődésű kollagén-betegség, nyúlékony, szakadékos, könnyen sérülő bőr jellemzi, amelyen nagy sebek és hegesedések gyakoriak.
- ▶ **Bőr-mucinosis:** Nagymennyiségű mucin fölhalmozódása a bőrben shar pei kutyáknál.
- ▶ **Cinkhiány:** *Cink kezelésre reagáló dermatosis:* Bőrgyulladás, szőrhiány, pikkelyezés és pörkképződés főleg a fejen. Gyógykezelés: cink-kiegészítés (cinkszulfát formájában) a táplálékkal. *Letális acrodermatitis:* Bull terrier kutyáknál cinkhiányos, progrediáló bőrgyulladás, minden esetben növendékkori elhullással jár.
- ▶ **Dalmaták bronz szindrómája:** Uricosis miatt kialakuló másodlagos jelenség, a nagy mennyiségben kiválasztott húgysav miatt a szőrtüszők gyulladása jellemzi, a bőr bronzos elszíneződést mutat.
- ▶ **Demodicosis (demodex atkáság):** Major histocompatibility complex (MHC) II-es osztályba sorolt gének (dog leukocyte antigen, DLA, class II) kifejeződése erőteljesebb demodicosisban szenvedő kutyákban, ezek az allélek immunológiai kockázatot jelentenek a fiatalkori generalizált demodicosis kialakulásában. Az immungyengeség és atkáság iránti nagyobb fogékonyság genetikai alapon, mutáns MHC gének hatására alakul ki.
- ▶ **Dermatitis/pyoderma, bőrrödő:** Másodlagos jelenség egyes immungyengeségi körkékben.
- ▶ **Dermatomyositis és ulceratív dermatosis:** Autoszomális domináns öröklés, collie és shetlandi juhászkutyákban, 7 hetestől 6 hónapos korban.
- ▶ **Dermoid sinus:** Gerincvelő-defektus, "vakzsák", meningitis, myelitis, gerincvelői fájdalom, merevség, és láz. A rhodesiai ridgeback és thai ridgeback kutyák a gerincszőr-barázdára történő tenyésztés miatt érintettek.
- ▶ **Discoid lupus erythematosus:** A szisztémás lupus erythematosus (SLE) megbetegedésre hasonlító autoimmun genodermatosis, jellemzőek az arcorri rész bőrelváltozásai. Kialakulásában a hajlam (poligénes háttér) és a környezeti tényezők játszanak döntő

szerepet. Fajtdiszpozíciós betegség, leggyakrabban collie és sheltie fajtákban fordul elő.

- ▶ **Ectodermális dysplasiák:** Kutyaiban három formája ismert, az AD szörtelesség (közép-és dél-amerikai és kínai kopasz kutyák), az X-hez kötött recesszív szörhiány (a test kétharmadát érintő szörhiány és a foghiányok is, német juhászkutyában) és az AR bőrgyengesség (skin fragility syndrome, számos kutyaajtában, logó, laza bőr)
- ▶ **Epidermális (folliculáris) dysplasia (black hair follicular dysplasia):** Fekete-fehér, trikolor, barna/kék és fehérfoltos kutyák bőrbetegsége, kipirult bőr, fekete területeken szörhullás és kopaszodás jellemzi. A fekete szín hígulásának (dilution, dd genotípusú kék/szürke kutyáknál) egyik nem kívánatos kísérő jelensége.
- ▶ **Epidermolysis bullosa:** Több típusa ismert (simplex, junctionális, dystrophiás), jellemző a hólyagos bőrleválás a lábvégen, a száj körül, a pofán és a genitáliák környékén, sok esetben végzetes kimenetelű.
- ▶ **Ichthyosis (halpikkely-betegség):** Jellemzője a genetikai heterogenitás és a nagyon változatos megjelenés, számos génmutáció okozhatja. Esetenként expressziós és penetrancia problémák is jelentkehetnek.
- ▶ **Juvenilis cellulitis (juvenilis pyoderma):** 3 hetestől 12 hónapos korú kölyköknél gyakori váladékképződés a bőrben és a külső hallójáratban (otitis externa).
- ▶ **Letális acrodermatitis (LAD):** Miniatúr bull terrier és bull terrierek végzetes kimenetelű immunhiánnyal és bőrgyulladással is járó cinkhiányos megbetegedése. DNS-tesztel vizsgálható.
- ▶ **Orrtükrő parakeratosis (hereditary nasal parakeratosis):** Labrador retriever kutyákban leírt keratinizációs zavar, autoszomális recesszív öröklődésű, az orrtükrő depigmentálódik, a szaruhámsejtek megszaporodnak, következményesen az orr bőre megvastagodik, kiszárad, rajta repedések keletkeznek. A tünetek 6 hónapos kor körül mutatkoznak meg. DNS-teszttel vizsgálható.
- ▶ **Pemphigus:** Változatos elváltozások (bőrpír, hólyagok, kimaródások, fekélyek, felrakódások, pikkelyezés, göbök) formájában megmutatkozó autoimmun alapon kialakuló bőrbetegségek csoportja. Kialakulásában a poligénes háttér, a hajlam és a környezeti tényezők játszzák a fő szerepet.
- ▶ **Schnauzer comedo szindróma:** Szaruképződési rendellenesség, a bőrön kis pörkös papulák, csomók (comedo) keletkeznek.
- ▶ **Sebacea adenitis:** A bőr faggyúmirigyének gyulladással járó megbetegedése fiatal kutyáknál, főleg a fejen. Uszár és akita kutyáknál öröklődő jellegét tapasztalták. Bár elsősorban kozmetikai probléma, a súlyos és makacs faggyúmirigy-gyulladást mutató egyedek továbbtenyésztése nem ajánlott.
- ▶ **Színhígulásos alopecia (colour dilution alopecia):** Fakó és kék (szürke) színű kutyák szörhullással járó megbetegedése, dobermann és számos más kék (szürke) színben is tenyésztett fajtákban.
- ▶ **Szisztémás lupus erythematosus (SLE):** Poligénes oktanú, több szervrendszert is érintő szisztémás autoimmun megbetegedés, kialakulásában a hajlam és a fajtdiszpozíció (skót juhászkutyák, német juhászkutyák, uszárak) fontos szerepet játszik.
- ▶ **Talppárna hyperkeratosis (számos fajtában):** Recesszív öröklődésű mutáció okozza, 6 hónapos korra kialakuló keratinizációs zavar, a megvastagodott talppárnákon repedések, sérülések keletkeznek, ami fájdalmas, sántaságot okoz, és másodlagosan befertőződhet. DNS-teszttel vizsgálható.
- ▶ **Vitiligo:** Jellemzője a depigmentálódás és a melanociták pusztulása a bőrben, gyakran autoimmun betegségek (SLE, DLE, pemphigus, hypoparathyroidismus) kísérőjeként figyelhető meg.

**A kültakaró és a bőr DNS-teszttel vizsgálható rendellenességei:**

- ▶ Orrtükör parakeratosis (hereditary nasal parakeratosis, HNPk): Labrador retriever.
- ▶ Halpikkely-betegség (ichthyosis, epidermolytic hyperkeratosis, EHK): Német dog, golden retriever.
- ▶ Letális acrodermatitis (LAD): Miniatúr bull terrier és bull terrierek.
- ▶ Talppárna hyperkeratosis (digitális/footpad hyperkeratosis, DH): Számos fajtában előfordul.
- ▶ Ectodermális dysplasia (bőrgyengeség, szakadékony bőr, ED): számos fajtában megfigyelték.

**ALBINISMUS**

**Ok:** A pigmentsejtek melanoszómaiban zajló pigment szintézis zavara a pigment termelés teljes hiányában (albinismus), vagy csökkenésében (hypopigmentatio) jelentkezhet. A pigment szintézisben részvevő több enzim, mint a tirozináz, dopakromtautomeráz, és más tirozinázszerű fehérjék (thyrosinase related protein, TRP1 és TRP2) génjeinek mutációi okozzák. Kutyában az OCA4-es típusú albinizmust állapították meg, amelyet az SLCL45A2 génben két egymástól teljesen eltérő mutáció (deléció dobermannál, missense kistestűeknél, fehér lhasanál) okozhatja. A heterozigóták vizsgálatára DNS-tesztet dolgoztak ki. Kutyafajban a teljes (tirozináz negatív) albinizmus előfordulása sem zárható ki teljesen, az ilyen kutyáknál a szem szivárványhártyája halványkék színű, és a pupillák pirosas színben tűnnek elő, jelezvén, hogy a szemben teljes pigmenthiány áll fenn (**19.a és 19.b kép**).

**Jellemzők:** Az albinó kutyák élet- és ellenálló képessége rendszerint csökken, de elérhetik a reprodukciós életkort is, sőt fajtaként is fenntarthatók. Környezeti és fényérzékenység miatt az ilyen egyedek bőrgyulladások és más fertőzések iránt fogékonyabbak, gyakran megfigyelhető náluk a szemrágás, a fénykerülés és az UV-sugárzás hatására kialakuló bőrrák (tumorszuppresszor génmutáció, melanomatososis).



**19.a és 19.b képek** – Teljes albinizmust, piros szeműséget és fénykerülést mutató mudi kölykök. (Feltehetően OCA1-es típusú albinismus, molekulárisan nem bizonyított, saját eset)

## ALOPECIA (KOPASZSÁG, SZÖRTELENSÉG, KONGENITÁLIS HYPOTRICHOSIS)

A kutya faj természetes velejárója és díszje a szőrzet. Mégis a szőr növekedését meghatározó gének mutációra hajlamosak és egyes fajtákon belül egyre-másra kopasz kölykök is megjelenhetnek az almokban. A szőrköntös hiánya kutyafajtáknál jól ismert, és általában rendellenességnek tekinthető. A szőrtelenség makacs visszatérése és különlegessége késztetett egyes tenyésztőket arra, hogy ilyen egyedeket fenntartsanak és továbbszaporítsanak. Napjainkban a szőrallergia is indokolhatja az ilyen fajták fenntartását. A szőrtelenség nem minden esetben jelent teljes szőrhíányt, a fejen, végtagokon és a fark végén gyéren szőrözött területek, szőrpamacsok is láthatók, a bőr változóan pigmentált. Már ez is mutatja, hogy kialakulásában többféle génmutáció (túlnyomóan domináns, ritkábban recesszív) vesz részt.

**Domináns mutáció:** A szőrtelen kutyafajták (perui inka orchid, inka szőrtelen kutya, kínai kopasz kutya, mexikói xoloitzcuintli nagyobb és törpe változata) zöménél a domináns mutáció (génátírási faktor, forkhead box transcription factor FOXI3) felelős a kopasz-ságért. Ezeket a fajtákat inkább csak melegebb éghajlaton lehet felelősséggel fenntartani. A domináns gén (Hr, hairless, szőrtelen) a homozigótáknál (HrHr) letalitást (életképtelenséget) okoz, azok még az embrionális és a magzati életben elpusztulnak. A heterozigóták (Hrhr) viszont csupaszok és életben maradnak, de náluk kapcsoltág (pleiotrópia) miatt, gyakran foghiányok és fogrendellenességek tapasztalhatók. Valamennyi domináns szőrtelen kutyafajtában vannak normális szőrös egyedek is, mivel párosításukból ilyenek is születnek (hrhr). A heterozigóták életképesek és szaporíthatók, párosításukkal az utódoknál klasszikus mendeli megoszlás tapasztalható (25% szőrös, 50% kopasz heterozigóta, 25% elpusztul).

A kopasz kutyák egy része, valójában nem is teljesen szőrtelen, egyes testfelületeiken így pl. a kínai kopasz kutyánál, a fejen és a végtagokon gyér és selymes szőrszálak találhatóak, a kutyák a bőrben jelenlévő pigmentáltság miatt igen tarka képet mutatnak. A kínai kopasz kutyáknak hosszú és drótszőrzete van.

**Recesszív mutáció:** A szőrtelenséget az amerikai szőrtelen terriernél recesszív mutáció okozza (hl, hairless, szőrtelen). Ez a kutyafajta lényegesen eltér a kínai, ill. a közép- és a dél-amerikai kopasz kutyáktól. A homozigóta kutyák (hlhl) szőrösen születnek, majd néhány hónapon belül elvesztik teljes szőrzetüket. A génmutáció, egy kinázféleséget (serum/glucocorticoid regulated kinase family member 3, SGK3) érint, amely nem kapcsolódik foghiányokhoz és fogrendellenességekhez. Mivel a fajta még nagyon új és beltenyésztett, a változatosság növelése céljából, a normális szőrzetű származási fajtájával, a rat terrierrel (HIHI genotípusú) időnként visszakereszteznek. A keresztezésekből normális és teljes szőrzetű, recesszív heterozigóta (hlHI) egyedek születnek, amelyeket kopasz kutyákkal keresztezve már 50%-ban amerikai szőrtelen terriereket és 50%-ban újabb heterozigótákat kapunk. Az amerikai szőrtelen terrier valójában a rat terrier mutáns fajtaváltozatának tekinthető.

Eltekintve az elfogadott és tenyésztett domináns és recesszív szőrtelenséget mutató kutyafajtáktól, a részleges és a teljes szőrhíányt más fajtákban genetikai rendellenességnek kell tekinteni. Ellene igen könnyen, a szőrzethiányosságokat mutató egyedek kisselejtezésével védekezhetünk.

**Hipoallergén kutyák:** Egyes kutyafajtákról azt tartják, hogy szőrzetük kevésbé allergén, és nem nagyon okoz emberben allergiás tüneteket. Ez nem igaz, hiszen nem ismerünk olyan kutyafajtát, amelynek szőrzete és nyála ne okozhatna allergiát. Az allergének inkább a kutya nyálában és váladékaiban és kevésbé a szőrzetében találhatók. Az erős vedlés és a szőrhullás mindenesetre növelheti az allergizálódás esélyét. Ezért egyes kutyafajták (uszkar, bichon, yorkshire és drótszőrű terrier), éppen a csökkent vedlési hajlamuk miatt, valóban kevésbé tekinthetők allergizálóknak.

### ACANTHOSIS NIGRICANS

**Ok:** A bőr rendellenes hiperpigmentációja számos kutyafajtában előfordul. Két alapvető típusa ismert, az *elsődleges* típus leggyakrabban a tacsókónál tapasztalható, de bármely más kutyafajtában is előfordulhat. Familiáris és fajtadispozíciós jellegéből adódóan *öröklődő* rendellenesség (genodermatosis). Öröklésmódja nem teljesen tisztázott, autoszomális recesszív mendeli, illetve poligénes öröklődését feltételezik. Emberben domináns öröklésmentet mutat. A másodlagos típus bármely kutyafajtában előfordulhat, kialakulása elsősorban környezethatásokra vezethető vissza másodlagosan, valamely pl. endokrin megbetegedés (hypothyreosis, Addison-, Cushing-betegség, ivari hormonális zavarok, elhízás), baktériumos, gombás, atkás fertőzés, vagy allergiás és atopiás dermatitis, táplálékallergia, esetleg elsődleges keratinizációs rendellenesség kísérő bőrtüneteként jelentkezik. A bőr sötétedését a pigmentsejtekben nagymennyiségben termelődő és felhalmozódó eumelanin (fekete, barna) pigment okozza.

**Jellemzők:** Az elsődleges acanthosis nigricans jellegzetessége, hogy 1 éves kor alatti fiatal kutyáknál (főleg tacsókónál) már megállapítható, nem feltétlen kísérik gyulladásszerű tünetek, a hiperpigmentáltság diffúz jellegű és az érintett bőrterületek gyulladásmentesek (**20. kép**). A túlpigmentált állapot nem gyógykezelhető. A másodlagos típus főbb közös jellemzői a bőrgyulladás kialakulása és a gyógykezelhetőség, az alpbántalom gyógykezelésével rendszerint a túlpigmentált bőrelváltozások is megszűnnek. A másodlagos típusnál, az alpbántalom függvényében, a bőrgyulladás változatos formái és tünetei tapasztalhatók. A jellemző túlpigmentáltság és a bőrelváltozások mindkét típusnál a bőrredőkben és főleg a hajlatokban, a hónalj részén, a has alján, a lágyéktájékon, a combok belső felületén láthatók. A bőr sokszor megvastagodik, nedvezik, a szőrzet kihull, felszínén változatos felrakódások is előfordulhatnak.



**20. kép** – Acanthosis nigricans tacsókónál  
(Forrás: [www.budapestiallatorvos.hu](http://www.budapestiallatorvos.hu),  
Dr. Gazsi Nóra, méltányos használat)

**Megelőzés, védekezés:** A tacsók örökletes acanthosis nigricans-a ellen csak szelekciós módszerekkel védekezhetünk. A klinikai eseteknél mindkét szülőt a defektes gének hordozóinak kell tekinteni. A recesszív génhordozás miatt családi halmozódást mutató állományok egyedeit sem célszerű továbbtenyésztetni.

## ICHTHYOSIS (HALPIKKELY-BETEGSÉG)

**Ok:** Tipikusan heterogéniát mutató bőrbetegség. A kutya hiperkeratózissal járó eseteinek csak mintegy egyötödében mutatható ki genetikai háttér. Emberben számos mutációt leírtak, a kutya esetében is igazoltak különféle mutációkat, amelyek általában autoszomális recesszív öröklésmentet mutatnak. A legtöbb mutáció a bőrben zajló zsírsavcserét vagy a keratinképződést érinti. Ismertebb és azonosított gének az ICHTYN, a PNPLA1 és a KRT10 (keratinfehérje). Ezek a mutációk általában kevésbé súlyos bőrpikkelyezést és hiperkeratinizációt okoznak. Súlyosabb mutációnak tekinthető a transzglutamináz-1 (TGM1) gén 9. intronjába beépülő 1980 bp-os transzpozon.

**Jellemzők:** A súlyosabb kórformák jellemzője a teljes testfelületen jelentkező és főlhalmozódó halpikkely-képződés (hyperkeratosis). Ichthyosist eddig több kutyafajtában is leírtak, ismertebb a PNPLA1 mutáció (foszfolipáz-féleség), amely a golden retrievereknél a test alsóbb részeinek hiperpigmentációjával járó enyhé fokú hámlásos hiperkeratózisa, a pikkelyező hámlás már egy éves kor alatt megállapítható. A bőr megvastagodása és gyulladása nélkül mutatkozó hámláshoz másodlagosan nedvező bakteriális szőrtüszőgyulladás is társulhat és ez által allergiás bőrbetegségekre emlékeztethet. A golden retrieverek ichthyosisára DNS-tesztet is kidolgoztak. Ichthyosist eddig több kutyafajtában is leírtak, többek között a rhodéziai ridgeback, a német dog, a jack russel terrier (TGM1), az amerikai bulldog (ICHTHYN) és más fajtákban és keresztezésekben is. Súlyosabb kölyökkori típusainál az eutanázia is szóba jön, enyhébb esetekben (lokálisan jelentkező pikkelyezésnél, hiperkeratózisznál) a bőrbántalom gyógykezeléssel viszonylagosan remisszióban tartható.

## ECTODERMÁLIS DYSPLASIA

Az ektodermális eredetű szövetek, szervek rendellenességeit foglalja magába. A genetikai megbetegedések nagy csoportját takarja, a humángenetikában már az ektodermális géneknek mintegy 150 mutációját mutatták ki. Kutyafajban eddig három ektodermális diszpláziás betegséget igazoltak, mindháromra DNS-tesztet is kidolgoztak.

**Szörtelenség (alopecia, hypotrichosis):** Ektodermális diszplázia, amely a mexikói szőrtelen kutyánál (xoloitzcuintli), a perui szőrtelen és a perui inka orchid, a bolíviai szőrtelen khala, a kínai crested és a mandzsúriai szőrtelen kutyáknál a fajtastandard része. Autoszomális domináns öröklődésű génmutáció (FOXI3), ahol a Hr/Hr homozigóták letálisak, a heterozigóták minimálisan szőrözöttek. A mutációhoz fogrendellenességek, foghiányok (premolaris, caninus) kapcsolódnak. (Itt is megjegyzendő, hogy az amerikai szőrtelen terriernél más mutáció van a háttérben!) A heterozigóták a szőrtelenek, de egyes fajtákban szőrpamacsok láthatók a fejen, a végtagokon és a fark végén.

**Szakadékony bőr (skin fragility syndrome):** Számos fajtában látható hámló és fölösleges bőrtömeg képződése. Autoszomális recesszív módon öröklődik, a homozigóták életképtelenek (letalitás).

**Szőrhullás (hypotrichosis):** Az X-hez kötött részleges szőrtelenséget német juhászcutyában állapították meg. Recesszíven öröklődik, a hím cutyánál foghiányok és verejtkmirigyek hiánya állapítható meg. A szőrhullás a test két oldalán változó mértékben mutatkozik meg.

### CINKHIÁNY (LETÁLIS ACRODERMATITIS, LAD)

**Ok:** Cink malabszorpció és *cink-hiányállapot*, illetve cink-reszponzív *dermatosis* kialakulhat mikroelemekben kiegyensúlyozatlan táp etetése következtében, de örökletes cinkfelszívódási zavar következményeként is. A legsúlyosabb ilyen, autoszomális recesszív örökletes cinkfelszívódási rendellenesség és bőrbetegség a bull terrierek *letális acrodermatitise (LAD)*. A táp cinktartalma ilyenkor még nagy cinkkoncentrációk esetén sem képes felszívódni. A LAD oka az MKLN1 génben (CFA14-es kromoszómán) keletkezett frameshift mutáció, ami jelentős mértékben megváltoztatja a fehérje géntermék működőképességét. Az MKLN1 gén, számos sejtben expresszálódó muskulin-1 intracelluláris fehérjét kódolja, amely sokrétű funkciója révén részt vesz sejtadhéziós, fejlődési és sejten belüli szállítási folyamatok szervezésében.

**Jellemzők:** A LAD esetében, a sejt immunitás súlyosfokú károsodása miatt már kölyökkutyákban megmutatkozik a cinkhiányos megbetegedés. A homozigóta acrodermatitiszben szenvedő kölykök elmaradnak fejlődésükben, növekedésük 10 hetes életkorukig gyakorlatilag leáll, és rajtuk súlyos bőrelváltozások jelentkeznek. Az immunhiányos állapot pyoderma és más fertőzések (gyakran tüdőgyulladás) kialakulásához vezet. Az állapot letális, az átlagos túlélési idő 7 hónap, de a növendékek egy évnél rendszerint nem élnek tovább. Kevésbé súlyos örökletes cinkhiányos állapot fordulhat elő az alaszakai malamut, a szibériai husky, a dán dog és a dobermann fajtákban. Azoknál az alaszakai malamut kutyáknál, amelyek autoszomális recesszív örökletes alapon törpe növésűek, a törpeség a cinkfelszívódás zavarával is együtt jár. A cinkfelszívódás zavarára rendszerint már fiatal korban jelentkezik, de egyes állatokban csak élettani stressz állapot (vemhesség, hideg környezet) hatására manifesztálódik. A dermatológiai tüneteket a bőr varasodása, hámlása jellemzi a fejen, a csánkánál és a külső nemi szervek körül. A dermatológiai szövettani képet a diffúz parakeratózis-hiperkeratózis uralja.

**Megelőzés, védekezés:** Enyhébb cinkfelszívódási zavar táplálással befolyásolható. A cink malabszorpció a legtöbb esetben csak csökkent fölszívódási képességet jelent, ezért nagy cinktartalmú takarmánnyal a kutya cinkellátása megoldható. A tünetek a takarmánnyal adott napi 100 mg cink-szulfát hatására 1-2 hét alatt jelentősen javulnak, sőt általában meg is szűnnek. Az érintett állatok számára a cinkkiegészítést egész életük során folytatni kell. A cink-szulfát hányingert okozó hatása csökkenthető, ha azt a tápba bekeverik. Hasonlóan kedvező hatású a földúsított cinktartalmú élesztő etetése is.

A letális acrodermatitis esetében a cinkbevitellel nem érhető el eredmény. A LAD-ra DNS-tesztet is kidolgoztak, s így a heterozigóták szűrése bull terriereken megoldott. A heterozigóták egymás közötti párosítása mellőzendő, azok legfeljebb csak egészséges LAD-mentes egyedekkel párosíthatók.

### EPIDERMOLYSIS BULLOSA (DISZTRÓFIÁS ÉS JUNKCIONÁLIS) ÉS EPIDERMOLITIKUS HYPERKERATOSIS

**Ok:** A disztrófiás epidermolysisnél a VII-es kollagén, a junkcionálisnál a LAMA3 (bőrben termelődő laminin féleség) gén mutációja, a hyperkeratosisnál a 10-es keratin-gén mutációja okozza a bőrbetegséget, mindhárom AR öröklődésű.

**Jellemzők:** Az epidermolysis jellemző tünetei növendék állatoknál, a szőrtelen részek (orr, lábvégek) hólyagos bőrgyulladás (21. kép), és a hyperkeratosis, amely fokozott elszarusodás és bőrpikkelyezés formájában mutatkozik meg. A hólyagos bőrgyuladást több fajtában, a hyperkeratosiszt eddig a norfolk terrierben állapították meg.

**Megelőzés, védekezés:** A klinikai diagnózis megbízható, de molekuláris módszert is kidolgoztak már.



21. kép – Bullmastiff fajtájú növendék kutya mellső végtagjain jelentkező disztrófiás epidermolysis (saját megfigyelés)

### FEKETE SZŐRTÜSZŐK DISZPLÁZIÁJA (EPIDERMÁLIS VAGY FOLLICULÁRIS DYSPLASIA, BLACK HAIR FOLLICULAR DYSPLASIA)

Helyi, kis területekre korlátozódó, sajátos szőrhullással járó genetikai bántalom. A fekete-fehér tarkázott és színhígulásos (szürke, kék) kutyaajtáknál tapasztalható a pigmentált (fekete) területeken a szőr megritkulása és kitöredezése, a fehér részeken ugyanakkor a szőrzet érintetlen. A betegség már kölyökkorban manifesztálódik és néhány hónapos állatoknál látható. Érdekessége még, hogy a szőrtüszők diszpláziája a fekete-fehér határterületeken, továbbá a fejen és a nyakon nem mutatkozik. Többnyire a törzsön látható szőrhullásos területeken a bőr sötét és időszakonként erősen pikkelyező lehet. Öröklődése nagy valószínűséggel monogén recesszív jellegű.

## A BŐR KÖTŐSZÖVETI DISZPLÁZIÁJA

A bőr kollagén rostos szöveteinek fejlődési zavara, amely a bőr rugalmasságának elvesztésével jár. Az embernél ismert hasonló megbetegedés miatt gyakran *Ehlers-Danlos* szindrómaként emlegetik. A bőr laza, puha és bársonyos tapintatú. Nagyon jellemző, hogy már kisebb traumákra is a bőr nagyfokú törékenysége miatt repedések, szakadások keletkeznek. A sebek mélyülnek és csak vontatottan, erőteljes hegeképződés mellett gyógyulnak. *Domináns* génmutáció okozza, amely homozigóta formában letális jellegű, heterozigóta formában a jellemző bőrbetegséget váltja ki. Ilyen állatok felnevelése és tenyésztésben tartása nem ajánlott.

## DERMOID CISZTÁK, SZINUSZOK

A bőrben, elsősorban a gerincvonal mentén, ritkán mélyre terjedő járat, szinusz található, amelynek belsejét bőr és szőrszálak borítják. A járatokon keresztül a bőr könnyen fertőződik és körülötte tályogok, szövetburjánzások alakulnak ki. A képleteket sebészi úton kell eltávolítani. A rhodéziai ridgeback fajtánál a gerinc mentén húzódó sajátos hosszanti szőrforogóban (*szőrléc a hátgerincen*) a szinuszokat gyakrabban tapasztalták, ami fajtadispozícióra utal. Dominánsan öröklődő ritka és nem nagyon lényeges rendellenesség. A rhodéziai és a tai ridgeback kutyafajtákban, a gerincoszlop vonalában, a hosszanti szőrléc fajtajelleg. Ezt a különleges küllemi jegyet több gén (FGF3, FGF4, FGF19, ORAOV1) duplikációja és ritkábban pontmutációja (SNP) okozza, valamennyi mutáció dominánsan öröklődik.

## KÖLDÖKSÉRV

Viszonylag gyakran látható, nem túl lényeges hiba. Kialakulása kétféleképpen lehetséges:

1. – sokgénes örökletes alapon és
2. – művi úton (a köldök születés kori szabálytalan szakadása következtében).

Számos fajtában, egyes almokban szinte halmozottan lép fel. Ilyenkor az apai és az anyai vonalban a gének halmozódása feltételezhető. A köldöksérv *változatos formában* és súlyossággal jelentkezik, ami *sokgénes* jellegére utal. Enyhébb esetekben a köldök tájékán kisebb zsírszövetet (cseplésrészletet) tartalmazó cisztaszerű képlet látható és tapintható. Az ilyen sérvök nem okoznak komplikációt, a sérvkapu beszűkül, a zsírszövet rendszerint kizáródik és elfolyósodik. A sérvkapu záródása elejét veszi komolyabb hasi szervek kizáródásának. A súlyosabb sérvöknél a nyílás akár többujnyi tágasságot is mutathat, a gyakorlatilag csak elvékonyodott, hártyszerű bőrrel fedett sérvtartalomban a cseplés mellett belek is megjelenhetnek. A köldöksérveket még növendék korban *műtéti úton meg kell szüntetni*. Feltűnő halmozódásakor és súlyosabb esetek jelentkezésekor pedig megelőző intézkedéseket kell hozni. A súlyosan terhelt és főleg almaikban nagyarányú sérvességet produkáló állatokat nem ajánlatos tenyésztésben tartani. A nőstény kutyáknál előforduló *lágycsér*v hasonlóan ítéendő meg, ez mindössze annyiban különbözik a köldöksérvtől, hogy a combhajlatban egy vagy két oldalon jelentkezik és tartalmát képezhetik belek, vemhes méh és a cseplés. Ugyanúgy műtéti úton gyógykezelendő és hasonló súlyú terheltségnek tekintendő.

## PEMPHIGUS (PEMPHIGUS COMPLEX)

**Ok:** A bőr különböző formákban megnyilvánuló *autoimmun* megbetegedése. Poligénes oktanú, kialakulásában a *hajlam*, a *fajtadiszpozíció (genotípus)* és a *környezeti tényezők* (egyes hormonok, káros táplálék-összetevők, distressz, UV-leégés, vegyi anyagok, gyógyszerek) fontos szerepet játszanak. Kórfejlődésében a bőr (az epidermis) *dezmoglein* fehérjei ellen termelődő autoellenanyagoknak van döntő szerepe. A dezmogleinek a keratinociták összetapadását biztosító adhéziós fehérjemolekulák, amelyek sérülésével a hámsejtek szétválnak, elkülönülnek és lekerelkednek, acanthocytákká alakulnak át, a folyamatot acantholysisnek nevezzük. A diffúz acantholysis eredményeként a bőr felszínén hólyagok és fekélyek képződnek. A pemphigus különféle formáinál az ellenanyagok különféle tapadási fehérjéket érintenek, és így igen változatos és eltérő súlyosságú bőrelváltozások alakulnak ki. A pemphigus vulgáris esetében a dezmoglein-3 a foliaceus-nál a dezmoglein-1 fehérje ellen indul meg az autoimmunoglobulin termelődés.

**Jellemzők:** A pemphigus igen változatos bőr és nyálkahártya elváltozások, bőrpír, hólyagosodás, kimaródások, fekélyképződések, nedves és száraz felrakódások, pikkelyezés, göbök formájában megmutatkozó, autoimmun alapon kialakuló dermatózis. A pemphigus lényegében egy bőrbetegség csoportot jelent (*pemphigus complex*), és különféle jellegzetesebb formái különíthetők el.

A legsúlyosabb formájánál, a ritka *pemphigus vulgaris*-nál (német és skót juhászkutyáknál) a hólyagos-fekélyes elváltozások a szájon, az ajkakon, a szájüregben, az orron, a füleken, a hónalji és az ágyéki tájékon, a mancsokon és a körmökön, a végbél környékén, a hímekben a tasakon, a nőtényekben a hüvelyben is láthatók. A bőrelváltozások gyakran és jellemzően a bőr és a nyálkahártya határterületein figyelhetők meg. A szájüreg nyálkahártyája az esetek 90%-ában érintett. A hímeket súlyosabb mértékben érintheti, és a bőrbántalom általában 6 éves kor után lép fel.

A nagyon ritka *pemphigus vegetans*-ra a szabálytalan, nedvező göbös, ritkán hólyagos-göbös elváltozások, és esetenként papillómaszerű burjánzások jellemzőek, a *pemphigus vulgaris* jobb indulatú formájának tekinthető.

A viszonylagosan leggyakrabban előforduló *pemphigus foliaceus* esetében az egyébként igen változatos bőrelváltozások (göbök, felrakódások, pikkelyezés, szőr hullás, kimaródások) ritkán láthatók a száj környékén és a bőr-nyálkahártya határterületein, a nyálkahártyákon, így a szájüregben sem láthatók elváltozások. Viszont erősen érintettek az arc-orri részek, a fülek, a végtagok és a talpi felületek is. Az orr depigmentálódása nagyon gyakori, a folyamat elhatalmasodhat és a léziók az egész testfelületen megmutatkozhatnak. Az állat állapota váltakozhat, a betegség hol súlyosbodik, hol enyhül, súlyos esetekben láz és nagyfokú elesettség is tapasztalható (**22. kép**).

A *pemphigus erythematosus* a foliaceus-ra emlékeztet, de itt az arc orri részen, de főleg az orron láthatók bőrelváltozások, jellemzőek a pusztulák, a felrakódások, az eróziók és a depigmentálódott foltok (vitiligo) az orrtükrön és a felső ajakon. Ritkábban a talpi felületen és a genitáliákon is láthatók elváltozások.

A *paraneoplasticus pemphigus* nagyon ritka bántalom kutyában, jellemzője a nyálkahártyákon és a nyálkahártya-bőr határterületeken megmutatkozó hólyagos elváltozás. Különféle neoplasmás (thymoma, thymus lymphoma, lép sarcoma) megbetegedések kísérik, a daganatos betegség függvényében általános és szisztémás tünetek is jellemzik.

**Megelőzés, védekezés:** A pemphigus vulgaris és foliaceus nem gyógykezelhető, de kortikoszteroidok, nem szteroid gyulladáscsökkentők és immunmodulánsok (imuran) sokszor élethosszig tartó adásával az állapot valamelyest remisszióba hozható. A pemphigus erythematosus és a vegetans enyhébb megbetegedések, a terápiára jól reagálnak. Az immunzuppresszív kezelések nem kívánatos mellékhatásaival számolni kell. Az immunrendszer általános legyengülése másodlagos fertőzések kialakulásához vezethet. A bőrelváltozásokból vett biopszia és a kórszövettani vizsgálat jól tájékoztat az egyes pemphigus formák citológiai jellemzőiről. Direkt immunfluoreszcens vizsgálattal az egyes pemphigus típusoknál jellemző mintázatú IgG és komplement lerakódások mutathatók ki intercellulárisan vagy a bazális membránon. Az autoimmun alapon kialakuló pemphigus megállapításában az antidezmoglein ellenanyagok, mint molekuláris markerek kimutatása döntő jelentőségű.



22. kép – Pemphigus foliaceus a gyógykezelés előtt és 10 nappal a gyógykezelés megkezdése után

(Forrás: researchgate.net, méltányos használat)

### SZISZTÉMÁS LUPUS ERYTHEMATOSUS (SLE) - DISCOID LUPUS ERYTHEMATOSUS (DLE)

**Ok:** Több szervrendszert is érintő *autoimmun* megbetegedés klasszikus példája. Poligénes oktanú szisztémás betegség, kialakulásában a *hajlam, a fajtadispozíció (genotípus) és a környezeti tényezők* (UV-fény, vegyi anyagok, gyógyszerek) döntő szerepet játszanak.

**Jellemzők:** Skót juhászkutyák, német juhászkutya, uszkárok ritka bőrbetegsége, de az elváltozások a nyálkahártyákon is előfordulhatnak. Az SLE kutyában heveny, krónikus és ciklikus formában jelentkezik. Jellemző tünetek; láz, merev járás, sántaság, sokizületi

gyulladás, az orrnyergen szimmetrikus „pillangó” formájú bőrgyulladás. Más autoimmun és nem autoimmun betegségekkel is együtt járhat, SLE-ban fennállhat még vörösvérsejt oldódásos anaemia, thrombocytopenia, és leucopenia is. Súlyos szövődmények a pyelonephritis, a szeptikus arthritis és a septicaemia.

**Megelőzés, védekezés:** Az SLE nem gyógykezelhető, de kortikoszteroidok (kortizol) és immunmodulánsok (imuran) adásával valamelyest remisszióba hozható. A bőrbioopszia és a kórszövettani vizsgálat jól tájékoztat az elváltozások citológiai jellemzőiről. Az autoimmun SLE markeres megállapításában az antinukleáris ellenanyagok kimutatása döntő jelentőségű.

**Discoid lupus erythematosus (DLE):** A szisztémás lupus erythematosus (SLE) megbetegedésre hasonlító bőrbetegség, itt azonban a bőrelváltozások csak az arc orri részen láthatók. Ez is autoimmun bőrbetegség, amelynek kialakulásában a betegségre való hajlam (poligénes háttér) és a környezeti tényezők játszanak döntő szerepet. A fajtadispozíció kifejezett, leggyakrabban collie és sheltie fajtákban állapították meg, a megbetegedett kutyák 60%-a nőstény.

### 3.8. Az anyagcsere öröklődő zavarai; anyagcsere és lizoszóma tárolási betegségek

Az egyes öröklődő anyagcsere rendellenességek vizsgálata ma az érdeklődés homlokterében áll és egyre-másra írnak le olyan újabb genetikai bántalmakat, amelyek ebbe a csoportba sorolhatók. Közös jellemzőjük, hogy különféle anyagcseretermékek, jelzőanyagok és enzimaktivitások változásainak kimutatásával jól diagnosztizálhatók. Egyre több a hordozó egyedek kimutatására alkalmas DNS-teszt is.

A sokszínű öröklődő anyagcsere-betegségek között jellemző a *lysosomális tárolási betegségek* csoportja, amely során valamely enzimhiány következtében anyagcseretermékek halmozódnak fel a sejtekben és a lysosomákon, és sok esetben a szervezet általános megbetegedését okozzák. Az enzimhibák az anyagcsere veleszületett rendellenességei, általános klinikai jellemzőjük, hogy a megszületéskor még rendszerint egészséges kölykök növendékkorban, az anyagcseretermékek fokozatos felhalmozódása következtében, fejlődésben visszamaradva progresszív idegrendszeri károsodásokat, mozgászavarokat mutatnak, a tünetek súlyosbodásával az ivarérettség elérése előtt rendszerint elhullanak. Az anyagcsere-betegségek más csoportjainál a szabályozó és a szállító fehérjék, valamint a receptorok megváltozásai és működészavarai a jellemzőek.

#### Anyagcsere és lizoszóma tárolási betegségek

- ▶ **Fanconi szindróma (renális glükózuria):** Aminosav és cukorürítés normális vércukorszintek mellett. A szénhidrát anyagcsere zavara, a vizelettel glükóz ürül; sok vízvívás, gyakori vizelet jellemzi hasonlóan a cukorbetegséghez. Több kutyafajtában is előfordul, glükózuria kimutatással szűrhető. Szerzett (vesekárosodás) és örökletes alapon (Fan1 génmutáció) is kialakulhat.
- ▶ **Glutation elégtelenség:** Hemolitikus anaemia, progresszív gerincvelő elfajulás, perifériás idegrendszeri és vázizom működészavar, aminosav ürítés, gyakran súlyos idegrendszeri szövődeményekkel.
- ▶ **Hyperlipoproteinaemia (hypertriglyceridaemia, hypercholesterinaemia):** Magas vérzsírértékek a zsírananyagcsere (gyakran a lipoproteinlipáz) zavara miatt.
- ▶ **L-2 hidroxiglutársav ürítés (L-2-HGA):** Örökletes neurometabolikus megbetegedés, a cerebroszpinális folyadékban és kisebb mértékben a vérplazmában megemelkedik a glutársavszint, enyhe mozgató idegrendszeri rendellenesség, mozgás koordinációs zavar, esetleg görcsök jelentkezhetnek.
- ▶ **Réz-toxicosis (CT, canine copper toxicosis, réztárolási zavar):** A réz-metabolizmust szabályozó gén (COMMD1) mutációja, májbeli rézfőlhalmozódás miatt súlyos rézmérgezés és krónikus májgyulladás alakul ki, bedlington terrier és ritkán a west highland white terrier betegsége, de ismeretes más kutyafajtában is.
- ▶ **Xanthinuria:** A purinbázisok anyagcsere-végtermékeként xantin-főlöszleg jelenik meg a vérplazmában és nagy mennyiségben ürül a vizelettel. Ér, izom és vesekárosító hatást fejt ki, xantin húgykővesség, ritkábban veseelégtelenség alakul ki.
- ▶ **MDR1 (gyógyszer, ivermektin érzékenység):** Autoszomális recesszív öröklődésű gyógyszer-érzékenység, a mutáció a gyógyszerek szabályos membrán-transzportját za-

varja meg. Súlyos idegrendszeri tünetek és elhullás is jelentkezhet. Skót juhászkutyánál és rokonainál gyakoribb. DNS-teszt elérhető.

- ▶ **Obesitas/adipositas (ADI, elhízás):** Az elhízást a flat coated retriever és a labrador retriever kutyáknál a POMC (pro-opiomelanokortin) génben deléciós mutációval hozták összefüggésbe. Az AR öröklődésű elhízás fokozott étvágygal, falánksággal és erőteljes súlygyarapodással jár a homozigótákban, DNS-teszttel vizsgálható.

### Lizoszóma tárolási (részben idegrendszeri) betegségek

A lizoszóma tárolási betegségek az anyagcsere enzimeinek hiányosságai, elégtelenségei (*enzim mutációk*), amelyek az adott anyagcsereúton jellemző közbülső anyagcseretermék sejtbeli felhalmozódásához (a központi idegrendszerben is) és progresszív idegrendszeri megbetegedés és tünetek kialakulásához vezetnek. *Autoszomális recesszív öröklődésűek* és csak a homozigóták betegszenek meg, a heterozigótákban kb. 50%-kal lecsökkent enzimaktivitás mérhető. Legtöbbjük fiatal és növendék kutyákban végzetes kimenetelű megbetegedés.

- ▶ **Ceroid lipofuscinosis (neuronal ceroid lipofuscinosis, NCL, emberben *Batten*-betegség):** Ceroid részecskék (fluoreszcens lipopigment) rakódik le az ideg- és a gliasejtekben. Több fajtában is leírták.
- ▶ **Fucosidosis:** L-fukozidáz enzimelégtelenség miatt fukozban gazdag termék halmozódik fel számos szervben, köztük az agyban is. Következmények: mentális zavarok, szív-megnagyobbodás, görcsök, csontvelő-károsodás, progresszív idegrendszeri megbetegedés és elbutulás.
- ▶ **Globoid sejt leukodystrophia (GLC, globoid cell leukodystrophy galaktozilceramid lipidosis, emberben *Krabbe*-betegség):** Elhullással járó neurodegeneratív megbetegedés, a GALC gén (galaktocerebrozidáz) mutációja és a galaktocerebrozidáz enzim elégtelensége.
- ▶ **Glucocerebrozidosis (*Gaucher*-betegség):** A savas béta-glukozidáz enzim elégtelensége, idegrendszeri rendellenességgel és tünetekkel jár.
- ▶ **Glycogenosis (glycogen storage disease, GSD, típus IIIa, *Cori*-betegség):** Az amilo-1,6-glukozidáz enzim elégtelensége, német juhász és akita kutyáknál 6-12 hetes korban remegés, izomgyengeség, inkoordinált mozgás, hypoglycaemia és izomrángások mutatkoznak.
- ▶ **Gangliosidosis1 (GM1):** A lizoszómális hidroxiláz enzimek defektusa, GM1-gangliozid felhalmozódás, cerebelláris ataxia-dysmetria, fejrángás, egyensúlyvesztés, nystagmus, spasztikus bénulás, tetraplegia, látászavar, elesettség, remegés, agresszív viselkedés és elhullás.
- ▶ **Gangliosidosis2 (GM2):** Béta-hexozaminidáz enzim hiánya, GM2-gangliozid felhalmozódás, látászavar, rendellenes viselkedés, inkoordinált, merev mozgás.
- ▶ **Lagotto storage disease (LSD, lagotto romagnolo olasz vízikutya cerebelláris tárolási betegsége):** AR öröklődésű, nem teljes penetranciájú, progresszív jellegű tárolási betegség. A kisagy idegsejtjei szenvednek sejthalállal járó károsodást. Jellemző tünetek: koordinálatlan mozgás (cerebelláris ataxia), szemmozgások (nystagmus), viselkedészavarok (elesettség, agresszivitás). Lassú progresszív jellegű, 4 hónapos kor után 4 éves korig jelentkezik, egyes egyedeknél hosszabb ideig is elhúzódhat, a tünetek későbbi súlyosbodásával azonban rendszerint az állat elaltatására kerül sor.

- ▶ **Mannosidosis:** mannozidok fölhalmozódása a szövetekben a mannozidáz enzim hiánya miatt, a tünetek az előzőekhez hasonlóak.
- ▶ **Mitokondrium-myopathia:** Piruvát dehidrogenáz-hiány a mitokondriumokban, az állat nem szívesen mozog.
- ▶ **Mucopolisaccharid II:** Mukopoliszaharid komplexek és mukolipidek fölhalmozódása test szerte, csontdeformitások jellemzőek.
- ▶ **Mucopolysaccharidosis (típus: MPS I, MPS VI, MPS VII):** Recesszív monogénes öröklődés, a szénhidrát-anyagcsere zavara, a vizelettel glükozaminoglikozidok (GAG) ürülnek. A kölyköknél túlérzékenység, a hátulsó végtagokon görcsök jelentkeznek, 2-4 hónapos korban állapítható meg. Izom és csontváz rendellenességek, ízületi és csonttorzulások jellemzőek. GAG kimutatással szűrhető. Egyes beagle típusú kutyáknál előfordul.
- ▶ **Sphingomyelinosis (Niemann-Pick betegség):** Neurodegeneratív megbetegedés, mozgás-inkoordináció.

#### DNS-teszttel vizsgálható anyagcsere és lizoszóma tárolási betegségek:

- ▶ Ceroid lipofuscinosis (neuronal ceroid lipofuscinosis, NCL); border collie, amerikai bulldog, tacskók, angol szetter, tibeti terrier, angol springer spániel. NLC-A génmutáció az amerikai staffordshire terrierben.
- ▶ *Fanconi* szindróma (glucosuria normál vérglükózszinttel, aminosav ürítés); basenji, norvég szánhúzó kutyafajták.
- ▶ Fucosidosis; angol springer spániel.
- ▶ Globoid cell leukodystrophy (*Krabbe*-betegség); cairn terrier, west highland white terrier.
- ▶ Glycogenosis (GSD, glycogen storage disease) IIIa típus; curly coated retriever.
- ▶ *Pompe*-betegség (GSDII, glycogen storage disease, II típus).
- ▶ *Von Gierke*-betegség (GSD Ia, glycogen storage disease, Ia típus).
- ▶ GM1-Gangliosidosis; portugál vízi kutya.
- ▶ GM2-Gangliosidosis; japán chin.
- ▶ L-2-HGA, hidroxiglutársavürítés; staffordshire bull terrier.
- ▶ Mannosidosis; német juhászkutya.
- ▶ Mucopolisaccharid II; német juhászkutya.
- ▶ Mucopolysaccharidosis (típus: MPS I, MPS IIIA,B, MPS VI, MPS VII); német juhászkutya (MPS VII), törpe pinscher (MPS VI), törpe schnauzer, schipperke (MPS IIIB).
- ▶ Réz-toxicosis (copper toxicosis); bedlington terrier.
- ▶ Lagotto storage disease (LSD, lagotto romagnolo kutya tárolási betegsége).
- ▶ Obesitas (adipositas, ADI, elhízás).

### CEROID LIPOFUSCINOSIS (NEURONÁLIS CEROID LIPOFUSCINOSIS, NCL)

**Ok:** Fiatalkori lipid-anyagcserezavar és következményesen progresszív *neurodegeneratív* megbetegedés, amely során a központi idegrendszer ideg- és gliasejtjeiben, de más szervekben (máj, lép, szív, vese) is zsírszerű anyag (lipofuszcín, autofluoreszcens, UV fényben fluoreszkáló lipopigment) halmozódik föl. A háttérben több génmutációt is kimutattak, amerikai bulldogban a cathepsin D gén (CSTD) mutációját, a border collie-ban és a tacsókóban a NLC5 nonsense mutációját, az amerikai staffordshire terrierben NLC-A génmutációt, a tibet terrierben az ATP13A2 gén frameshift mutációját, mindegyik génmutáció autoszomális recesszív öröklődésű.

**Jellemzők:** Jellemző tünetek: látás (retina atrophia) és mozgászavarok, viselkedési rendellenességek (agresszivitás, túlzott félnkség, epileptoid tünetek, hiperaktivitás), koordinálatlan mozgás, ataxia, görcsök, túlérzékenység. Általában kétéves korig bekövetkezik az elhullás. Számos fajtában, de leggyakrabban tacsókó, border collie, tibeti terrier és amerikai bulldog fajtákban állapították meg. Az amerikai staffordshire terrierekben az NCLA-A génmutációja okozza, amelyre DNS-tesztet is kidolgoztak. Az amerikai staffordshire terriernek közel 40%-a génmutáció hordozója. Súlyos megbetegedés, amely a központi idegrendszer degenerációjával jár. Az első ataxiás tünetek 3-5 éves korban jelennek meg. Jellemző tünetek az imbolygó és a bizonytalan járás, de remegés és görcsök is megfigyelhetők. Az idegrendszeri megbetegedés végső fázisában a mozgáskoordináció teljes hiánya lép fel és az állat mozgásképtelen. Gyógyíthatatlan és rendszerint euthanásiára kerül sor.

A ceroid lipofuscinosis fiatalkorú, de felnőtt korú kutyákban is nagyon gyakran másodlagos epilepsziás tüneteket okoz. (További részletek az epilepszia leírásánál).

**Megelőzés, védekezés:** A neuronális ceroid-lipofuszcinoszis DNS-markerek és DNS-teszt segítségével is vizsgálható és szűrhető, nincs gyógykezelési lehetőség. A homozigóta beteg egyedek születése megelőzhető hordozó egyedek párosításának elkerülésével. A heterozigóták egészségesekkel párosíthatók, bár ez is megfontolandó, mivel súlyos bántalomról van szó és a hordozók utódainak 50%-a ismételt hordozó lesz.

### ALFA-FUCOSIDOSIS

**Ok:** Az alfa-1-fukozidáz enzim hiánya miatt a szövetekben, a periférián és a központi idegrendszerben komplex molekulák, fukoglikoszfingolipidek és mukopoliszacharidok halmozódnak föl. Az enzim hiányában elmarad a komplex fehérjék és lipidek lebontása, s azok a különböző szervekben (nyirokcsomók, hasnyálmirigy, máj, vesék, tüdő, csontvelő, agy és idegsejtek) halmozódnak föl.

**Jellemzők:** A springer spánielnél viszonylag ismertebb, progresszív jellegű, fatális kimenetelű betegség. A betegség 18 hónapos és 4 éves kor között jelentkezik. A fiatal kutyák központi idegrendszerének működése erősen érintett. Az idegrendszeri tünetek jellemzőek, ami elsősorban a mozgató idegek és a mentális funkciók zavarában mutatkozik

meg. A kutya tanulékonyága gyenge, megváltozik vérmérséklete, viselkedési zavar, egyensúlyzavar, súlycsökkenés, vakság és sükettség lép fel.

**Megelőzés, védekezés:** Az alfa-1-fukozidáz *fucal* génjét izolálták és klónozták, kutyában az 1-es kromoszómán található, molekuláris diagnózis és heterozigóta-szűrés lehetséges.

### GANGLIOSIDOSIS

**Ok:** Különböző lysosomal enzimek (GM1, gangliozid-béta-galaktoszidáz és részben alfa-neuraminidáz, GM2, béta-hexozaminidáz-A) hiánya és glükolipidek (gangliozidok 1 és 2) felhalmozódása a központi idegrendszerben. Mindkét forma recesszív öröklődésű enzim mutáció.

**Jellemzők:** Neuromuskuláris tünetek; mozgászavar, spasmus, végtaggörcsök, bénulás, ataxia, túlérzékenység, vakság, sükettség, nyelv-, máj- és lépmeagnagyobbodás jellemzi. A GM1 és GM2 gangliosidosis a kölykök növekedéskori elhullásának egyik genetikai oka. Az elbutulásos kórkép általában csak 3-6 hónapos, az elhullás kb. 2 éves életkorban következik be.

**Előfordulás:** A GM2 változatot a német rövidszőrű vizslánál, pointer-nél, a GM1-est a beagle-nél, a huskynál és a német juhászkutyánál állapították meg.

**Megelőzés, védekezés:** A vizelettel ürülő glükozaminoglikozidok kimutatásával fenotípusosan is szűrhető. DNS-tesztet kidolgoztak mindkét típusra.

### GLIKOGÉNTÁROLÁSI BETEGSÉGEK (GLYCOGENOSIS I-VIII)

**Ok:** A szénhidrát-anyagcsere örökletes zavarai változatosak, általában valamely szénhidrát (fruktóz, galaktóz, oligoszacharid, glikogén) szöveti felhalmozódása jellemzi, a glikogéntárolási betegségeknek mintegy nyolcféle típusát írták le. Többféle öröklésment (AR, AD, XL) és változatos enzimdefektusok jellemzik. Glycogenosist a glükóz-6-foszfátáz, a glükózidázok és a foszforilázok hiánya egyaránt okozhat. Ismertebb szénhidrát-anyagcsere zavarok a glükóz intolerancia, a galactosaemia, a galaktokináz-hiány, a glycogenosisek, a glükóz-6-foszfátdehidrogenáz-hiány, a glükózfoszfátizomeráz-hiány és a mannosidosis. Kutyánál az I-es és a VII-es típusú glycogenosist ismert molekuláris genetikai szinten is. Az AR öröklődésű IV-es típust norvég erdei macskában, a VII-es típust (PFK) abesszin, sziámi és rövidszőrű macskákban állapították meg.

**Jellemzők:** A klinikai tünetek változatosak, a glikogén felhalmozása a máj megnagyobbodását és a vércukorszint csökkenését, következményesen inzulinhiányt, izomgörcsöket és zsírmozgósítást, esetenként cardiomegaliát és vesehipertrofiát okoz. Az I-es típusú glycogenosiban (*von Gierke*-kórnál) a glükóz-6-foszfátáz hiányában a vércukorszint jelentősen esik, nincs glikogén mobilizáció és a szervezetben tejsav

halmozódik fel. Már régóta ismert a kutyák glükóz-6-foszfátáz hiányában kialakuló *Cori*-betegsége (*von Gierke*-kór), máltai pincsnél egyértelműen monogénes recesszív öröklődésű.

A VII-es típusú glycogenosisnál (*Tarui*-kórnál) az izomzatban lévő foszfofruktokináz (PFK) hiányában sem a vércukor, sem a májglikogén nem metabolizálódik, az izomzat glikogéntartalma emelkedik, majd következményesen haemolyticus anaemia alakul ki. Az angol springer és az amerikai cocker spániel fajtában az izom PFK-izoenzim hiánya tartósan fennálló kompenzált haemolyticus anaemiát és néhány esetben haemolysist és haemoglobinuriát is okoz. A klinikai tünetek kutyánál enyhébbek, sőt el is maradhatnak, kivéve a haemolyticus kríziseket és a myopathiával, súlyos izomgyengeséggel is járó eseteket. A jellemzőbb tünetek; elesettség, gyengeség, halvány vagy sárgás tónusú nyálkahártyák, lép és májmegnagyobbodás, a krízisek idején lázas állapot.

**Megelőzés, védekezés:** A fenotípusos diagnózisban a vizelettel ürülő szénhidrátok és az enzimaktivitás mérések segíthetnek. Az izom PFK gént a kutya 16-os kromoszómáján azonosították, közvetlen géntesztel a recesszív heterozigóták szűrhetők.

## GLOBOIDSEJTES LEUKODYSTROPHIA

**Ok:** A GALC gén mutációja és a béta-galaktocerebrozidáz hiánya okozza. Az idegsejtekben és a makrofágokban (globoidsejtekben) galaktoszfingozin (galaktozilceramid), a mielin egyik összetevője rakódik le. Az enzimnek több allélmutása is ismeretes.

**Jellemzők:** Súlyos, fiatalkori, elhullással végződő centrális és perifériás neurológiai megbetegedés. A betegséget a központi és a kereszt-tájéki idegek progresszív leukodystrophiája jellemzi, nem metabolizálható lipidek fölhalmazódása miatt az idegsejtekben. A tüneteket túlérzékenység (tremor, remegés, görcsök) és a kereszt-tájéki idegek myelinisatiós zavara (idegelfajulásos keresztbénulás, ataxia végtaggyengeség) uralja. Westie és cairn terrier, ír szetter kutyáknál, 3-8 hónapos korig, basset hound-nál később, 1,5-4 éves korig jelentkezik. Jellemző klinikai tünetek: lemaradás a növekedésben, koordinálatlan mozgás, ataxia, remegés, göcsök, merev járás, izomgyengeség, egyensúlyzavar (oldalra esés, bukácsolás), megváltozott viselkedés, látászavarok, majd terminális szakaszban bénulásos tünetek, lesóványodás, demencia és inkontinencia. A megbetegedett homozigóta növendékek gyógyíthatatlanok, az eutanázia ilyenkor már megfontolandó.

**Megelőzés, védekezés:** A heterozigóták a csökkent béta-galaktocerebrozidáz mérésével fenotípusosan szűrhetők, de molekuláris módszer is rendelkezésre áll, a heterozigóták DNS-tesztel szűrhetők.

## HYPERCHYLOMICRONAEMIA (HYPERLIPOPROTEINAEMIA, HYPERLIPIDAEMIA)

**Ok:** A lipid anyagcsere nagyon összetett folyamat, az enzimek bármelyikének defektusa a lipoproteinek koncentrációjának változásaihoz vezethet. Kutyánál az öröklődő

zsír-anyagcserezavar hátterében többnyire a lipoprotein-lipáz (LPL) hiánya áll. Az enzimdefektus autoszomális recesszív öröklődésű.

A hyperlipidaemia általában a lipid anyagcsere zavarát okozó egyéb tényezők másodlagos hatásaként jelentkeznek, és jellemző rá, hogy a legalább 12 órán át éheztetett kutyák vérplazmájának triglicerid- és koleszterinszintje kórosan magas marad. Nem örökletes hátterű, másodlagos hyperlipidaemia kialakulása gyakran megfigyelhető a diabetes mellitus, hypothyreoidismus, pancreatitis, nephroticus szindróma és a máj megbetegedése esetén. Egyes gyógyszerek, mint például a glükokortikoidok és más immunsuppresszív hatású szerek szintén a plazma lipidszintjének emelkedését okozzák, azonban ez a hatás csak átmeneti jellegű.

A törpe schnauzerek hyperlipidaemiáját örökletesnek tartják, miután előfordulási gyakorisága ebben a fajtában nagy, ezen kívül az érintett állatokban rendszerint nem diagnosztizálható olyan betegség, amely másodlagos módon okozná a hyperlipidaemiát. A törpe schnauzerek elsődleges hyperlipidaemiájának mutációs oka jelenleg nem ismert. Valószínűsíthetően örökletes lipoprotein-lipáz hiánya vagy a lipoprotein-lipázt aktiváló apoprotein hiánya okozhatja. A lipoprotein-lipáz a kapillaris-, illetve az endothelszövetben lokalizálódik és a kilomikronok, illetve a VLDL (very low density lipoproteins) által szállított triglicerideket hidrolizálja, hogy azok a sejtekben metabolizálódhassanak. A lipoprotein-lipáz csökkent aktivitása nehezíti a triglicerideknek a sejtekbe való bejutását, és így a magas kilomikron szint fennmaradását, illetve a VLDL-metabolizmus zavarát eredményezi. Az apo C-II apoprotein hiánya hasonló hatást mutat. Ez az apoprotein a lipoprotein-lipáz kofaktora és normális esetben a kilomikronok és a VLDL komponense. Humán klinikai tapasztalatok alapján az apo C-II hiánya esetén a tünetek hasonlóak, mint a lipoprotein-lipáz hiányakor.

Az elsődleges (örökletes) hyperlipidaemia előfordulási gyakorisága kisebb, és elsősorban a törpe schnauzer és a beagle kutyákban ismert. A primer hyperlipidaemiát a vér lipid-transzportja mechanizmusának zavara okozza. A vizes közegben oldhatatlan lipidek vérben való szállításához ugyanis az szükséges, hogy náluk nagyobb vízzoldékonyságú fehérjékhez, illetve foszfolipidekhez kötődjenek. A szabad zsírsavak transzportja a vérben szérumalbuminhoz kötve történik, ugyanakkor a triglicerideket és a koleszterolésztereket a lipoproteinek szállítják. A lipoproteinek gömbalakú makromolekula komplexek, amelyek felületét lipidek borítják, vékony membránt alkotva. A lipoproteinek külső membránjában lévő receptorfehérjéket apoproteineknek nevezik. Ezek teszik lehetővé, hogy a lipoproteint felhasználó szövet felismerje a molekulát. Az apoproteinek a lipidmetabolizmusban szerepet játszó enzimek kofaktoraiként is fontosak.

A lipoproteineket lipidarányuk szerint, sűrűségük alapján lehet csoportosítani. A kutyák lipoproteinjeit, hasonlóan a humán lipoproteinekhez, négy nagyobb osztályba lehet sorolni. A kilomikronok a zsírok vékonybélből való felszívódása során keletkeznek, részben a táplálék eredetű triglicerideket szállítják az extrahepatikus szövetekhez, részben pedig a koleszterint a májba. A kilomikronok takarmányfölvételt követő mintegy két óra múlva jelennek meg a vérben, a plazma trigliceridszintje átmeneti emelkedését okozva. A szövetekbe jutó trigliceridek metabolizmusa során azokat a lipoprotein-lipáz zsírsavakra és glicerinné hidrolizálja. A lipoproteinek második csoportját a *nagyon kis sűrűségű lipoproteinek (VLDL)* alkotják. Ezek az endogén triglicerideket szállítják a májból az extrahepatikus szövetekbe, ahol azok energiaforrásként hasznosulnak, vagy

a zsírszövetben raktározódnak. A VLDL-frakció, a kilomikronoktól eltérően, a májban állandóan képződik, és az éhezési állapotok során az endogén trigliceridek transzportját végzi. A *kis sűrűségű lipoproteinek* (LDL, low density lipoproteins) a koleszterint szállítják a májból az extrahepatikus szövetekbe, ahol az beépül a sejtmembránba, vagy szteroid hormonok szintézisére használandók föl. A *nagy sűrűségű lipoproteinek* (HDL, high density lipoproteins) szintén képesek koleszterint szállítani, azonban szerepük az, hogy a feleslegben lévő koleszterint visszashállítsák a májba. A fölösleges koleszterin az epével kiválasztódik, és a bélsárral kiürül.

A táplálkozást követő hyperlipidaemia természetes jelenség, amelyet elsősorban a kilomikronok mennyiségének átmeneti megnövekedése eredményez, és 6-10 órán belül megszűnik. Az éhező kutyában mutatózó tartós hyperlipidaemia azonban kóros jelenség, és több betegség rizikófaktora. Éhező kutya esetében azt tartják hyperlipidaemiának, ha a plazma triglicerid koncentrációja meghaladja a 150 mg/dl (1,7 mmol/l), a koleszterin-koncentráció pedig a 300 mg/dl (7,8 mmol/l) értéket.

**Jellemzők:** A betegséget a korai atherosclerosis, a bőr sárgás elszíneződése (xanthomatosis), szemelváltozások és anaemia jellemzi. Beagle, törpe schnauzer fajtájú kölyökkutyákban a szem is mutat elváltozásokat és a pajzsmirigy diszfunkcióját is igazolták. A bántalmat klinikailag, általában a hyperchylomicronaemia, a szemfenéken lipidlerakódás és a perifériás idegek bénulása (a különféle arci és végtag-idegbénulások) jellemzi. Ritkábban a bőrben sárgás csomók (xanthomák) és a parenchymás szövetekben granulomák láthatók, a vérplazmában sokszor szabad szemmel is feltűnik a chilomikron (CM) okozta zavarosság. Az eléggé jellemző idegbénulásokat az idegek mellett képződő xanthomák nyomása okozza. A vér koleszterin- és triglicerid-koncentrációja emelkedett, a lipoproteinek között a CM aránya lényegesen magasabb. A centrifugált vérplazma jellemzően zavaros és krémszerű felülúszót képez. A ritka betegség öröklődését és familiáris halmozódását egyértelműen igazolták.

A tartós hyperlipidaemia hasi fájdalommal, hányással, hasmenéssel, anorexiával, agyvérzéssel, májmegnagyobbodással, valamint egyes szövetek elzsírosodásával járhat együtt. Hasonló módon, mint egyes humán örökletes hypertrigliceridaemiák esetében, kutyákban szintén megnő a heveny pancreatitis kialakulásának veszélye. Kutyák esetében megnövekedett plazma koleszterinszint esetén lipid lerakódást figyeltek meg a corneában. Ugyanakkor kutyákban hypercolesterinaemia esetén arteriosclerosis ritkán alakul ki, és ha előfordul is, az rendszerint veleszületett, vagy spontán hypothyreoidismus következménye.

Klinikailag egészséges *törpe schnauzerekben* gyakran éhezési hyperlipidaemia mutatható ki. Az esetek előfordulási gyakorisága az ivartól független és a hyperlipidaemia rendszerint a 4 évesnél idősebb állatokban jelentkezik. A hyperlipidaemiát túlzott mennyiségű kilomikron- és megnövekedett trigliceridszint jellemzi. A szérumban koleszterin koncentrációja ugyanakkor vagy normális, vagy csak enyhén emelkedett. Megfigyelték, hogy akut pancreatitisben törpe schnauzerek szérumban lipáz és amiláz aktivitása megemelkedett. A pancreatitis okát a hypertrigliceridaemiával magyarázták. A hypertrigliceridaemiás kutyák vagy tünetmentesek, vagy ismétlődő abdominális fájdalom, hányás, hasmenés, diszkomfort érzése jelentkezik náluk. Az abdominális distressz általában néhány napig tart, majd megszűnik. Sok esetben a klinikai tünetek hasonlóak az akut pancreatitiséhez, azonban a laboratóriumi vizsgálatok sokszor nem támasztják azt alá. Ezt a szindrómát pseudo-pancreatitisnek is nevezik.

**Megelőzés, védekezés:** A beteg állatok LPL aktivitása heparin adása után alacsony szinten marad. A primer hyperlipidaemia táplálással befolyásolható. A normális takarmányozásról kis energia- és zsírkoncentrációjú (a szárazanyagoknak maximum 6%-a), ugyanakkor magas rostszintű (a szárazanyagoknak minimum 10%-a) tápra kell váltani, ha az éhezési szérum-trigliceridszint eléri, vagy meghaladja az 500 mg/dl (5,6 mmol/l), a szérum koleszterin koncentrációja pedig a 750 mg/dl (18,1 mmol/l) értéket. Éhezési hypertrigliceridaemiát mutató, de klinikailag tünetmentes törpe schnauzerek diétás takarmányozását akkor kell elkezdni, ha a hypertrigliceridaemia a néhány hét után megismételt vizsgálat során is fennáll. A kisebb zsírtartalmú (8-12% a szárazanyagban) táp elősegíti a triglicerid tartalmú kilomikronok, valamint a VHDL lipoproteinfrakció mennyiségének csökkenését a vérben. A diétás táplálás során a szérumlipidszint normalizálódását néhány hét múlva ellenőrizni kell. A hyperlipidaemiás kutya csak a diétás tápot kaphatja, külön "jutalomfalatokkal", ételmaradékokkal etetni nem szabad. A hyperlipidaemia ugyanis acut pancreatitisre hajlamosít, amelyet akár egy zsírosabb adag etetése is kiválthat.

Idősebb állatokban előfordulhat, hogy a hyperlipidaemia megszüntetése csupán a táp zsírtartalmának csökkentésével nem érhető el. Ilyen esetekben egyes, a humán gyógyászatban ismert, lipidszintet csökkentő gyógyszerek (sztatinok, fibrátok, farmakológiai niacinadagok), illetve omega-3 zsírsavakban gazdag halolajok, növényi magolajok (napi 30-60 mg/ttkg) használata próbálható ki, azonban ezeknek a hatása kutyákban még nem teljesen tisztázott.

## MUCOPOLISACCHARIDOSIS

**Ok:** Jellemzője különféle mukopoliszacharidok (glükózaminoglikánok, hialuronsav, kondroitinszulfát-A, -B és -C, keratánszulfát és heparánszulfát) felhalmozódása a csont- és a porcshövetekben, a bőrben és a szaruhártyában, de részben a vizelettel is kiválasztódnak. Több génhelyen számos AR öröklődésű génmutáció okozhat hasonló megbetegedést, egyértelműen *heterogénia* áll fenn.

**Jellemzők:** A heterogéniát mutató anyagcsere-rendellenességek, a különféle enzimdefektusoktól függően, többféle kórformája ismert, kutyánál (német juhászkutya, schipperke, törpe schnauzer fajtákban) az *I-es*, a *III-as*, a *VI-os* és a *VII-es típus* fordul elő.

*Mucopolysaccharidosis I* (alfa-L-iduronidáz-hiány): Azonos lokuszon lévő két különböző, de azonos hatású mutáció okozza. Fiatal kutyánál törpenövés, mozgás és látászavarok (szaruhártyahomály), fájdalmas és duzzadt ízületek jellemzik. A röntgenvizsgálat epiphysis dysgenesist és ízületek körüli csontszaporulatot mutat.

*Mucopolysaccharidosis IIIa és IIIb:* Az SG-szulfohidráz és az NA-glükózaminidáz enzim hiánya okozza.

*Mucopolysaccharidosis VI* (arilszulfatáz-B-hiány): Dermatán-szulfát halmozódik fel a szövetekben, klinikai jellemzőit tacsuknál írták le. Eszerint törpenövés, arccsonttorzulások, más csontvázdeformitások, összetett idegrendszeri tünetek és retinasorvadás jellemzi. A betegség kivételesen nem érinti a termékenységet és az életképességet, a homozigóta betegeknek akár utódai is szülehetnek.

*Mucopolysaccharidosis VII* (béta-glükuronidáz-hiány): Dermatán- és heparán-szulfát felhalmozódása jellemzi, a tünetek a fentiekhez hasonlóak.

**Megelőzés, védekezés:** Kutyában az I-es, a III-as, a VI-os és a VII-es típus molekuláris szinten is ismert. A mutáns alléleket klónozták és a heterozigóták kimutatására közvetlen géntesztet is kidolgoztak. Mucopolysaccharidosis I-nél a vizelettel dermatán- és heparánszulfát ürül. A mucopolysaccharidosis VI esetében a vizelettel nagy mennyiségben ürülő dermatánszulfát és a fehérvérsejt-zárványok kimutatása alapján a bántalom diagnosztizálható.

### RÉZMÉRGEZÉS (COPPER TOXICOSIS, CT, RÉZTÁROLÁSI BETEGSÉG)

**Ok:** A cöruoplazmin és citokromoxidáz (ATP-áz) hiánya (COMMD1 génmutáció) miatt a szervezet rézfölöslege az agyban (a bazális ganglionokban) és a májban rakódik le és réztoxicosist okoz. Autoszomális recesszív öröklődésű, nagyon ritka fiatalkori betegség. A réz a vasfölszívódás, vastranszport, hemoglobinképződés és a citokromoxidáz enzimszisztéma normális működéséhez szükséges. A normális rézmetabolizmus során a fölösleges réz a májba jutva az epével kiválasztódik. Az epekiválasztás zavarai azt eredményezhetik, hogy a réz a májban olyan mértékben fölhalmozódik, amely akár a toxikus szintet is elérheti. Az ilyen esetekben a rézfölhalmozódás másodlagos, amely a máj elsődleges betegsége következtében alakul ki. Egyes kutyafajtákban (bedlington terrier, sky terrier, west highland white terrier, dobermann, cocker spániel, labrador, dalmata) a rézfölhalmozódás elsődlegesen, örökletes alapon is kialakulhat a májban, amelyet réztárolási betegségeknek is neveznek. A réz a májban a táplálék réz tartalmától függetlenül az állat életkorának előrehaladtával párhuzamosan halmozódik föl és krónikus degeneratív májbetegséget eredményez. Hasonló réztárolási betegség emberben is előfordul (*Wilson-kór*).

**Jellemzők:** A klinikai tüneteket (letargia, anorexia, hányás, abdominális fájdalom, ascites, icterus), amelyek rendszerint csak 4-8 éves korban jelentkeznek, májnecrosis és cirrhosis okozza. A májnecrosis akut formája ritka. Egyes állatokban a vese tubuláris necrosis is előfordul, amit polyuria és polydypsia jelezhet. A genetikai alapú rézmérgezés elsősorban terrier (bedlington, west highland white és sky terrier) kutyafajtákban ismert. A tünetek agyi (retardáció, mozgászavar, görcsök) és májeredetűek (cirrhosis), esetenként haemolyticus anaemia is megállapítható. A fiatalkori vagy a későbbi elhullás a súlyosbodó rézmérgezés következménye. A szérumban a réz és cöruoplazmin szállítófehérje-szintje alacsony.

**Megelőzés, védekezés:** A máj normális rézkoncentrációja kutyákban 200-400 mg/kg szárazanyag, és ez megmarad az egész élettartam során. Réztárolási betegségben az állat néhány hónapos korától kezdődően a máj réz tartalma fokozatosan növekedik, és 800 mg/kg fölé emelkedik. Amikor a réz koncentrációja eléri a mintegy 2000 mg/kg szárazanyag értéket, centrolobuláris hepatitis alakul ki, amelyet a szérumban májenzimek aktivitásá-

nak megemelkedése is jelez. Különböző fajtájú kutyákban a toxikus szint különböző életkorokban alakul ki. A rézfölhalmozódás a toxikus szint elérése után is folytatódik, és a réz koncentrációja a májban elérheti a 10 g/kg szárazanyag értéket is. A réztárolási betegségekre hajlamos kutyafajtákban a betegséget a szérumenzimek vizsgálatával lehet kiszűrni, még egyéves koruk előtt. Ha a szérum alanin-amino-transzamináz (ALT) szintje megemelkedik, májbiopsziával lehet a megemelkedett réztartalmat igazolni, miután az ALT szint megemelkedése nem specifikus, azt más betegségek is okozhatják. A homozigóta betegek májbiopsziás vizsgálattal és a bedlington terrier kutyafajtában a heterozigóta egészséges hordozók mikroszatellita-markeres DNS-teszttel szűrhetők. A primer réztárolási betegség takarmányozással is befolyásolható. A réztárolási betegség esetén rézben szegény takarmányozást (diétát) kell alkalmazni az egész élettartam alatt. A réz vizelettel történő kiürülését elvileg növelni lehet kelátok (penicillamin, trientin) alkalmazásával, a penicillamin azonban egyes állatokban toxikus hatású lehet. A réz felszívódását a cink antagonizálja. A javaslatok szerint, naponta kétszer adott 100 mg cink-acetát 3 hónapon át előnyös hatású, majd az adag a felére csökkenthető. Az érintett kutyák egész élettartamuk alatt kezelést igényelnek.

### FANCONI SZINDRÓMA

**Ok:** A vesetubulusok transzportzavara, amely kialakulhat veleszületett (örökletes) és szerzett alapon. A basenji kutyák egyik régóta ismert, először USA-ban leírt genetikai betegsége. Autoszomális recesszív öröklésmentét tesztpárosításokkal és a Fan1 génmutáció kimutatásával igazolták.

**Jellemzők:** Nagyon változatos klinikai képet mutató vesebetegség, akár tünetmentesen (glükózürítés, normális vércukorszint, aminosavürítés, főleg cisztin), de enyhébb-súlyosabb veseelégtelenség (tubuláris acidosis, vesenekrózis) formájában is megmutatkozhat. Az észak-amerikai basenji fajtában örökletes formája fordul elő. Az emberi Fanconi szindrómától lényegesen különbözik, emberben gasztrointesztinális transzportzavar is kíséri a cukorürítéssel járó veseelégtelenséget. A súlyosabb tüneteket mutató kutyákra jellemző tünetek: sok vizívás, gyakori vizelés, súlyvesztés, kiszáradás, glükózúria és azotémia. A betegség a veseelégtelenség és a papilláris vesenekrózis irányában súlyosbodhat.

**Megelőzés, védekezés:** Gyógykezelés enyhe esetekben nem szükséges, az érintett, de gyakorlatilag tünetmentes egyedek éveikig (akár 6-8 éves korig) is élhetnek, veseelégtelenség fennállásakor az acidózis stabilizálása és elektrolit oldatok adása lehet indokolt. A genetikai formánál a homozigóták (cukorürítő) nem tenyészthetők, a feltételezett heterozigótákat is célszerű kivonni a tenyésztésből.

### 3.9. Az endokrinum öröklődő hormonális betegségei

#### Az endokrinum genetikai betegségei:

- ▶ **Diabetes mellitus:** Az örökletes forma 6 hónapos korig jelentkezik.
- ▶ **STH-kezelésre és szteroid-hormonokra reagáló dermatosis.**
- ▶ **Hyperadrenocorticismus** (*Cushing's syndrome*).
- ▶ **Hypoadrenocorticismus** (*Addison's disease*).
- ▶ **Hypothyreoidismus** (congenitális hypothyreosis, veleszületett csökkent pajzsmirigyműködés golyvával).
- ▶ **Juvenilis hyperparathyreoidismus** (elsődleges mellékpajzsmirigy-túlműködés).
- ▶ **Hipofizeális törpeség** (ritka, arányos törpeség, nanoszómia).

#### Az endokrinum DNS-teszttel vizsgálható rendellenességei:

- ▶ Congenital hypothyreosis / hypothyroidism (CHG).
- ▶ Dwarfism (pituitary dwarfism / hypopituitarism).
- ▶ Juvenilis hyperparathyreoidismus.

#### HYPOADRENOCORTICISMUS (ADDISON-KÓR)

**Ok:** A mellékvesekéreg teljes hormontermelését érintő AR öröklődésű betegség kutyában. Mind a glükokortikoidok (kortizol), mind a mineralokortikoidok (aldoszteron) termelődése hiányos, vagy teljesen elmarad. Az okozó mutációt eddig még nem azonosították, poligénes hátterét és autoimmun jellegét feltételezik. A poligénes alapokon belül nagyhatású és módosító gének/génmutációk is felelősek kialakulásáért.

**Jellemzők:** Standard uszár kutyákban állapították meg, igazolhatóan örökletes jelleggel, főleg egyes családokban és vérvonalakban. A megbetegedést súlyos tünetek kísérik, elesettség, étvágytalanság, gyengeség, súlyvesztés, nagyfokú folyadékvesztés, hasmenés, testhőmérséklet csökkenés, remegés, sok vízivás, gyakori vizelet, gyenge és lassú pulzus, hasi fájdalom és bélvérzés.

**Megelőzés, védekezés:** ACTH (adenokortikotrop hormon) stimulációs teszttel a mellékvese funkció csökkenése jól megállapítható. ACTH adása utáni órában igen alacsony vagy semmilyen kortizol vérszint nem mérhető. Mellékvesekéreg hormonok adásával az *Addison*-betegség tünetileg gyógykezelhető, de végleges gyógyulás nem lehetséges. A beteg és a feltételezhetően hajlamhordozó egyedek tenyésztése nem kívánatos.

### HYPOTHYREOIDISMUS (HYPOTHYREOSIS, VELESZÜLETETT CSÖKKENT PAJZSMIRIGYMŰKÖDÉS GOLYVÁVAL)

**Ok:** A veleszületett (elsődleges) hypothyreosis AR öröklődésű súlyos fejlődési és összetett anyagcserezavar. A kutyáknál törpeség és kreténizmus alakul ki. A pajzsmirigy veleszületett csökkent működése ritka bántalom, bár a kutya örökletes endokrin betegségei között viszonylagosan a leggyakoribb. A közvetlen oka a *thyroidperoxidáz* gén mutációja, amelyre DNS-tesztet is kidolgoztak. Terrier, toy fox terrier, beltenyészett beagle, német dog, shar pei, és orosz agár fajtában is megállapították, de előfordulása talán leginkább az óriás schnauzer fajtára jellemző. A csökkent pajzsmirigyműködés másodlagos és harmadlagos formái is előfordulnak, ezek általában a közepes és a nagytű fajtákra jellemzőek, érintett fajták a cocker spániel, az angol szetter, a golden retriever, a rhodéziai ridgeback, a boxer, a hovawart, a német dog és a schnauzerek. A másodlagos/harmadlagos hypothyreosis elsősorban a TSH (tirotrop stimuláló hormon) és TRH (tirotrop releasing hormon) hiányos termelésének a következménye, amit környezeti okok válhatnak ki. A hypothyreosist eredményező lymphocytás thyroiditis autoimmun alapon alakul ki, amelynek genetikai háttere MHC haplotípussal (specifikus leukocytá antigénnel, LA) hozható összefüggésbe. Az ilyen LA haplotípusú egyedek olyan autoimmun megbetegedésre való örökletes hajlammal rendelkeznek, amelynél a megbetegedést környezeti tényezők váltják ki.



23. és 24. képek – Hypothyreosisos kutyák (angol bulldog, pekingi palotapincsi); a szimmetrikus szőrhullás és a bőr hiperpigmentációs zavara jellemző elváltozások (saját eset és megfigyelés)

**Jellemzők:** A pajzsmirigyhormon (tiroxin) termelés csökkenése, szimmetrikus szőrhullással, pigment szintézis zavarával, ivari működészavarral, terméketlenséggel, anyagcsere lelassulással, fáékonysággal, elhízással és tompultsággal jár (23. és 24. kép). A pajzsmirigy csökkent működésnek autoimmun formája is ismert (emberben *Hashimoto*-betegség), amely során a pajzsmirigy limfociták beszűrődése (thyroiditis), szö-

vetkárosodása, funkciózavara, működésének csökkenése és végül idült sorvadásos gyulladása alakul ki. Újabb vizsgálatok *Lyme*-kóron átesett emberekben figyelték meg. A *Borelia* baktérium egyik polipeptid antigénje molekuláris rokonságban áll a pajzsmirigy fehérjéjével, a tiroglobulinnal (hasonló aminosav szekvencia alapján molekuláris mimikri áll fenn). Emiatt a szervezetben, a baktérium ellen megindul ellenanyag termelés a saját pajzsmirigy-szöveteket is megtámadja, és annak sorvadását idézi elő (autoimmun lymphocytás thyroiditis, *Hashimoto*-betegség). Az autoimmun pajzsmirigy-gyulladás a tiroxin hormontermelés teljes megszűnéséhez vezet, és kialakulnak a hypothyreosis jellemző tünetei. A vérplazmában magas antitireoglobulin ellenanyag és magas TSH, és alacsony tiroxin koncentráció mérhető.

**Megelőzés, védekezés:** A szerzett és az autoimmun hypothyreosis a tiroxin hormon (levo-tiroxin) élethosszig tartó adásával gyógykezelhető. Az örökletes formánál (terriereknél, német juhászkutyánál) a heterozigóták szűrése DNS-teszttel lehetséges.

### HIPOFIZEÁLIS TÖRPESÉG (NANOSZÓMIA, ARÁNYOS TÖRPEŰVÉS)

**Ok:** Autoszomális recesszív öröklődésű génmutáció okozza, nagyon ritka rendellenesség (arányos törpeség). A rokonságban lévő német juhászkutyában és a saarloos ill. a cseh farkaskutyában írták le. Növekedési hormon (STH) hatásának elmaradása, annak hiánya, vagy receptorának működészavara jellemzi. A vérben alacsony IGF1 értékek mérhetők, a háttérben az agyalapi mirigy nyomásos sorvadásos áll. Német juhászkutyában két mutációt, az LHX3 transzkripció faktor deléciós (5-ös intronban 7 bázispáros ismétlődő szekvencia letörés) mutációját és egy ACA trinukleotid 5-ös exonba történő beépülését igazolták az arányos törpenövés háttérében, a gén az agyalapi mirigy kifejlődéséért felelős. A homozigóta törpe kutyákban az agyalapi mirigy korai degenerációja következik be, ami az STH, a TSH, a prolaktin és gonadotrop hormonok (FSH, LH) csökkent termelődését eredményezi, az ACTH termelődése viszont szabályos marad.

**Jellemzők:** A kölyökkutyák megszületéskor még teljesen normálisnak tűnnek, de a növekedési hormon hiánya vagy hatásának elmaradása miatt növekedésük abbamarad, visító hangon ugatnak, 3-5 hónapos korban már kisebbek alomtestvéreiknél és rajtuk még kölyökszőrzet látható, a bőrük szürkésbarna elszíneződést (hiperpigmentációt) mutat. A növendék kutya étvágytalan, lesóványodik, arányos testalkat mellett törpe marad, esetenként szőr hullása jelentkezik, késik a tejfogak váltása is, az ivarszervei is fejletlenek, ivarérése elmarad, általában mindkét ivar terméketlen, a gyógykezelt és továbbéltetett nőstényekben a méh nyálkahártyájának mirigyos-tömlős túltengése, a hímegekben rejtettherjútság alakul ki. A bőr ellenállóképessége csökken és emiatt másodlagos bőrfertőzések is megjelenhetnek. A növekedési és a pajzsmirigy stimuláló hormonok elégtelensége miatt vesesorvadás és veseelégtelenség, valamint hipotireozis tünetek is jellemzőek. Hormonális gyógykezelés hiányában az ilyen arányos törpe kutyák rövid életűek, legfeljebb 3-5 évig élhetnek. Ez a törpenövés nem tévesztendő össze az arányos testalkatú és törpenövésű fajtákkal (yorkshire terrier, chihuahua), amelyek szelekció alapon és más génmutációk alapján termékenyek és teljesen normális élettartamú

fajták. A kis testméretű kutyafajtákban a testméret meghatározásában nagyhatású génműködés (insulin-like growth factor, IGF1) és más kisebb hatású módosító génműködések állnak. (A törpenövésrel kapcsolatos további részleteket lásd „A csontozat öröklődő betegségei” fejezetben a „Törpenövés”-nél is).

**Megelőzés, védekezés:** A heterozigóták mindkét autoszomális recesszív mutációra DNS-tesztel szűrhetők. A növekedési hormon adásának nem sok értelme van, bár a sertés növekedési hormon (azonos aminosav szekvencia miatt nem immunogén) és gesztagének (proligeston, medroxiprogesteron), illetve levotiroxin adásával a növendék kiskutyáknál viszonylagos javulás és életkoruk meghosszabbítása érhető el. Az emberi növekedési hormon ellen a kutyák ellenanyagokat termelnek, a gesztagének kedvező hatása STH szekréciót (expressziót) serkentő hatásukkal magyarázható.

25. kép – Arányos törpenövés német juhászkutyánál  
(Forrás: Annemarie M. W. Y. Voorbij és mtsai, 2011, méltányos használat)



### 3.10. A légzőszervek genetikai betegségei

**Allergiás rhinitis:** Gyakori allergének: pollen, háztartási atkák, penészgomba spórák, élelmiszer, latex gumi, ízeltlábúak, gyógyszerek stb. okozzák.

**Brachycephál szindróma (brachycephalic airway obstruction syndrome, BAOS):** Fejletlen légcső, gégebénulás, légcső kollapszus, angol bulldognál gyakori. Lásd a csontozat (koponya) rendellenességeinél.

**Ciliáris dyskinesia (Kartagener szindróma):** A csillós hám fejlődési zavara miatt, elsősorban légzőszervi fertőzések (sinusitis, bronchitis, pneumonia) alakulhatnak ki.

#### A légzőszervek DNS-teszttel vizsgálható rendellenességei:

- ▶ Primer ciliáris dyskinesia (primary ciliary dyskinesia, PCD, *Kartagener* szindróma).
- ▶ Kataláz-hiány (CAT, hypocatalasaemia, acatalasia, hidrogénperoxid-érzékenység, beagle).
- ▶ Akut respiratorikus distressz szindróma (ARDS, dalmata).

#### PRIMER CILIARIS DYSKINESIA (PCD, KARTAGENER SZINDRÓMA)

**Ok:** A primer ciliáris dyskinesziák (PCD) a nagyon ritka genetikai megbetegedések körébe tartoznak. A csillók szabályos/rendellenes működésében eddig mintegy 40 fehérjeféleség és génműködés elsődleges szerepét igazolták. A gének rendellenes csillóműködést eredményező mutációi általában autoszomális recesszív öröklésmentűek, de leírtak már X-hez kötöten, és dominánsan öröklődő formákat is. A molekuláris genetikai vizsgálatok az ó-angol juhászkutyáknál a CCDC39-es gén missense mutációját mutatták ki, amely emberben is a PCD kórképek egyik okozója. A PCD okaként az alaszakai malamutban az NME5 génmutánst igazolták, ami homozigótákban makacs alsó légúti fertőzések és bronchiectasia kialakulásával jár. Az embrionális fejlődés során a légutak csillói a jobb-bal aszimmetria kialakulásában is szerepet játszanak. A PCD betegek kb. 50%-ában a bronchiectasia situs inversus kialakulásával is jár. A PCD situs inversussal járó esetét nevezik *Kartagener* szindrómának.

**Jellemzők:** A csillók nagyon bonyolult és összetett struktúrák, mintegy 250 fehérjét tartalmaznak, közülük a mozgások szabályozásában a *dynein* látszik az egyik legfontosabbnak. A beteg egyedekben a dyneint kódoló gének (DNA) több mutációját mutatták ki. A sérült csillók mozognak ugyan, de mozgásuk rendezetlen, nem megfelelően szinkronizált. A csillók 7-22 mozgásra („ütésre”) képesek másodpercenként. Csillós struktúrák, csillós sejtek és hámsejtek a légutakban, a paranazális szinuszokban, a hím és a női nemi szervekben, az ondósejtekben, a fülben, az agyban és a gerincvelőben is megtalálhatók. A légutak csillós hámsejtjeinek a feladata a légutak tisztán tartása a szennye-

zódésektől; a nyák és a benne lévő szennyeződések továbbítása kifelé a tüdő hörgőiből. Működési zavaruk orrüreg-, hörgő- és tüdőgyulladást, bronchiectáziát eredményezhet. Az alsó légúti fertőzések visszatérő jellegűek. A csillós diszfunkció hímvivarban a spermiumok termékenyítő képtelenségét, nőivarban a petevezető hámihiányos működése miatt meddőséget okozhat (*Bardet Biedl* szindróma, puli). Mivel a középfülben is van csillós hám, ezért ott hiányos működésük visszatérő, makacs középfülgyulladásal is járhat.

A csillók rendellenes működésének klinikai jellemzője visszatérő légúti fertőzésekben, terméketlenségben (hímekben ondósejt rendellenességben, nőstényekben petevezető működés zavara miatti meddőségben), és visszatérő fülgyulladásokban mutatkozik meg leggyakrabban.

**Megelőzés, védekezés:** Géndiagnózis lehetséges, a juhászkutyákra (ó-angol juhászkutya, puli) DNS-tesztet dolgoztak ki, a heterozigóták szűrhetők.

### 3.11. A gasztrointesztinális rendszer genetikai betegségei

Bár számos gasztrointesztinális rendellenesség esetében kimutattak fajtadispozíciót, mégis a legtöbb esetben tudományos vizsgálatok nem igazolják az örökletességet. Az alant felsorolt gasztrointesztinális megbetegedéseknél a monogénes vagy a poligénes örökletes háttér (hajlam) feltételezhető:

- ▶ **Amelogenesis imperfecta** (AI, familial enamel hypoplasia, fogzománc fejletlenség): Az olasz agarak AR öröklődésű fogfejlődési rendellenessége, amely során a fogzománc hiányosan fejlődik ki, gyakorlatilag a fogzománc hiányzik. A fogak durvák, szabálytalan alakúak, felületükön szürkés-barnás foltok láthatók. A bántalom mind a tej, mind a végleges fogakat érinti. A végleges fogak kisebbek a normálisnál, a köztük lévő hézagok időseddel egyre nagyobbak.
- ▶ **Bardet Biedl szindróma** (BBS, puli ciliopathia): A magyar puli AR öröklődésű csillóshám-betegsége (ciliopathia), amelyet látászavar (látóideghártya betegsége), termékeltenség és elhízás jellemez.
- ▶ **Fogíny túltengés.**
- ▶ **Glutén-, (siker-, gliadin-) szenzitív enteropathia:** Gluténérzékenységi alapon kialakuló allergiás bélgyulladás, de ismert autoimmun változata is.
- ▶ **Gyomortágulat és felfúvódás (volvulus):** Súlyos és életet veszélyeztető állapot. Egyes fajtákban gyakoribb, ami fajtadispozícióra, a betegség iránti nagyobb hajlamra utal.
- ▶ **Hasnyálmirigy sorvadás** (hasnyálmirigy exokrin elégtelensége, pancreatic acinar atrophy): AR öröklődésű, a hasnyálmirigy elégtelen emésztőenzim termelése, emésztési és felszívódási zavar jellemzi.
- ▶ **IBD (inflammatory bowel disease):** A vastagbél gyulladással járó megbetegedése, emberben két kórfarmája, a colitis ulcerosa és a *Crohn*-betegség ismeretes. A colitis ulcerosa (hisztiocitás ulceratív colitis) kutyában is előfordul vastagbél-gyulladás, amely ugyanúgy, mint emberben, fekélyképződéssel és hasmenéssel jár.
- ▶ **Megaesophagus (nyelőcsőtágulat):** A nyelőcső veleszületett és fiatalkori kitérülése és megnyúlása, esetenként más betegségek (myasthenia gravis, szisztémás lupus erythematosus) kísérő tünete.
- ▶ **Lundehund-szindróma** (gastroenteropathia, lymphangiectasia): AR, a norvég lundehund súlyos gyomor-bélrendszeri betegsége.
- ▶ **Palatoschisis (szájpadlás hasadék), farkastorok és nyúlszáj.**
- ▶ **Portosisztémás sőnt:** Akadályozott vérelfolyás a májból, májkárosodás, toxin fölhalmozódás, autointoxicatio.
- ▶ **Pylorus stenosis:** A pylorus záróizmának megvastagodása, ami lassítja vagy megakadályozza a gyomortartalom továbbítását a vékonybélbe. Jellemző a táplálékfelvételek utáni hányás.
- ▶ **Rekeszsérv.**

#### DNS-tesztel vizsgálató gasztrointesztinális rendellenességek:

- ▶ Nyúlszáj/szájpadlás-hasadék és lábujjhiány (cleft lip/palate and syndactyly, CLPS).
- ▶ *Bardet Biedl* szindróma (BBS, puli ciliopathia).

- ▶ Amelogenesis imperfecta (AI, familial enamel hypoplasia, FEH, fogfejlődési zavar); olasz agár.
- ▶ Lundehund-szindróma (gastroenteropathia, lymphangiectasia).

### HASNYÁLMIRIGY SORVADÁS

#### (HASNYÁLMIRIGY EXOKRIN ELÉGTELENSÉG, PANCREATIC ACINAR ATROPHY)

A hasnyálmirigy sorvadása kutyában is nagyon ritka bántalom, előfordulását több kutyafajtában, így német juhászkutyában és uszkárookban állapították meg. Okai sokfélék, a *monogénes autoszomális recesszív öröklődésű* változat mellett, pancreas atrophia, hypoplasia, és neoplasia, krónikus pancreatitis és veleszületett rendellenességek is okozhatják. A fiatalkori jelentkezés az örökletes háttér mellett szól. A hasnyálmirigy emésztőenzim termelése elégtelen, emiatt az emésztés és a felszívódás is hiányos. A hasnyálmirigy sorvadása és csökkent emésztőenzim termelése következtében 1-3 éves korig nagyfokú lesoványodás jelentkezik. A bélsár világos, zsíros és avas szagú, a koprofágia jellemző. Gyógyszeres kezeléssel (emésztőenzimek adásával) javulás érhető el, de nem gyógykezelhető.

### NYELŐCSÖTÁGULAT

Növendékkorban manifesztálódó rendellenesség, a kölykök kezdetben, a szopás időszakában jól fejlődnek, rajtuk semmiféle betegség tünetei nem láthatók. A *nyelőcsőtágulat* érdekessége, hogy egyidejűleg valójában *nyelőcsőszűkület* is fennáll. A tágult rész mögött rendszerint szűk nyelőcsőszakasz is található. A szinte gyomorszerű tágulat így csak következményesen alakul ki, benne a szűk szakaszon áthaladni nem képes, felhalmozódott és rövid időn belül kiöklendezett táplálékkal. A választást követően, a *szilárd táplálékra való áttérés után* feltűnő jelenség a *gyakori*, többnyire falánk étkezések után jelentkező *hányás*. A tágulat tartalmának visszaöklendezése után az állat sokszor ismételten fölfalja a táplálékot. A hányás és az étvágy csillapíthatatlan, az állapot egyre inkább állandósul, ami jelentős folyadék- és energiavesztéssel jár. Az állat fokozatosan visszamarad fejlődésében, lesoványodik és rendszerint elpusztul. Folyékony táplálék nyújtásával a folyamat késleltethető. A bántalom öröklődik, nagy valószínűséggel *recesszív* jelleggel. Több fajtában is előfordul (boxer, bulldog, malamut, foxterrier) és családi jellegű halmozódás figyelhető meg.

### FOGÍNYTÚLTENGÉS

Eddig boxer fajtánál írtak le olyan fogínyburjánzást és túltengést, amely családi halmozódást mutatott és *recesszív*, egygénis öröklődésére lehetett következtetni. A rendellenesség műtéti úton esetenként gyógykezelhető.

## REKESZSÉRV

A rekeszizom folytonossági hiánya következtében a hasúri szervek a mellüregbe kerülnek. A kölykök súlyos fokú légzési nehézségeket mutatnak és rendszerint másodlagos fertőzések következtében korán elhullanak. A bántalom szórványosan egyes almokban állapítható meg, többnyire *csak boncolással*. Kialakulhat embrionális fejlődési rendellenességként is, de örökletességét is feltételezik.

## PALATOSCHISIS (SZÁJPADLÁS HASADÉK), FARKASTOROK ÉS NYÚLSZÁJ

A *lágyszájpadlason, ill. a felső ajkon és az orrtükrön* jelentkező hasadékok, folytonossági hiányosságok viszonylag nem ritkák. Különféle terrier és bulldog fajtákban, továbbá pásztor- és juhászkutyánál is megfigyelték. A bántalomcsoport érdekessége, hogy öröklődő és veleszületett, de nem öröklődő betegségként is előfordul, mint pl. a-vitaminhiány, folsavhiány, vagy kortikoszteroidok, antihisztaminok adásakor a vemhesség alatt. Jellemző az orron keresztüli tejcepegés, aspiráció és a következményes tüdőgyulladás (26. és 27. kép).



26. és 27. képek – Kutyaiban gyakori fenokópia a szájpadráshasadék és a nyúlajak (saját eset, a tanszék gyűjteményéből)

A genetikai formája autoszomálisan recesszíven öröklődik. Ilyenkor jellemzően az alom csak egy-két egyedén figyelhető meg. A veleszületett, többnyire a vemhesség első felében vagy harmadában érvényesülő környezeti (gyógyszeres, vegyi, mérgező és sugárzásos) behatásokra

keletkező hasadékok az alom viszonylag nagy hányadát vagy szinte egészét érintik. A szájpada-lás-hasadékos kölykök az orr- és a szájüreg közlekedése miatt életképtelenek, jóllehet nyelős-csőszondás táplálással ezek is nevelhetők. Szopáskor a tej az orrüregbe, majd a légcsőbe jut. A tej az orrnyílásokon keresztül jól láthatóan a külvilágra is ürül. A szinte állandó féltrevelés következtében üszkös tüdőgyulladás alakul ki. A kölykök súlygyarapodásukban visszamarad-nak, a többiekhez képest fejletlennek és soványnak tűnnek. A tüdőgyulladás miatt elhullá-sukra is hamarosan sor kerül. A szájpada-láshasadék műtéti úton nem orvosolható és ez nem is ajánlatos. A nyúlajak és a kettős orrtükör csak ritkábban látható, ebben az esetben, –ha önál-lóan áll fenn és örökletessége nem valószínűsíthető–, a plasztikai műtét elvégzése kivételesen szóba jöhet.

### LUNDEHUND-SZINDRÓMA (GASTROENTEROPATHIA, LYMPHANGIECTASIA)

**Ok:** A gastrointesztinális felszívódási zavar közvetlen okaként gyulladós folyamatokat (IBD, inflammatory bowel disease), nyálkahártya-károsodást és elsődleges (örökletes) vagy másodlagos (szerzett) lymphangiectasiát jelölnek meg.

**Jellemzők:** Fajtaspecifikus betegség, előfordulása csak a norvég lundehund fajtában ismert. A gastrointesztinális betegségben a vékonybélben bakteriális túlszaporodás következik be, ami komoly fehérjevesztéssel is jár. Valójában emésztési és felszívódási rendellenes-ség, amely során a gyomor-bélcsatorna nem képes a béltartalomban lévő tápanyagokat (fehérjéket) felszívni. Kórszövettani vizsgálattal krónikus atrófiás gyomornyálkahártya gyulladás, limfocitász-plazmasejtes bélgyulladás és a bélben lymphangiectasia mutat-ható ki. Súlyosabb végkimenetele lymphomaképződés vagy gyomorbélcsatorna ráko-sodás lehet. A betegség a lundehund kutyáknál 6 hónaptól 10 éves korig jelentkezik. Jellemző tünetek: levertség, étvágytalanság, hányinger, hányás, hasvízkór, bőralatti ödéma, súlyvesztés, izomzat fogyása, a hasizomzat gyengülése miatt, vemhességre em-lékeztető nagy has és a végtagok ödémás duzzanata. Laboratóriumi vizsgálattal csök-kent szérumfehérje (különösen alacsony albumin) szint mutatható ki.

**Megelőzés, védekezés:** DNS-teszttel vizsgálható és a heterozigóták szűrhetők.

### IBD, INFLAMMATORY BOWEL DISEASE (COLITIS ULCEROSA)

A vastagbél gyulladós megbetegedése a humán krónikus és fekélyes vastag- és vékonybél-gyulladás érdekessége miatt említendő meg. Jellemzője a komplex jelleg és az igazolhatóan poligén örökletes háttér. Emberben több génhelyen is számos, immunsejtek működésében fontos gén hiányosságát mutatták ki. Közülük a szignalizáló funkciók, az interleukin recep-torok, a leukocita és a mikrobiális adhéziós fehérjék és az integrinek jelentősége emelhető ki. Az ilyen típusú bélbántalmakat egyrészt az idült fekélyes vastagbélgyulladás (colitis ulcerosa), másrészt a bélhám mélyebb rétegeire is kiterjedő, súlyosabb *Crohn*-betegség fogalomkörébe sorolják. Ilyen nyálkás jellegű, esetleg nyálkás-véres hasmenéssel járó bélgyulladást számos kutyafajtában (weimari vizsla, tacskók, egyes juhászkutyák, spánielek, boxer, bulldogok) is megállapítottak.

### GLUTÉN- (SIKÉR-) SZENZITÍV ENTEROPATHIA

A bántalmat először ír szetter kutyafajtában állapították meg, monogénes öröklődését több kutyafajtában is igazolták. Jellemzője a gluténérzékenységi alapon kialakuló allergiás bélgyulladás. A beteg állatok a lisztfehérjére válnak érzékennyé és jellegtelen, inkább a coeliákiára is emlékeztető bélgyulladás tüneteit mutatják. Gyógykezelésük sikérmentes diétával lehetséges. A bélgyulladás autoimmun alapon is kialakulhat.

## 3.12. Az urogenitális rendszer és az ivarszervek genetikai betegségei

**Cystinuria:** Újfoundlandi és landseer kutyák cisztinkristályos húgykövessége (érintett szervek: a húgyhólyag, a vesék és a húgyvezeték).

**Fanconi szindróma (renális glukózuria):** Aminosav és cukorürítéssel járó vesetranszport zavar normális vércukorszintek mellett. Alapvetően a szénhidrát anyagcsere zavar, a vizelettel glukóz ürül; klinikai manifesztációja változatos, tünetmentességtől a veseelégtelenségig változhat, súlyosabb esetekben sok vízivás, gyakori vizelés, acidózis kialakulása és veseelégtelenség jellemzi, hasonlóan a cukorbetegséghez. Az örökletes formáját basenji kutyákban (USA) írták le, de más kutyafajtában is előfordulhat, a vizelettel ürülő glukóz kimutatásával szűrhető. Szerzett (vesekárosító vegyi hatásra) és örökletes alapon (Fan1 génmutáció) is kialakulhat. (Részleteket lásd az anyagcsere betegségeinél).

**Hyperuricosuria (urolithiasis, hűgysavürítés, húgykövesség):** Oka a solute carrier family 2, member 9 (SLC2A9) gén autoszomális recesszíven öröklődő pontmutációja. A homozigótákban urátkristályos húgykövesség alakul ki a húgyhólyagban és ritkán a vesékben. Több kutyafajtában is (bulldog, orosz fekete terrier, weimári kopó, parson russel terrier, pitbull, amerikai staffordshire terrier, óriás schnauzer, dél-afrikai boerboel, német juhászkutya, nagy münsterlandi, ausztrál juhászkutya) előfordul, a heterozigóták szűrésére DNS-teszt áll rendelkezésre. A dalmata kutyák homozigóta módon fixáltak a mutációra, ezért vizsgálatuk teljesen fölösleges, de más fajtákkal keresztezve, utódaik vizsgálhatók.

**Hyperoxaluria, primer (oxálsavürítés és vesekövesség):** A coton de tulear fajtában megállapított oxálsav ürítés, a homozigótákban kalciumoxalát kristályok ürülnek a vizelettel és rakódnak le a különféle szövetekben, a vesékben kőképződés indul meg, ami súlyos veseelégtelenséget eredményez. Az autoszomális recesszív öröklődésű AGXT pontmutációra DNS-tesztet dolgoztak ki, s így a heterozigóták szűrhetők.

**Cryptorchismus:** Ivar által behatárolt, változatos formában megmutatkozó (hasúri, egy- vagy kétoldali) kóros jelleg, autoszomális recesszív öröklődéssel. Egyes fajtákban és beltenyészett kutyaállományokban gyakoribb. A rejtettheréjű kölykök szülei hordozóknak tekinthetők.

**Ivarszervek fejlődési rendellenességei:**

- **ivarátfordulás** (genotípus: XX hím + SRY-gén),
- **tfm-szindróma** (testicularis feminisatio, XL, androgenreceptor-hiány, XY),
- **interszexualitás, hermaphoditismus** (ivari kromoszóma-rendellenességek: XO, XXY),
- **vestibuláris hyperplasia** („hüvelyelöses”).

**Familiáris vesebetegségek:**

- ▶ **Öröklődő nephritis (glomerulopathia, kollagén betegség):** A szamojéd kutyák *domináns, X-hez kötött* vesebetegsége, amely a fiatal hemizigóta hímeket súlyosabb mértékben betegíti meg, mint a nőstényeket. A nőstényeknél a heterozigótákban a domináns génmutációt hordozó X-kromoszómák felerészben inaktíválódnak, ezért náluk a vesebetegség enyhébb formája jelentkezik. A beteg hím szamojéd kutyáknál súlyos fokú fehérjevizelés, majd végzetes veseelégtelenség alakul ki és 1 éves korukig elhullanak. A nőstények is ürítenek fehérjét, de náluk nem alakul ki a veseelégtelenség. DNS-teszt végezhető.
- ▶ **Öröklődő nephropathia (familiáris nephropathia, FN):** IV-es típusú kollagén-betegség (COL-IV gén mutáció) spániel kutyák (angol cocker, welsh springer) súlyos, fiatakkori, végzetes kimenetelű vesebetegsége, DNS-teszt végezhető.
- ▶ **Juvenilis renalis dysplasia (renalis dyplasia, RD, JRD, juvenilis nephropathia):** Dominánsan (AD) változó penetranciával öröklődik, embrionális, éretlen veseszövet jelenléte jellemzi, számos kutyafajta és keverék vesebetegsége, DNS-teszttel szűrhető (lásd részletesen is).
- ▶ **Renalis amyloidosis.**
- ▶ **Renalis cystadenocarcinoma és nodularis dermatofibrosis (RCND):** Autoszomális dominánsan, változó penetranciával öröklődő daganatos vesebetegség. A német juhász kutyák nagyon ritka betegsége. A homozigóták már méhen belül, a heterozigóták legkésőbb egy éves korukig elpusztulnak. Bőrbetegségek, súlyos vérszegénység, bőr- és vesedaganatok kísérik.
- ▶ **Policisztás vesebetegség (polycystic kidney disease, PKD):** A bull terrier AD öröklődésű, nagy penetranciájú vesebetegsége. Jellemzője a változó nagyságú (0.5-2.5 cm átmérőjű) ciszták kialakulása a veseszövetben. Lassan progrediáló, krónikus és visszafordíthatatlan vesebetegség. A kutyáknál középkoruk felé végzetes veseelégtelenség alakul ki. Ultrahanggal a ciszták jól diagnosztizálhatók, de az érintett kölykök kiszűrésére DNS-tesztet is kidolgoztak, amely már fiatal korban alkalmas a bekövetkező vesebetegség prognosztizálására.
- ▶ **Fehérjevesztéses nephropathia (protein losing nephropathy, PLN):** A soft-coated wheaten terrier kutyafajta különleges vesebetegsége, AR módon szemidominánsan öröklődik, a homozigóták dózishatás miatt súlyosabb mértékben betegszenek meg. A fehérjeürítés és a vérplazma csökkent fehérjeszintje jellemző laboratóriumi lelet. A klinikai tünetek változatosak, enyhébb-súlyosabb formák ismertek. Az állat állapota éveken át viszonylag stabil maradhat, de idővel súlyosabb veseelégtelenség is kialakulhat. Tünetek: elesettség, étvágytalanság, hányás, súlyvesztés, hasvízkór, ödéma, fokozott vízfogyasztás. DNS-teszttel is vizsgálható.
- ▶ **Wilms-féle vesedaganatok (nephroblastoma):** A vesék fiatakkori rákos megbetegedése.

**DNS-teszttel vizsgálható urogenitális rendellenességek:**

- ▶ **Bardet Biedl szindróma (BBS, puli ciliopathia):** A magyar puli AR öröklődésű csillóshám-betegsége (ciliopathia), amelyet látászavar (látóideghártya betegsége), terméketlenség és elhízás jellemez.
- ▶ **Primer ciliáris dyskinesia (primary ciliary dyskinesia, PCD, Kartagener szindróma).**

- ▶ Cystinuria (recesszív); számos fajtában (gyakrabban újfoundlandi, landseer, labrador retriever).
- ▶ Cystinuria (domináns); ausztrál juhászkutya, miniatűr pinscher.
- ▶ Primer hyperoxaluria típus I (PH I); coton de tular.
- ▶ *Fanconi* szindróma (glucosuria normál vérglükózsinttel, aminosav ürítés); basenji, norvég szánhúzó kutyafajták.
- ▶ Hyperuricosuria/urátkövesség (HUU, SLC); számos kutyafajtában (gyakori orosz fekete terrier, bulldog, dalmata kutyákban).
- ▶ Familiaris nephropathia (FN, hereditary nephropathy); spánielek.
- ▶ Öröklődő nephritis (örökletes glomerulopathia); szamojéd.
- ▶ Policisztás vesebetegség (polycystic kidney disease, PKD); bull terrier.
- ▶ Fehérjevesztéses nephropathia (protein losing nephropathy, PLN); soft-coated wheaten terrier.
- ▶ Perzisztáló *Müller*-cső szindróma (persistent *Müllerian* duct syndrome, PMDS); miniatűr schnauzer.
- ▶ Renalis cystadenocarcinoma és nodularis dermatofibrosis (RCND); német juhászkutya.

### A vese fontosabb genetikai hátterű megbetegedései és rendellenességei kutyában

#### HYPERURICOSURIA (UROLITHIASIS, HÚGYSAVÜRÍTÉS, HÚGYKÖVESSÉG)

**Ok:** Oka a solute carrier family 2, member 9 (SLC2A9) gén *autoszomális recesszíven örök-  
lődő* urát-transzporter pontmutációja (CFA3, exon5 missense pontmutáció). A homo-  
zigótákban, a *purinanyagcsere zavaraként*, magas húgysav-vérszint és urátkristályos  
húgykövesség alakul ki a húgyhólyagban és ritkán a vesékben. A purinok a nuklein-  
savak (DNS, RNS) összetevői. A szervezet képes azokat prekursor molekulákból szin-  
tetizálni, de az endogén (a nukleinsavak lebomlása során keletkező), vagy az exogén  
(a táplálékban lévő) nukleotidok hasznosulnak. A nukleinsav szintézisre nem haszná-  
lódó, feleslegben lévő purinbázisok először *húgysavvá*, majd a májban urikáz enzim  
hatására *allantoinná* bomlanak le a következő anyagcsereúton; purin → hipoxantin →  
xantin → húgysav → allantoin. A le nem bomlott húgysav a szövetekben nátriumsó  
formájában található. A legtöbb emlősállat, az ember, az emberszabású majmok és a  
dalmata kutyák kivételével, a húgysavat majdnem teljes mértékben allantoinná bontja,  
és vizeletükben emiatt csak nagyon kis koncentrációjú húgysav mérhető.

**Jellemzők:** A dalmata kutyák vizeletében naponta mintegy 200-600 mg húgysav ürül, szem-  
ben a többi kutyafajta esetében mérhető értékekkel (10-60 mg húgysav/nap). Dalmata  
kutyák vérszérumának húgysav koncentrációja (0,3-4,0 mg/dl (17,8-23,8  $\mu$ mol/l), ami  
2-4-szerese a más kutyafajták esetében mérhető értékeknek. Dalmata kutyák viszony-  
lag nagy vérszérum- és vizelet húgysav-koncentrációjának oka a máj kis urikázaktivi-  
tása és a vese csökkent mértékű tubuláris húgysav reszorpciója.

A húgysav vízoldhatósága jelentősen rosszabb az allantoinénál, ami annak kicsapó-  
dását eredményezheti a testszövetekben. Az emberi köszvény, ami az ízületekben ki-

csapódó húgysav következménye, a dalmata kutyákban nem alakul ki, mert a gyenge tubuláris reszorpció miatt a húgysav nagyobb része kiürül a vizelettel, és a vérszérum húgysavtartalma nem éri el a kőszvény kialakulásához szükséges szintet. Ugyanakkor a vizelet nagy húgysavtartalma *urát-húgykővek* (ammónium-urát) kialakulását eredményezheti. Az urát húgykővesség az összes húgykővesség kb. 5%-át teszi ki, ennek zöme (45-65%-a) a dalmata kutyákban fordul elő. Az urát húgykővesség mintegy 90%-ban, a szűkebb húgyutak miatt, a kan kutyákban fordul elő. Az urát-húgykővesség kialakulása a vizelet húgysavtartalma mellett a vizelet ammóniatartalmától, pH-jától, a felvett, sejtmagban található purinmennyiségtől és a húgyutak esetleges gyulladásától is függ. Az urát húgykővesség (urolithiasis) emiatt a dalmata kutyákban végül is csak ritkán alakul ki.

**Előfordulás:** Több kutyafajtában is (bulldog, orosz fekete terrier, weimári kopó, parson rusel terrier, pitbull, amerikai staffordshire terrier, óriás schnauzer, dél-afrikai boerboel, német juhászkutya, nagy münsterlandi, ausztrál juhászkutya) előfordul. A dalmata kutyáknál fajtadispozíció áll fenn, valamennyi egyed homozigóta fixált a mutációra. Más kutyafajtákban a heterozigóták gyakoribbak és a homozigóták csak két hordozó egyed párosításakor, véletlenszerűen jelentkezhetnek.

**Megelőzés, védekezés:** A heterozigóták szűrésére DNS-teszt áll rendelkezésre. Az urát húgykővesség táplálással is befolyásolható. Kis purintartalmú és a vizeletet lúgosító táp etetésével gyakorlatilag megelőzhető. Miután a fehérjék, különösen az állati eredetűek, a vizeletet általában savanyítják, csökkentett fehérjeszintű, de magas biológiai értékű fehérjét tartalmazó táp etetése előnyös. Az urátkövek kialakulása a purin metabolizmusban résztvevő xantinoxidáz inhibitor (allopurinol) napi adagolásával is megelőzhető. A kezelés egyik hátránya, hogy ilyenkor viszont megnőhet a xantintartalmú húgykővek kialakulásának a veszélye.

## CYSTINURIA (CYSTINOSIS)

**Ok:** A cisztinürítés tubuláris reabszorpcióját szabályozó gének (SLC3A1, SLC7A9) allelikus pontmutációi, de más mutációkat is leírtak. A cisztinürítés hátterében heterogénia áll fenn, s ezért három típusa (I, II, III) is elkülöníthető. Kutyák jellegzetes aminosav anyagcserezavara, autoszomális recesszív (I, III) és domináns (II) öröklődésű. Autoszomális recesszív mutációk (SLC3A1, 2. exon, c.586C>T, illetve 1. exon c.350delG), újfundlandi és landseer fajtákban 4-6 hónapos kortól, illetve labradorban fiatal felnőtt korban fordulnak elő. Az autoszomális domináns formák (SLC3A1, 6. exon, c.1095\_1100del, illetve SCL7A9, 9. exon c.964G>A) az ausztrál pásztor és keverék kutyáknál, illetve a törpe pinschernél ismertek. Emellett a cystinuriának tesztoszteron-függő kórformáit is leírták (masztiff, ír terrier, skót-szarvasagár).

**Jellemzők:** Klinikailag nem túl súlyos bántalom, a beteg állatok vérében a cisztinkoncentráció normális, viszont a cisztin és más aminosavak tubuláris reabszorpciójának hiányossága miatt a vizeletben cisztin mutatható ki. A cisztinürítéssel járó rendellenességeknek több kórformája is ismert, ezek a különféle aminosav transzportzavarok kombiná-

ciói. Előfordul önálló cystinuria és együttes cisztin-, ornitin-, lizin- és argininürítés (COLA) formájában, cisztin- és enyhefokú lizinürítés kombinálódásával, továbbá cisztin-, glutamin, treonin és citrullinuria formájában is. A *kőképződés* nem feltétlen következménye, viszont legfontosabb klinikai megnyilvánulása a cystinuriának. A beteg kutyáknál cisztinkristályok találhatók a vesemedencében, a húgyvezetékben és a húgyhólyagban is, lerakódásuk látható a szaruhártyában és esetenként a lencsében is. Egyes esetekben cisztin urolithiasis és következményesen, főleg hím kutyákban, vizeletürítési zavar is kialakulhat. Az androgénfüggő cisztinuria érdekessége, hogy hímeknél, kasztálásuk után, a klinikai manifesztációban javulás áll be.

**Előfordulás:** Leggyakrabban tacsókóknál tapasztalható, de több mint 20 kutyafajtában leírták. Az I-es típus újfundlandi, landseer és labrador retriever, a II-es domináns típus ausztrál cattle dog és miniatűr pinscher, a III-as típus bulldog, angol bulldog, angol mastiff, francia bulldog és mastiff jellemző cisztinürítési betegsége.

**Megelőzés, védekezés:** A vizelettel ürülő cisztin kimutatásával (urocystin-tesztel) szűrhető és kőképződéskor az urolithvizsgálat is eredményes. Diétás kezeléssel és a vizelet lúgosításával jól gyógykezelhető. A cystinuria génmutációi ismertek (kivétel a III-as típus) és vizsgálatára direkt génteszt áll rendelkezésre, így a heterozigóták szűrhetők. Hazai szűrését *Nándorfi és mtsai* (2003) végezték el újfundlandi kutyában.

#### **VESEAGENESIA, -DYSPLASIA, -HYPOPLASIA (FIATALKORI RENÁLIS DYSPLASIA, RD, JRD, RENÁLIS TUBULÁRIS DYSPLASIA, RTD)**

**Ok:** A vesehypoplasia és -dysplasia a vese fiatalkori fejletlensége és működészavara. A genetikai vizsgálatok szerint legalább két génhely mutáns alléljei is okozatják. Egyik mutáció dominánsan öröklődik, változó (5-10%-os) klinikai penetranciával. A COX-2 oxidáz (ciklooxigenáz) promóter mutációját is kimutatták a vesedisplázia hátterében.

**Jellemzők:** 5 éves kor alatt jelentkező idült jellegű veseelégtelenség, sok vízivás, bőséges vizelet, majd fokozatos lesoványodás, végül húgyvérűség és elhullás jellemzi. A vesék kisebbek, fejletlenek, cocker spánielnél és berni pásztorkutyánál tapasztalták. Emellett több kutyafajtában (airedale terrier, boxer, bobtail, chow chow, dobermann, shi tzu, lhasa apso, uszár, spániel, golden retriever, bedlington, soft coated wheaten, yorkshire terrier, alaszakai malamut, német dog, pireneusi, ír farkaskutya, keeshond, king charles spániel, rhodéziai ridgeback, szamojéd) is leírták öröklődő jellegű és/vagy veleszületett vesedispláziát, cocker spánielnél hazánkban is leírták (*Felkai Cs. és mtsai*, 1997).

**Megelőzés, védekezés:** A feltehetően homozigóták éretlen, embrionális veseszövetének fenotípusos (klinikai, ultrahangos, kórszövetteni) vizsgálata kézenfekvő. A molekuláris vizsgálatához az egyik génhelyhez kapcsolt markeres DNS-tesztet dolgoztak ki, és így a heterozigóták kiszűrhetők.

## NEPHRITIS (ÖRÖKLETES GLOMERULOPATHIA, ÖRÖKLETES FIATALKORI NEPHROPATHIA)

**Ok:** *X ivari kromoszóma*hoz kötött, domináns öröklődésű vesebetegség kutyában. A domináns a veseglomerulusok bazális membránjának IV-es típusú kollagén-betegségének felel meg (COL4A5 gén mutációja), a recesszív formája emberben nephropathiával és süketséggel jár (*Alport-szindróma*). Nem X-kromoszómahoz kötötten, *autoszomális dominánsan* és változó penetranciával öröklődő „nephritist” angol cocker, wales corgi és springer spánielnél (öröklődő nephropathia, familiáris nephropathia, FN) és policisztás vesebetegség formájában bull terriernél (PKD, polycystic kidney disease) is megállapították, ezek a típusok kissé eltérnek az előzőtől. Ezt a vese kollagén-betegséget a COL4A4 gén mutációja okozza.

**Jellemzők:** Az X-hez kötött nephropathia a szamojéd kutyafajta betegsége, de cocker spániel, dalmata és bull terrier fajtáknál is előfordulhat. A nephritisre a fiatalkori jelentkezés és az idült veseelégtelenség tünetei (proteinuria) jellemzőek. Az X-hez kötött domináns öröklés miatt, a hím kutyák súlyosabb mértékben betegszenek meg. A nőtény heterozigótákban az 50%-os X-inaktiváció következtében enyhébb lefolyású a vesebetegség. A hím kutyáknál a glomerulonephropathia már korán, 2-3 hónapos korban megmutatkozik, állapotuk gyorsan romlik, hamar lefognak, és egy éves korukig elhaláloznak. A nőtények is mutatják már 2-3 hónapos korukban a veseelégtelenséget, állapotuk azonban nem romlik és nem progrediálódik teljes veseelégtelenségig, súlyosabb mértékben 5 éves koruk után betegedhetnek meg.

Az autoszomális vesebetegség súlyossága fajtánként eltérő lehet, de az állapot mindkét nemnél minden esetben romlik, és legtöbb esetben legkésőbb 5 éves korig beáll a teljes veseelégtelenség.

A nephropathiák egy részének molekuláris genetikai részletei egyes fajtákban (spániel, szamojéd, bull terrier) ismertek, ezekre DNS-teszteket is kidolgoztak és molekulárisan is vizsgálhatók.

**Megelőzés, védekezés:** A vesebetegségek megállapítása, klinikai (ultrahang) és laboratóriumi módszerekkel (proteinuria) nem okoz nehézséget. A DNS-tesztek előnye annyi lehet, hogy a még nem manifesztálódott vesebetegség már korán fiatal korban, de akár újszülött kölyköknél is előre jelezhető.

## WILMS-FÉLE VESEDAGANATOK (NEPHROBLASTOMA, WT1)

Az egyik vagy mindkét oldali vese fiatalkori, gyors növekedésű, rosszindulatú, vegyes daganatos megbetegedése. A *Wilms*-féle vesedaganat génjét (WT1) emberben és egérben már a 90-es évek elején klónozták, napjainkban PCR-rel kutyából is felszaporították. A peptidszerű géntermék az urogenitális rendszer embrionális fejlődésében működik közre, így szerepe lehet a különféle, genetikai hátterű ivarszervi rendellenességek kialakulásában is. A gént a kutya 18-as kromoszómáján térképezték.

### Ivarszervek fejlődési rendellenességei

Az ivarszervi rendellenességek tárgyalásakor külön kell szólni a *fejlődési rendellenességekről*. Ezek egy részének kialakulásánál nem feltétlen örökletes természetű okok tárthatók fel. Több ivarszervi fejlődési rendellenesség (pl. a rejtettheréjűség) is emlékeztet az örökletes hátrékekre. Ezek elkülönítése csak alapos vizsgálatokkal, sokszor kromoszóma analízisekkel és szövettani vizsgálatokkal lehetséges. Az ivarszervi fejlődési rendellenességek megértéséhez elengedhetetlen a szabályos ivari fejlődés ismerete. Az ivar kialakulásánál el kell különítenünk

- a kromoszómális (XX vagy XY),
- a gonadális (a nemi szervi - petefészkek vagy here),
- a fenotípusos (külső ivarjelleg szerinti) és
- a viselkedésben megnyilvánuló ivart.

A *kromoszómális ivar* a megtermékenyülés pillanatában eldől, szabályos körülmények között a megtermékenyült petesejt vagy XX vagy XY ivari kromoszómákat tartalmaz és osztódásával ilyen garnitúrát visz át az utódsejtekbe is.

A *gonadális ivar* (here vagy petefészkek) a korai embrionális fejlődés idején dől el. Azok az őssejtek, amelyekből a petefészkek vagy a herék fejlődnek, kezdetben még nem különülnek el. A fejlődésük általában a nőivar, a petefészkek irányába indul meg, kivéve, ha az Y kromoszóma (az általa hordozott H-Y antigénnel) jelen van. Az utóbbi esetben herék alakulnak ki. A herék által termelt antimüller hormon (AMH) a női ivarszervek alapját képező Müller-cső visszaalakulását biztosítja. A herékben képződő hím nemi hormonok (az androsztendion és a tesztoszteron) a hím nemi szervek (a prosztatata, a húgycső, a pénisz, a hereborék és a tasak) kifejlődését segítik elő a Wolff-csőből. A hímivarú fejlődés a herék herezacskóba leszállásával fejeződik be. Ez a folyamat nem mindig következik be és számos veleszületett vagy öröklött rendellenesség jellemző tünete. A herék hiányában az embriónál a Müller-csőből a női nemi szervek (petevezető, méh, hüvely) fejlődnek ki. A szukáknál is kialakulhatnak még ebben a fázisban is fejlődési rendellenességek, így a Müller-cső részleges és hiányos összeolvadása a hüvelynek megfelelő szakaszon sövények és kötegek visszamaradásával jár. Ezek a képletek a szabályos párosodás és az ellés akadályát képezhetik.

Az *ivar a fenotípus és az viselkedés alapján* is mutathat eltéréseket. A kromoszómális és a gonadális ivar nem mindig van összhangban az állat külső nemi szerveivel és a szexuális viselkedésével. Hímeknél pl. a nőtényekére jellemző vizeletürítés is tapasztalható.

Az ivarszervi fejlődési rendellenességeket, amelyeket gyakran csíráként, interszexualitásként vagy hermafroditaként emlegetünk, változatos alapon jöhetnek létre és a kutyánál a következőképpen csoportosíthatók:

- ▶ Az ivari kromoszómák gyakoribb rendellenességei:
  - XXY-szindróma (triszómia, emberben Klinefelter-szindróma);
  - XO-szindróma (monoszómia);
  - XXX-szindróma.
- ▶ Kimérák és mozaik állatok (sejtjeik egyesén tartalmaznak XX és XY kromoszómákat):
  - Valódi hermafrodita kimérák;
  - XX/XY kimérák fejletlen herékkel;

- ▶ A gonadális ivar rendellenességei (valódi hermafroditák XX garnitúrával):
  - XX valódi hermafroditák;
  - XX hím szindróma (rejtettheréjűek!)
- ▶ A fenotípusos ivar rendellenességei (álhermafroditák XY garnitúrával):
  - Hímivarú álhermafroditák;
  - Hipospadiázis (rejtettheréjűek!)
  - Visszamaradt Müller-cső (egy- vagy kétoldali rejtettheréjűek!)

A két ivarival együtt a kutya  $2n$  kromoszóma száma 78, ha az *ivari kromoszómák száma megváltozik*, akkor jellemzőbb a nemi szervek fejletlensége, mint a kettősség. Az XXY-szindrómás hímeknél (embernél a *Klinefelter* szindrómának felel meg) a 79. kromoszóma a here ondósejteket termelő csövecskéinek fejletlenségét okozza. Ezek a hímek nem termelnek hímvarsejteket (aspermiasak), külső ivarjellegük hímszerű, fedezésre alkalmasak, nemi reflexeik szabályosak. Lehetséges, hogy a termékenyítésre képtelen kanok nem kis hányada ilyen. Az XO állatok fejletlen petefészkekkel és nőivarú külsővel rendelkeznek, az ivarérés kezdetétől fogva rendszerint nem mutatnak ivari ciklust és nem tüzelnek. A kimérák az XX és XY sejteket keverten tartalmazzák, ivaruk aszerint alakul, hogy melyik sejtcsoport vesz részt az ivarszervek kialakításában. Kutyanál az ilyen rendellenességeknek nincs jelentősége.

Az ivar *gonadális rendellenességeit* mutató állatok *valódi hermafroditáknak* minősülnek. Az XX kromoszóma garnitúra mellett náluk a hím és a nőtény nemi szervei egyaránt megtalálhatók. A két csoport elkülönítése csak annyiban indokolt, hogy az XX *valódi hermafroditáknál* a petefészek és a here szövetei együtt vannak jelen a szervezetben, az XX-hím szindrómánál csak rejtett herék találhatók. Az XX *valódi hermafroditák* valójában nőtények, a petevezető változóan, a méh minden esetben megtalálható, külsőleg is inkább nőtények, a pérájuk nagyobb és a szabályostól kissé eltérő helyen található, a csiklójuk megnagyobbodott. A hereszövet hormontermelése miatt a mellékhere és az ondózsínór mindig megtalálható, a hímes jelleg és a csikló nagysága pedig változhat. Az állatok rendszerint meddők, ciklust nem mutatnak, de kivételesen termékeny egyedeket is megfigyeltek. Az XX-hím szindrómás kutyák a 78-as kromoszómaszám és az XX garnitúra mellett kétoldali rejtett herékkel és inkább túlsúlyosan hím nemi szervekkel (mellékherékkel, ondózsínórral, szabálytalan alakú, fejlettségű és helyzetű tasakkal és pénisszel) rendelkeznek. A fejletlen péniszen a szabálytalanul helyeződő húgycsőnyílás gyakori. Ezek a hím hermafroditák terméketlenek.

A *fenotípusos ivar rendellenességei*, az *álhermafroditák* közül a hipospadiázis és a Müller-cső maradványok érdemelnek említést. Az álhermafroditáknak XY kromoszóma garnitúrája, két oldalon rejtett heréik és kívül-belül inkább nőivarra emlékeztető nemi szerveik vannak. A hipospadiázisos állatoknál a húgycsőnyílás szokatlan helyeződése, eltolódása a gáttájék felé jellemző a péniszszerű képletben. A hím nemi hormonok hatása nem eléggé érvényesül a szövetekre, ezért a hím nemi szervek szabálytalan fejlődést mutatnak. A Müller-cső perzisztenciája örökletes bántalom, a törpe schnauzernél ismeretes. A hím nemi szervek külsőleg és belsőleg megtalálhatók, a herék változóan (hasüregben, lágyékcsatornában, hereborékban) rejtetten találhatók. Emellett a női nemi szervek jelentős része (petevezető, méh, hüvely eleje) is jelen van. Az ivarjelleg, a hím nemi külső rendszerint rendben van, a szokatlan és ritka állapotra sokszor csak előrehaladott korban a méhgyulladás vagy a heredaganat (*Sertoli*-sejtes) hívja fel a figyelmet.

## INTERSEXUALITAS

A genetikai hátterű interszexuális fenotípusok kutyában a következő esetekben alakulhatnak ki:

### **AIS (androgén inszenzitivitás szindróma, korábban tfm-syndrom, testicularis feminisatio):**

**Ok:** Ezt a kutyáknál is előforduló interszexuális állapotot az androgén-receptor (AR) génjében keletkezett mutációk okozzák. Az androgén-receptor mutáns alléljénél a fehérjegytermék lehet működésképtelen, vagy teljesen hiányozhat is, így a dihidrotesztoszteron hatása nem érvényesül, és az ivari differenciálódás, különösen a külső nemi jelleg tekintetében a nőivar irányába tolódik el (feminisatio). Az androgén-receptor génje az X-kromoszómán található, ezért a tfm-syndroma klasszikus X-hez kötött recesszív öröklődésű rendellenesség, így kutyánál is a nőivar öröklí át és csak a hemizigóta (XY-kariotípusú) hímeiben manifesztálódik.

**Jellemzői:** A kromoszomális 78 XY kariotípus mellett, az ilyen interszexuális egyedeket a rejtetten helyezkedő hasüri herék és a Wolff-cső maradványainak megléte, valamint a fenotípusos nőivar jellemzi. A herék és a Wolff-cső részleges kifejlődését az Y-kromoszómán lévő SRY-gén (szex determináló régió az Y-kromoszómán) határozza meg, ezért a rejtett herék mindig kifejlődnek. A külső nemi szervek (péra, hüvely) és a másodlagos nemi jelleg kialakulásánál viszont a dihidrotesztoszteron és az androgén kötő receptorok működőképessége elengedhetetlen. Az androgén-receptorok működészavara vagy hiánya miatt, az ilyen hemizigóta hímeiben, megfelelő androgén vérkoncentráció mellett, a genitáliákban nőivarú (feminizációs) fejlődés indul be, és rendszerint rövid, fejletlen hüvely alakul ki. Petefészkek hiányában az ilyen nőies fenotípusú egyedekben az ivari ciklusok és az ivarzások elmaradnak, a másodlagos nemi jelleg is inkább nőivarú. A külső nőivarú szervek fejlettsége és a nemi jelleg, azaz a feminizáció mértéke, azonban változhat és lehet részleges vagy akár teljes is. Az ilyen kutyák ivari viselkedése is inkább köztes jellegű, és sterilitásuk egyértelmű.

**XY nőtény álhermafroditák (XY nőtények):** Az ilyen gonadális interszexualitásnál a szukáknak két oldalon rejtetten fejletlen hasüri heréik és kívül-belül nőivarú, szintén fejletlen nemi szerveik vannak. Kutyában ismeretes, valószínűleg az SRY gén letörése és hiánya okozza, mivel ilyen egyedekben az XY genotípus ellenére sem sikerült az SRY génszakaszt molekuláris genetikai módszerekkel kimutatni.

**XX hím álhermafroditák (XX hímek):** A gonadális interszexualitásnál a herék gyakran csak kétoldali rejtett formában találhatók, a kutyák hím nemi szervekkel rendelkeznek és terméketlenek. Jellemzője a hypospadiasis, a húgycsőnyílás szokatlan helyeződése és eltolódása a gáttájék felé a péniszszerű képleten. Valószínű oka az Y-kromoszómán lévő, hímivarú differenciálódásért felelős SRY-gén letörése és áthelyeződése az X kromoszómára.

**Müller-cső perisztencia:** A törpe schnauzer örökletes bántalmánál a külső és belső hím nemi szervek megtalálhatók, a herék változóan rejtetten helyezkednek el. Emellett a női nemi szervek jelentős része, a petevezető és a méh is jelen van. A fenotípusos ivar-

jelleg hím, a szokatlan és ritka állapotra a méhgyulladás vagy a *Sertoli*-sejtes heredaganat hívhatja fel a figyelmet. Az AR öröklődésű ritka fejlődési rendellenesség DNS-teszttel is vizsgálható.

### REJTETHTHERÉJŰSÉG (CRYPTORCHISMUS)

A rejtettheréjűség az interszexualitás előzőekben ismertetett eseteiben rendszerint kétoldali formában, fejlődési rendellenességként is előfordulhat, de tisztán örökletes alapon is jelentkezhet. Rejtettheréjűségről akkor beszélhetünk, amikor az egyik (gyakrabban a jobboldali) vagy mindkét oldali here a hasüregben vagy a lágyékcsontra környékén hat hónapos kor után is visszamarad (**28. kép**). Kétoldali visszamaradásnál termékenyítő képtelenség alakul ki, egyoldalinal a fedező és termékenyítő képesség megmarad. A rejtettheréjű kanok libidója érintetlen, esetenként pedig túlzott is lehet. A hasüregben maradó herék a kor előrehaladtával daganatosan elváltozhatnak (*Sertoli*-sejtes daganat) és a nőivari hormonok termelődése következtében ivari átfordulás, az emlők kifejlődése (gynecomastia) és szőrhullás jelentkezhet. A megelőzés érdekében a kasztrálás ajánlott. Egyes enyhébb esetekben (kedvencállatoknál!) a sebészi korrekció is lehetséges, de az ilyen „kanok” értelemszerűen nem tenyésztethetők.

A rejtettheréjűség számos, gyakrabban kistermetű fajtában előfordul (terrierek, spániel, boxer, német juhászkutya, dobermann). Ha örökletessége valószínűsíthető, a hímek tenyésztésre alkalmatlanok és csak kedvenc állatként tarthatók. Az öröklődésére az *egyénes recesszív* jelleg jellemző, de esetenként a *sokgénes* familiáris jellegű, változatos manifesztációjú halmozódás is megfigyelhető. A géneket a szukák is hordozzák, ezek sokszor ivarzási és cikluszavarokat mutatnak. Az olyan almoknál, ahol a rejtettheréjűek következetesen jelentkeznek, mindkét szülőállatot terheltnek kell tekinteni és tenyésztésben tartásukat meg kell fontolni. A bántalmat rejtetten hordozó szülőpárok és a fenotípusosan rejtettheréjű kanok selejtezésével az adott tenyészetben belül néhány generáció alatt viszonylag gyors előrehaladás érhető el. A terheltég előfordulását a *beltenyésztés* jelentősen fokozza. Egyes fajtákban és vérvonalakban fel-tűnő halmozódása is megfigyelhető.



**28. kép** – Rejtettheréjűség 2 éves hím keverék kutyánál (saját megfigyelés)

### A HERE SORVADÁSSAL JÁRÓ GYULLADÁSA (AUTOIMMUN LIMFOCITÁS ORCHITIS)

Ritka, beltenyésztett vérvonalakban jelentkezhet. Valószínűleg poligénes megbetegedés. A herék limfocitás beszűrődése, autoimmun gyulladása, majd sorvadása alakul ki. A potencia kezdetben érintetlen, a spermatermelés viszont megszűnik és termékenyítő képzetlenség áll elő.

### LÁGYÉK- ÉS HEREBORÉKSÉRV

A két sérvtípus kialakulása nagyon hasonló alapokon történik. A lágyékcsatorna nagyobb tágassága a hímvivárú kölyökkutyáknál azt eredményezi, hogy a hasüregből kitüremkedő savóshártya tömlőben nemcsak a here, hanem a hasüri szervek, elsősorban a belek is megjelenhetnek. Nőstény állatoknál a savóshártya alkotta sérvtömlőben a belek és a cseplesz mellett a méh is jelen lehet. Sőt, a későn manifesztálódó eseteknél előfordulhat az is, hogy a szuka lágyéksérvének tartalmát a vemhes méh adja. Kórfejlődését tekintve a szuka lágyéksérve és a kanok hereboréksérve gyakorlatilag azonos, mindössze arról van szó, hogy ugyanaz a rendellenesség a két ivarban eltérő módon mutatkozik meg. A hereboréksérv viszonylag korán, néhány hetes korban, a herék leszállásának idején már megfigyelhető. Jellemzője, hogy a lágyékcsatorna nyílásától a herezacskóig terjedően a bőr alatt hullámzó tömlőszerű képlet tapintható. A sérvtartalomtól függően a tágulat mértéke változik, sőt a sérvtartalom a hasüregbe rendszerint vissza is nyomható. A hasfalra gyakorolt nyomással pedig a sérv ismét megjelenik. A szukák lágyéksérve rendszerint későbbi életkorban, nem ritkán csak az első tüzelések és az első vemhesség során válik láthatóvá. Gondos vizsgálattal természetesen növendék korban is észlelhető. A lágyék- és hereboréksérv megnyilvánulhat egy- vagy kétoldali formában. Az egyoldali eseteknél úgy tűnik, a jobboldali a gyakoribb.

A lágyék- és hereboréksérv *sokgének* alapon jelentkező *genetikai rendellenesség*. Nem ritka, több fajtában is előfordul, a juhászkutyák, a terrier, a tacskó, az uszár és a spániel, valamint a pekingi palotakutya fajták ismert genetikai bántalma. Nem túl súlyos betegség, műtéti úton *jól gyógykezelhető*. A sebészi megoldás lényege a sérvtartalom visszahelyezése a hasüregbe a lágyéktájékon ejtett seben keresztül. A tág lágyékcsatornát és a kiürített sérvtömlőt varratokkal, ill. lekötéssel zárjuk. A hereboréksérv esetében a here a tömlőben marad és mindössze csak a lágyékcsatorna nyílását és részben a sérvtömlőt szűkítjük. A műtét kasztrálással is egybeköthető, ilyenkor a sérvtömlővel együtt a heréket is eltávolítjuk. Az olyan szülőállatok párosítását, ahol az alomban több kölyöknél is megfigyelhető lágyék- ill. hereboréksérv, mellőzni kell. A bántalom észlelésekor szinte bizonyos, hogy mindkét szülő valamilyen mértékben hordozza a gének egy részét, ezért terheltnek tekintendők. *Beltenyésztésnél* a sérvesség halmozódása sokszor megfigyelhető.

### AZ EMLŐMIRIGYEK ÉS A CSECSBIMBÓK MORFOLÓGIAI RENDELLENESÉGEI

A kutya 6-10 pár szabályosan (a has alján nagyjából párhuzamosan, párokban és szimmetrikusan) elhelyezkedő emlőmirigyekkel és csecsbimbókkal rendelkezik. A csecsbimbók alakja fajtánként, de fajtán belül is jelentős eltéréseket mutathat. A csecsbimbók torzulása, kúpos

vagy öblös volta, továbbá a bimbónyílásoknál kráterszerű alakulása (molosszus fajtáknál, dobermannál) nem ritkán megfigyelhető. A befelé fordult és szokatlan formájú csecsbimbókat a kölykök képtelenek szájukba venni és kiszopni, ami tej pangáshoz vezet és elősegítheti emlőgyulladások kialakulását. Egyes fajtáknál a csecsbimbók száma olyan mértékben redukálódik, hogy a fajtára jellemző alom zavartalan fölnevelése is megkérdőjeleződik. A felsorolt *emlőmirigy anomáliáknál* családi és vérvonalbeli halmozódás figyelhető meg, ami *örökletes hátterére* utal. Feltehetően olyan sokgénés genetikai rendellenességről van szó, amely megfelelő kiválogatással kizorítható a tenyésztésből. A *szaporaság és a csecsszám* között nagy valószínűséggel kutyafajban is szoros kapcsolat áll fenn.

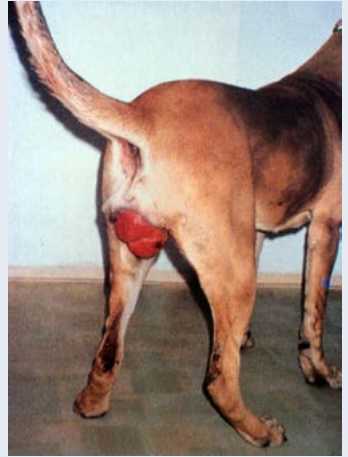
## TEJHIÁNY

Ellés után szukanál a kifejlődött emlők mellett jelentkező tejhiány ritka rendellenesség. Rend szerint csak a tejleadás zavaráról beszélhetünk, ami megfelelő bánásmóddal, a környezeti zavaró tényező kiiktatásával és a tejleadást kiváltó oxitocin adásával megszüntethető. A mellkasi és a hasi csecsek tejtermelése általában gyengébb, mint a lágyéktájékon lévőké. A valódi tejhiánynál az emlők kifejlődése elmarad, a mirigyállomány szemmel láthatóan kisebb és fejletlen. Az anyaszuka vemhesség kihordására és szülésre alkalmas, de a kölykök felnevelésére tejhiány és nagyon sokszor az anyasági ösztön hiányában alkalmatlan. A mirigyállomány elégtelen kifejlődésére az alig tapintható laza, petyhüdt mirigyállományból és a csecsbimbók fejletlenségéből következtethetünk. A tejhiánynak ez a formája örökletes bántalom, az anyaállatokat már az első ellésük után célszerű kizárni a tenyésztésből. Öröklődése inkább sokgénésnek tekinthető.

## A HÜVELYELŐCSARNOK TÜZELÉSEL KAPCSOLATOS ELŐESÉSE

Számos, de elsősorban molosszus fajtáknál, dognál, boxernál, dobermannál, egyes juhászku tyáknál tapasztalható rendellenesség a hüvelyelőcsarnok alsó falának tüzeléssel kapcsolatos előesése. Kialakulása a hüvely szöveteinek lazaságával és nagyfokú ösztrogén érzékenységgel magyarázható. A tüzelés alatt termelődő ösztrogén hormonok nagyfokú savós beszűrődést és duzzanatot okoznak a hüvely falában. A beszűrődött terület, főleg a húgycső nyílásától előre felé daganatszerűen megnagyobbodik és a pérarésben megjelenik, kézzel rendszerint visszanyomható (**29. kép**). Az előesett daganatra emlékeztető képlet a tüzelés idején látható, annak befejeztével, az ösztrogénhatás megszűntével visszahúzódik. A következő ciklusokban minden egyes tüzeléssel egyre súlyosabb formában nyilvánul meg. Gyakorlatilag csak *műtéti úton gyógykezelhető*. Beltenyésztett vérvonalakban és családokon belüli halmozottabb előfordulása örökletes jellegére utal. Nagy valószínűséggel sokgénés sajátossága mellett küszöbértékhez kötött manifesztációjával számolhatunk. A hüvelyelőesés sokszor csak esztétikai hiba, jól műthető, szaporodás és szülés akadályát nem képezi, ezért túl súlyos hibának nem minősül. Tenyészeteken belüli halmozódása mégsem kívánatos, ellene a klinikailag manifesztálódott súlyosabb esetek kizárásával és az olyan párosítások meg nem ismétlésével védekezhetünk, ahol az alomban több szukanál már az első tüzelésnél jelentkezett a rendellenesség. A hüvelyelőesés ritkábban mutakörös jellegű és tartós változatánál csak az ivartalanítás és a tenyésztésből történő kizárás lehet a megoldás. A bántalom génjeit a hímek is hordozzák.

**29. kép** – Bullmastiff fajtájú szuka tüzeléssel kapcsolatos vesztibuláris hiperpláziája („hüvelyelöesése” familiáris jelleggel, saját eset)



### TERMÉKETLENSÉGGEL JÁRÓ CILIOPATHIÁS KÓRKÉPEK (BARDET BIEDL SZINDRÓMA)

Itt is megemlítendő két olyan csillós hám működésével kapcsolatos rendellenesség, amely kutyákban terméketlenséget is okozhat. Az egyik a *Bardet Biedl* szindróma (BBS, puli ciliopathia): A magyar puli autoszomális recesszív öröklődésű csillóshám-betegsége, amelyet látászavar (látóideghártya betegsége), terméketlenség és elhízás jellemez.

A másik a *Kartagener* szindróma (primer ciliáris dyskinesia, PCD), amely juhászkutyákban, légzőszervi megbetegedések mellett, terméketlenséget is okoz. A terméketlenség hátterében a petevezető csillós hám működésének zavara áll. A ciliopáthiák vizsgálatára DNS-tesztek is kidolgoztak. (Lásd még gasztrointestinális és légzőszervi betegségeknél is.)



# 4.

## DNS VIZSGÁLATOKAT VÉGZŐ FONTOSABB LABORATÓRIUMOK ÉS INTÉZETEK

---

### A

**AHT:** [www.aht.org.uk](http://www.aht.org.uk) (UK)

**Alfort School of Veterinary Medicine:** [www.labradorcnm.com](http://www.labradorcnm.com) (France)

**Animal Health Trust:** [http://www.aht.org.uk/sci\\_disc\\_genetics\\_dna.html#canine](http://www.aht.org.uk/sci_disc_genetics_dna.html#canine) (England)

**AnimaLabs©:** Laboratorij za analizu animalne DNA, P.P. 357, 10 001 Zagreb

**ANTAGENE:** European laboratory specialist in DNA test for dog/cat:

[www.antagene.com](http://www.antagene.com) (France)

**Auburn University:** [www.vetmed.auburn.edu](http://www.vetmed.auburn.edu) (USA)

Auburn University – Boudreaux Lab: [http://www.vetmed.auburn.edu/index.pl/Boudreaux\\_mk](http://www.vetmed.auburn.edu/index.pl/Boudreaux_mk), (334) 844-2692

### C

**Canine Inherited Disorders Database:** [cidd@upei.ca](mailto:cidd@upei.ca)

**Certagen GmbH:** VHLGenetic company, Marie-Curie-Str.1, D-53359 Rheinbach

(email: [info@certagen.de](mailto:info@certagen.de), Internet: [www.certagen.de](http://www.certagen.de))

**CombiBreed laboratories (Partnerlabs):**

Dr. van Haeringen Laboratorium B.V. (VHL) in Wageningen (The Netherlands)

Dr. van Haeringen Polygen bvba (VHP) in Malle (Belgium)

Certagen GmbH (CTG) in Rheinbach (Germany)

**Cornell – Goldstein Lab.:** <http://www.vet.cornell.edu/labgoldstein/>, (607) 253-4480

**Cornell University:** Comparative Coagulation Lab. [www.web.vet.cornell.edu/](http://www.web.vet.cornell.edu/) (USA)

### D

**DOGenes:** <http://www.dogenes.com/jrd.html>, Phone: 705-748-0089

**Dog Genome Project:** [http://www.fhcrc.org/science/dog\\_genome/](http://www.fhcrc.org/science/dog_genome/)

**F – G**

**Finnzymes:** [www.finnzymes.fi](http://www.finnzymes.fi) (Finland)

**GenExpert Kft:** 2000 Szentendre, Kossuth L. u 11, +36 30 688 9972;  
<http://www.genexpert.hu>

**GenMark:** [http://www.genmarkag.com/home\\_companion.php](http://www.genmarkag.com/home_companion.php) (877) 766-3446

**Genindexe:** [www.genindexe.com](http://www.genindexe.com) (France)

**Genetic Technologies Ltd:** [www.geneticscienceservices.com](http://www.geneticscienceservices.com) (Australia)

**GeneticDiagnostic Laboratory University of Szeged**

(Kovács Gábor, [kgabor.biol@gmail.com](mailto:kgabor.biol@gmail.com), +36/30/425-4151)

**GENOMIA:** Genomia s.r.o. Janáčkova 51, 323 00 Pilsen, [laborator@genomia.cz](mailto:laborator@genomia.cz)

**GenMARK:** [www.genmarkag.com](http://www.genmarkag.com) (USA)

**Genoscooper:** [http://www.genoscooper.com/in\\_english2/gene\\_tests/](http://www.genoscooper.com/in_english2/gene_tests/) (Finland)

**H – N**

**Health Gene:** [www.healthgene.com](http://www.healthgene.com) (Canada) (877) 371-1551

**Jefferson Medical College:** [david.wenger@mail.tju.edu](mailto:david.wenger@mail.tju.edu)

**Laboklin:** [www.laboklin.co.uk](http://www.laboklin.co.uk) (UK) 125 Northenden Road, Manchester, M33 3HF;  
[www.laboklin.de](http://www.laboklin.de)

**Michigan State University – Peterson-Jones Lab:**

<http://www.cardigan.orgis.com/PRAPressRelease.asp> (517) 353-3278

**Neogen lab:** New York University Neurogenetics lab:

<http://pwdca.org/GM1app.html> (212) 263-2943

**O**

**Optigen:** [www.optigen.com](http://www.optigen.com) (USA) (607) 257-0301

**OFA, Orthoipedic Foundation for Animals:** [www.offa.org](http://www.offa.org) (USA)

**P – S**

**PennGen:** University of Pennsylvania, School of Veterinary Medicine,

<http://www.vet.upenn.edu/RyanHospital/SpecialtyCareServices/PennGen.aspx>  
(215) 898-8894;

<http://www.vet.upenn.edu/researchcenters/penngen>

**SeqOmics Biotechnológia Kft.:** 6872 Mórahalom, Vállalkozók útja 7.

[animalhelth@seqomics.hu](mailto:animalhelth@seqomics.hu), +36 30 392 3642

**U**

**University of California:** UC Davis – Lyons Lab: [www.vgl.ucdavis.edu/services/index.php](http://www.vgl.ucdavis.edu/services/index.php)  
(USA) (530) 752-2211

**University of Missouri – Johnson Lab:** [www.caninegeneticdiseases.net](http://www.caninegeneticdiseases.net) (USA) (573) 884-3712

**University of New South Wales-Wilton Lab:** [a.wilton@unsw.edu.au](mailto:a.wilton@unsw.edu.au)

**University of Minnesota:** VBS Genetics Lab

**University of Florida – Neuro Service:**

[http://neuro.vetmed.ufl.edu/dm\\_flash\\_test\\_web/index.html](http://neuro.vetmed.ufl.edu/dm_flash_test_web/index.html)  
(352) 392-4700 x 4700

**University of Utrecht:** email: [P.A.J.Leegwater@vet.uu.nl](mailto:P.A.J.Leegwater@vet.uu.nl) (Holland)

**V – W**

**VDA:** [www.vetdnacenter.com](http://www.vetdnacenter.com) (USA)

**VetGen:** [www.vetgen.com](http://www.vetgen.com) (USA) (800) 483-8436

**Washington State University – Meurs Lab:** <http://www.vetmed.wsu.edu./deptsVCGL>  
(509) 335-6038. Washington State University – Pham Lab

**VHLGenetics:**

Dr. van Haeringen Laboratorium B.V. (VHL) in Wageningen,  
email: [info@vhlgenetics.com](mailto:info@vhlgenetics.com) (Holland),

Dr. van Haeringen Polygen bvba (VHP) in Malle (Belgium),  
Certagen GmbH in Rheinbach (Germany)

*A laboratóriumok száma folyamatosan bővül!*



# 5.

## IRODALOMJEGYZÉK

---

- Acland G. M., Ray K., Mellersh C. S., Gu W., Langston A. A., Rine J., Ostrander E. A., Aguirre G. D.:** *Linkage analysis and comparative mapping of canine progressive rod-cone degeneration (prcd) establishes potential locus homology with retinitis pigmentosa (RP17) in humans* – Proc Natl Acad Sci USA. 1998. 96:3048–3053. . doi: 10.1073/pnas.95.6.3048. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
- Acland G. M., Aguirre G. D., Ray J., Zhang Q., Aleman T. S., Cideciyan A. V., Pearce-Kelling S. E., Anand V., Zeng Y., Maguire A. M., Jacobson S. G., Hauswirth W. W., Bennett J.:** *Gene therapy restores vision in a canine model of childhood blindness* – Nat Genet., 2001. 28(1), pp. 92-5.
- Aguirre G. D., Acland G. M.:** *Variation in retinal degeneration phenotype inherited at the prcd locus. Exp Eye Res* – 1988. 46:663–687. doi: 10.1016/S0014-4835(88)80055-1. [PubMed] [Cross Ref]
- Aguirre G. D., Acland G. M.:** *Models, mutants and man: searching for unique phenotypes and genes in the dog model of inherited retinal degeneration* – In: Ostrander EA, Giger U, Lindblad-Toh K, editors. *The dog and its genome*. Cold Spring Harbor: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2006. pp. 291–325.
- Alexander Krystin:** *Genetic risk loci of canine autoimmune diseases: a review of the current level of aethiological understanding* – University of Veterinary Medicine, Budapest, Department for Veterinary Genetics and Animal Breeding. Diploma thesis, 2017.
- Anderegg L., Im Hof Gut M., Hetzel U. et al.:** *NME5 frameshift variant in Alaskan Malamutes with primary ciliary dyskinesia* – PLOS Genetics | <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008378>, 2019. pp 1-16.
- Annemarie M. W. Y. Voorbij et al.:** *A Contracted DNA Repeat in LHX3 Intron 5 Is Associated with Aberrant Splicing and Pituitary Dwarfism in German Shepherd Dogs* – PLoS ONE 6(11): 2011, e27940. doi:10.1371/journal.pone.0027940. [PubMed]
- Awano T., Johnson G. S., Wade C. M., Katz M. L., Johnson G. C., Taylor J. F., Perloski M., Biagi T., Baranowska I., Long S., March P. A., Olby N. J., Shelton G. D., Khan S., O'Brien D. P., Lindblad-Toh K., Coates J. R.:** *Genome-wide association analysis reveals a SOD1 mutation in canine degenerative myelopathy that resembles amyotrophic lateral sclerosis* – Proc Natl Acad Sci U S A. 2009. 106(8):2794-99. Proc Natl Acad Sci USA. 2009;106:2794–2799. doi:
- Bannasch D., Safra N., Young A., Karmi N., Schaible R. S., Ling G. V.:** *Mutation in the SLC2A9 gene cause hyperuricemia and hyperuricemia in dog* – PLoS Genet 2008.4(11): e1000246. doi:10.1371/journal.pgen.1000246. Volume 4, p1-8, Issue 11, e1000246. doi: 10.1371/journal.pgen.1000246. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
- Bannasch D., Young A., Myers J., Truve K., Dickinson P., Gregg J., Davis R., Bongcam-Rudloff E., Webster M. T., Lindblad-Toh K., Pedersen N.:** *Localization of canine brachycephaly using an across breed mapping approach* – PLoS ONE. 2010. 5:e9632. doi: 10.1371/journal.pone.0009632. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]

- Bauer A., Jagannathan V., Höglér S., Richter B., McEwan N. A., Thomas A., et al.:** *MKLN1 splicing defect in dogs with lethal acrodermatitis* – PLoS Genet, 2018. 14(3): e1007264.
- Baumgartner C.:** *Congenital cardiac diseases in dogs: a retrospective analysis* – Schweizer Archiv für Tierheilkunde, 2003. 527–533.
- Booij J. C., Florijn R. J., ten Brink J. B., Loves W., Meire F., Schooneveld M. J., Jong P. T., Bergen A. A.:** *Identification of mutations in the AIPL1, CRB1, GUCY2D, RPE65, and RPGRIP1 genes in patients with juvenile retinitis pigmentosa* – J Med Genet., 2005. 42:e67. doi: 10.1136/jmg.2005.035121. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
- Bota D., Lecoindre A., Poujade A., Chevalier M., Lecoindre P., Baptista F., Gomes E., Hernandez, J.:** *Protein losing enteropathy in Yorkshire Terriers – retrospective study in 31 dogs* – Rev. Médecine Vét., 2016. 167. 1/2. 2–9.
- Breen Matthew:** *FISH mapping and identification of canine chromosomes* – Journal of Heredity, 1999. 90(1): 27–30.
- Bremer Hanna:** *Canine immune-mediated disease. Studies of epidemiology, genetics, and autoantibodies* – Doctoral thesis, Swedish University of Agricultural Sciences, Uppsala 2018. pp 1–67.
- Brisson B. A.:** *Intervertebral disc disease in dogs* – Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice 2010. 40: 829–858.
- Brown E. A., Dickinson P. J., Mansour T., Sturges B. K., Aguilar M., Young A. E., Korff C., Lind J., Ettinger C. L., Varon S., Pollard R., Brown C. T., Raudsepp T., Bannasch D. L.:** *FGF4 retrogene on CFA12 is responsible for chondrodystrophy and intervertebral disc disease in dogs* – Proc Natl Acad Sci U S A., 2017. 11476–11481.
- Buchanan J.:** *Textbook of Canine and Feline Cardiology* – Philadelphia: WB Saunders. 1999.
- Busse C., Barnett K. C., Mellersh C. S., Adams V. J.:** *Ophthalmic and cone derived electrodiagnostic findings in outbred miniature long-haired dachshunds homozygous for a RPGRIP1 mutation* – Vet Ophthalmol. 2011. 14:146–152. doi: 10.1111/j.1463-5224.2010.00848.x. [PubMed] [Cross Ref]
- Callan M. B., Aljamali M. N., Margaritis P., Griot-Wenk M. E., Pollak E. S., Werner P., Giger U., High K. A.:** *A novel missense mutation responsible for factor VII deficiency in research Beagle colonies* – J. Thromb Haemost., 2006. 4 (12):2616–22.
- Camber A. M.:** *Etiology of patellar luxation in small breed dogs* – PhD thesis, Uppsala, Swedish University of Agricultural Science. 2017. p. 2–12. URL: [https://stud.epsilon.slu.se/10519/11/camber\\_a\\_170817.pdf](https://stud.epsilon.slu.se/10519/11/camber_a_170817.pdf). Accessed: 24 October 2018.
- Carter R., Meekins J., Betzeze C., King A., Westermeyer H., Barrie K., Martin C., Huey J.A.:** *Ocular Disorders Presumed to be Inherited in Purebred Dogs („The Blue Book”) 10th ed.* – 2017. URL: <https://www.ofa.org/wp-content/uploads/2018/09/bluebookpublic->
- Chen Xuhua., Johnson Gary S., Schnabel Robert D., Taylor Jeremy F., Johnson Gayle C., Parker Heidi G; Patterson Edward E; Katz Martin I; Awano Tomoyuki; Khan Shahwanaz; O'Brien Dennis P.:** *A neonatal encephalopathy with seizures in standard poodle dogs with a missense mutation in the canine ortholog of ATF2* – Neurogenetics, 2008. 9 (1):41–9.
- Chomdej S., Kuensaen C., Pradit W., Nganvongpanit K.:** *Detection of DNA markers in dogs with patellar luxation by high annealing temperature - random amplified polymorphic DNA analysis* – Kafkas Üniversitesi Vet. Fakültesi Derg., 2014. 20. 2. p. 217–223.
- Credille K. M., Barnhart K. F., Minor J. S., Dunstan R. W.:** *Mild recessive epidermolytic hyperkeratosis with a novel keratin 10 donor splice-site mutation in a family of Norfolk terrier dogs* – British Journal of Dermatology. 2005. 153(1):51–58. [PubMed]
- Cobbe N.:** *Canine syringomyelia, what do we know now and new treatments available* – University of Veterinary Medicine, Budapest, Department for Veterinary Genetics and Animal Breeding. Diploma thesis, 2017.
- Cummings J. F. et al.:** *Hereditary sensory neuropathy. Nociceptive loss and acral mutilation in pointer dogs: canine hereditary sensory neuropathy* – Am J Pathol., 1983. 112(1):136–138.
- Curtis R.:** *Aetiopathological aspects of inherited lens dislocation in the Tibetan Terrier* – J Comp Pathol. 1983. 93:151–163. doi: 10.1016/0021-9975(83)90053-1. [PubMed] [Cross Ref]

- Curtis R.:** *Aetiopathological aspects of inherited lens dislocation in the Tibetan Terrier* – J Comp Pathol. 1983. 93:151–163. doi: 10.1016/0021-9975(83)90053-1. [PubMed] [Cross Ref]
- Curtis R.:** *Lens luxation in the dog and cat* – Vet Clin North Am Small Anim Pract., 1990. 20:755–773. [PubMed]
- Curtis R., Barnett K. C.:** *Primary lens luxation in the dog. J Small Anim Pract* – 1980. 21:657–668. doi: 10.1111/j.1748-5827.1980.tb05958.x. [PubMed] [Cross Ref]
- Curtis R., Barnett K. C.:** *Progressive retinal atrophy in miniature longhaired dachshund dogs* – Br. Vet. J., 1993. 149:71–85. [PubMed]
- Curtis R., Barnett K. C., Lewis S. J.:** *Clinical and pathological observations concerning the aetiology of primary lens luxation in the dog* – Vet Rec. 1983. 112:238–246. doi: 10.1136/vr.112.11.238. [PubMed] [Cross Ref]
- Debraux E.:** *Breeding and genetic health status of the Dalmatian dog* – University of Veterinary Medicine Budapest, Department for Veterinary Genetics and Animal Breeding. Diploma thesis, 2017.
- Dostal J., Hrdlicova A., Horak P.:** *Progressive rod-cone degeneration (PRCD) in selected dog breeds and variability in its phenotypic expression* – Veterinární Medicina, 2011. 56. 5: 243–247.
- Downs L. M., Hitti R., Pregnotato S., Mellersh C. S., Hytönen M. K., Arumilli M., Lappalainen A. K., Owczarek-Lipska M., Jagannathan V., Hundi S. et al.:** *Molecular Characterization of Three Canine Models of Human Rare Bone Diseases: Caffey, van den Ende-Gupta, and Raine Syndromes* – PLoS Genet., 2016. 12(5): e1006037. doi:10.1371/journal.pgen.1006037
- Downs L. M., Hitti R., Pregnotato S., Mellersh C. S.:** *Genetic screening for PRA-associated mutations in multiple dog breeds shows that PRA is heterogeneous within and between breeds* – Vet Ophthalmol. 2014. 17(2):126–30. doi: 10.1111/vop.12122. Epub 2013 Nov 21.
- Downs L. M., Hitti R., Pregnotato S., Mellersh C. S.:** *Genetic screening for PRA associated mutations in multiple dog breeds shows that PRA is heterogeneous within and between breeds* – Vet. Ophthalmol., 2014. 17. 2: 126–130.
- Drögemüller C., Karlsson E. K., Hytönen M. K., Perloski M., Dolf G., Sainio K., Lohi H., Lindblad-Toh K., Leeb T.:** *A mutation in hairless dogs implicates FOXI3 in ectodermal development* – Science. 2008. 321(5895):1462.
- Dryja T. P., Adams S. M., Grimsby J. L., McGee T. L., Hong D. H., Li T., Andreasson S., Berson E. L.:** *Null RP-GRIP1 alleles in patients with Leber congenital amaurosis* – Am. J. Hum. Genet. 2001. 68:1295–1298. doi: 10.1086/320113. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
- Ekenstedt K., Oberbauer A.M.:** *Inherited Epilepsy in Dogs. Topics in companion animal medicine* – 2013.
- Famula T. R., Belanger J. M., Oberbauer A. M.:** *Heritability and complex segregation analysis of hypoadrenocorticism in the standard poodle* – Journal of Small Animal Practice, 2003. 44:8–12.
- Farias F. H., Johnson G. S., Taylor J. F., Giuliano E., Katz M. L., Sanders D. N., Schnabel R. D., McKay S. D., Khan S., Gharahkhani P., O’Leary C. A., Pettitt L., Forman O. P., Bournsnell M., McLaughlin B., Ahonen S., Lohi H., Hernandez-Merino E., Gould D. J., Sargan D., Mellersh C. S.:** *An ADAMTS17 splice donor site mutation in dogs with primary lens luxation* – Invest. Ophthalmol Vis Sci. 2010; 51:4716–4721. doi: 10.1167/iovs.09-5142. [PubMed] [Cross Ref]
- Farrell L. L., Schoenebeck J. J., Wiener P., Clements D. N., Summers K.M.:** *The challenges of pedigree dog health: approaches to combating inherited disease* – Canine Genet. Epidemiol., 2015. 2: 3.
- Feng Y. et al.:** *Genetic factors in intervertebral disc degeneration* – Science Direct. Genes and diseases 2016. 3:178–185.
- Fenn Joe, Mike Bournsnell, Rebekkah J. Hitti, Christopher A. Jenkins, Rebecca L. Terry, Simon L. Priestnall, Patrick J. Kenny, Cathryn S. Mellersh, Oliver P. Forman:** *Genome sequencing reveals a splice donor site mutation in the SNX14 gene associated with a novel cerebellar cortical degeneration in the Hungarian Vizsla dog breed* – Fenn et al. BMC Genetics 2016. 17:123. DOI 10.1186/s12863-016-0433-y.
- Fries C. L., Remedios, A. M.:** *The pathogenesis and diagnosis of canine hip dysplasia: a review* – The Canadian Veterinary Journal, 1995. 36(8): 494.
- Fyfe J. C. et al.:** *Inherited selective cobalamin malabsorption in Komondor dogs associated with a CUBN splice site variant* – BMC Veterinary Research, 2018. 14:418. DOI: 10.1186/s12917-018-1752-1.

- Fyfe J. C. et al.: *An exon 53 frameshift mutation in CUBN abrogates cubam function and causes Inerslund-Gräsbeck syndrome in dogs* – Molecular Genetics and Metabolism, 2013. 109 (4): 390-396. DOI: 10.1016/j.ymgme.2013.05.006.
- Garncarz M., Parzeniecka-Jaworska M., Szaluś-Jordanow O.: *Congenital heart defects in dogs: A retrospective study of 301 dogs* – Medycyna Weterynaryjna, 2017. 651–656.
- Gelatt K. N., Gilger B. C., Kern T. J. (Editors) : *Veterinary Ophthalmology* – Two volume, 5th edition, 2264 pages. Oxford: Wiley-Blackwell Publication. 2013.
- Ginja M. M., Silvestre A. M., Gonzalo-Orden J. M., Ferreira A. J.: *Diagnosis, genetic control and preventive management of canine hip dysplasia: a review* – Vet J, 2010. 184(3): 269–276.
- Goldstein O., Zangerl B., Pearce-Kelling S., Sidjanin D. J., Kijas J. W., Felix J., Acland G. M., Aguirre G. D.: *Linkage disequilibrium mapping in domestic dog breeds narrows the progressive rod-cone degeneration interval and identifies ancestral disease-transmitting chromosome* – Genomics. 2006. 88:541–550. doi: 10.1016/j.ygeno.2006.05.013. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
- 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. 14:1–7. doi: 10.1111/j.1463-5224.2011.00892.x. [PubMed] [Cross Ref]
- Grall S., Guaguère E., Planchais S., et al.: *PNPLA1 mutations cause autosomal recessive congenital ichthyosis in golden retriever dogs and humans* – Nat Genetics. published online 15 January 2012. [PubMed]
- Hameed A., Abid A., Aziz A., Ismail M., Mehdi S. Q., Khaliq S.: *Evidence of RPGRIP1 gene mutations associated with recessive cone-rod dystrophy* – J Med Genet. 2003. 40:616–619. doi: 10.1136/jmg.40.8.616. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
- Helton Rhodes K.: *Blackwell’s five minute veterinary consult: dermatology* – Wiley-Blackwell, 2011.
- Hytönen Marjo K., Arumilli Meharji, Sarkiala Eva, Nieminen Pekka, Lohi Hannes: *Canine models of human amelogenesis imperfecta: identification of novel recessive ENAM and ACP4 variants* – Human Genetics, 2019. 138:525–533, <https://doi.org/10.1007/s00439-019-01997-8>
- Karmi N., Brown E. A., Hughes S. S., McLaughlin B., Mellersh C. S., Biourge V., Bannasch D. L.: *Estimated frequency of the canine hyperuricosuria mutation in different dog breeds* – J Vet Intern Med. 2010. 24:1337–1342. doi: 10.1111/j.1939-1676.2010.0631.x. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
- Kijas J. W., Cideciyan A. V., Aleman T. S., Pianta M. J., Pearce-Kelling S. E., Miller B. J., Jacobson S. G., Aguirre G. D., Acland G. M.: *Naturally occurring rhodopsin mutation in the dog causes retinal dysfunction and degeneration mimicking human dominant retinitis pigmentosa* – Proc Natl Acad Sci USA. 2002. 99:6328–6333. doi: 10.1073/pnas.082714499. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
- Kijas J. W., Miller B. J., Pearce-Kelling S. E., Aguirre G. D., Acland, G. M.: *Canine models of ocular disease: outcross breedings define a dominant disorder present in the English mastiff and bull mastiff dog breeds* – Journal of Heredity, 2003. 94(1), pp. 27-30.
- Kijas J. W., Zangerl B., Miller B., Nelson J., Kirkness E. F., Aguirre GD., Acland GM.: *Cloning of the canine ABCA4 gene and evaluation in canine cone-rod dystrophies and progressive retinal atrophies* – Mol Vis, 2004. 10. pp. 223-32.
- Kinsman S.: *Genetics of canine intervertebral disc disease* – University of Veterinary Medicine Budapest, Department for Veterinary Genetics and Animal Breeding. Diploma thesis, 2017.
- Komaromy A., Diehl K., Pearce J., Breaux C., Pierce K., Townsend W., Belknap E., Betzeze C., Boveland S., Isherwood J., Marrion R., Meekins J., Sandmeyer L., Vygantas K.: *The Blue Book. Ocular Disorders Presumed to be inherited in Purebred Dogs* (8th Edition) – Meridian, American College of Veterinary Ophthalmologists. 2015. P.455-458, p. 670-676, p. 919-923.
- Lappalainen A. K. et al.: *Estimate of heritability and genetic trend of intervertebral disc calcification in Dachshunds in Finland* – Acta Veterinaria Scandinavia, 2015. 57(1): 78.

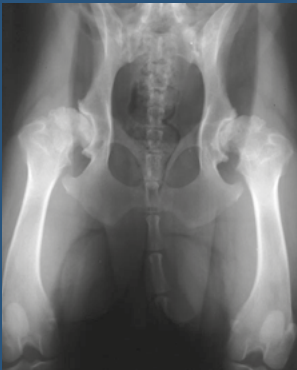
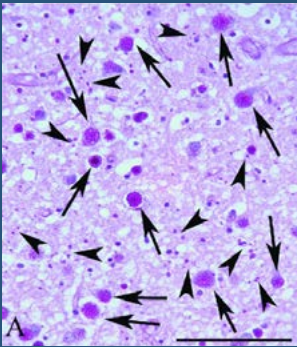
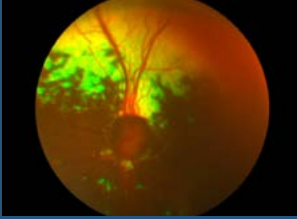
- Lavrijsen I. C. M., Leegwater P. A. J., Wangdee C., van Steenbeek F. G., Schwencke M., Breur G. J., Meutstege F. J., Nijman I. J., Cuppen E. Heuven H. C. M., Hazewinkel H. A. W.: *Genome-wide survey indicates involvement of loci on canine chromosomes 7 and 31 in patellar luxation in flat-coated retrievers* – BMC Genet., 2014. 15(1): 1–16.
- Lawler D. S., D. F., Satyaraj E., Nordborg M., Lark, K. G., Wayne, R. K., Ostrander, E. A.: *A single IGF1 allele is a major determinant of small size in dogs* – Science, 2007. 316: 112–115.
- Lewis T., Rusbridge C., Knowler P., Blott S., Woolliams J. A.: *Heritability of syringomyelia in Cavalier King Charles spániels* – The Veterinary Journal, 2010. 183: 345–347.
- Lit Lisa, Janelle M. Belanger, Debby Boehm, Nathan Lybarger, Anita M. Oberbauer: *Differences in Behavior and Activity Associated with aPoly(A) Expansion in the Dopamine Transporter in Belgian Malinois* – PLOS ONE | www.plosone.org, 1December 2013 | Volume 8 | Issue 12 | e82948
- Longhof S. L., Duncan I. D. and Messing A.: *A degenerative myelopathy in young German shepherd dogs* – Journal of Small Animal Practice, 1990. 31(4): 199–203.
- Lust G.: *An overview of the pathogenesis of canine hip dysplasia* – Journal of the American Veterinary Medical Association, 1997. 210: 1443–1445.
- Mauldin E. A.: *Canine Ichthyosis and Related Disorders of Cornification* – Vet Clin North Am Small Anim Pract., 2013. 43(1): 89–97.
- Mellersh C. S.: *The genetics of eye disorders in the dog Canine Genet Epidemiol* – 2014. 1: 3. Published online 2014 Apr 16. doi: 10.1186/2052-6687-1-3 PMID: PMC4574392, PMID: 26401320
- Mellersh C. S.: *DNA testing and domestic dogs* – Mamm Genome, 2012. 23:109–123.
- Mellersh C. S., Bournsnel M. E., Pettitt L., Ryder E. J., Holmes N. G., Grafham D., Forman O. P., Sampson J., Barnett K. C., Blanton S., Binns M. M., Vaudin M.: *Canine RPGRIP1 mutation establishes cone-rod dystrophy in miniature longhaired dachshunds as a homologue of human Leber congenital amaurosis* – Genomics. 2006. 88:293–301. doi: 10.1016/j.ygeno.2006.05.004. [PubMed] [Cross Ref]
- Mellersh C. S., Pettitt L., Forman O. P., Vaudin M., Barnett K. C.: *Identification of mutations in HSF4 in dogs of three different breeds with hereditary cataracts* – Vet Ophthalmol. 2006. 9:369–378. doi: 10.1111/j.1463-5224.2006.00496.x. [PubMed] [Cross Ref]
- Mellersh C. S., McLaughlin B., Ahonen S., Pettitt L., Lohi H., Barnett K. C.: *Mutation in HSF4 is associated with hereditary cataract in the Australian Shepherd* – Vet Ophthalmol. 2009. 12:372–378. doi: 10.1111/j.1463-5224.2009.00735.x. [PubMed] [Cross Ref]
- Merck and Co: *Merck Veterinary Manual* – Merial, 2008.
- Merryman-Simpson, Annemarie E , Shona H Wood, Neale Fretwell, Paul G Jones, William M McLaren, Neil A McEwan, Dylan N Clements, Stuart D Carter, William E Ollier, Tim Nuttall: *Gene (mRNA) expression in canine atopic dermatitis: microarray analysis* – Vet Dermatol., 2008;19(2):59–66. doi: 10.1111/j.1365-3164.2008.00653.x.
- Mhlanga-Mutangadura T., Johnson G. S., Schnabel R. D., Taylor J. F., Johnson G. C., Katz M. L., Shelton G. D., Lever T. E., Giuliano E., Granger N., Shomper J., O'Brien D. P.: *A mutation in the Warburg syndrome gene, RAB3GAP1, causes a similar syndrome with polyneuropathy and neuronal vacuolation in Black Russian Terrier dogs* – Neurobiology of Disease, 2016. 86:75–85.
- Mhlanga-Mutangadura T., Johnson G. S., Ashwini A., Shelton G. D., Winnogle S. A., Johnson G. C., Kuroki K. and O'Brien D. P.: *A Homozygous RAB3GAP1;c.743delC mutation in Rottweilers with neuronal vacuolation and spinocerebellar degeneration* – J. Vet. Int. Med., 2016. 30(3):813–818.
- Miyadera K.: *Inherited retinal diseases in dogs: advances in gene/mutation discovery* – Anim. Genet., 2014. 42(2):79–89.
- Miyadera K., Kato K., Aguirre-Hernandez J., Tokuriki T., Morimoto K., Busse C., Barnett K., Holmes N., Ogawa H., Sasaki N., Mellersh C. S., Sargan D. R.: *Phenotypic variation and genotype-phenotype discordance in canine cone-rod dystrophy with an RPGRIP1 mutation* – Mol Vis. 2009. 15:2287–2305. [PMC free article] [PubMed]
- Miyadera K., Gregory M., Acland Gustavo D. Aguirre: *Genetic and phenotypic variations of inherited retinal diseases in dogs: the power of within- and across-breed studies* – Mamm Genome, 2012: 23: 40–61.

- Mizukami K., Shoubudani T., Nishimoto S., Kawamura R., Yabuki A., Yamato O.: *Trapped neutrophil syndrome in a Border Collie dog: clinical, clinico-pathologic, and molecular findings* – J Vet Med Sci. 2012. 74(6):797–800. Epub 2012 Jan 12.
- Moeller E. M., Steiner J. M., Clark L. A., Murphy K. E., Famula T. R., Williams D. A., Stankovics M. E. and Vose A. S.: *Inheritance of pancreatic acinar atrophy in German Shepherd Dogs* – American Journal of Veterinary Research, 2002. 63(10): 1429–1434.
- Mogensen M. S. et al.: *Genome-wide association study in Dachshund: identification of a major locus affecting intervertebral disc calcification* – Journal of Heredity, 2011. 102 Suppl., 81–86.
- Mooney C. T.: *Canine hypothyroidism: a review of aetiology and diagnosis* – New Zealand Veterinary Journal, 2011. 59(3): 105–14.
- Morris R. A, Dubielzig R. R.: *Light-microscopy evaluation of zonular fiber morphology in dogs with glaucoma: secondary to lens displacement* – Vet Ophthalmol. 2005. 8:81–84. doi: 10.1111/j.1463-5224.2005.00340.x. [PubMed] [Cross Ref]
- Murphy S. C., Evans J. M., Tsai K. L., Clark, L. A.: *Length variations within the Merle retrotransposon of canine PMEL: correlating genotype with phenotype* – Mobile DNA 9. 2018. <https://doi.org/10.1186/s13100-018-0131-6>
- Opitz D., **Brave New World**: *Gene therapy for inherited retinal disease* – Optom. Times, 2018. 1–16.
- O'Reilly Rebecca: *Canine Imerslund-Gräsbeck Syndrome: A literature review* – University of Veterinary Medicine Budapest, Department for Veterinary Genetics and Animal Breeding. Diploma thesis, 2019.
- Ostrander E. A. et al.: *Demographic history, selection and functional diversity of the canine genome* – Nature reviews. Genetics. 2017. [www.nature.com/nrg](http://www.nature.com/nrg)
- Pádár Zs., Egyed B., Kontadikis K., Zöldág L., Fekete S.: *Resolution of parentage in dogs by examination of microsatellites after death of putative sire: Case Report* – Acta Veterinaria Hungarica, 2001. 49. 269–273.
- Palanova Anna: *The genetics of inherited retinal disorders in dogs: implications for diagnosis and management* – Veterinary Medicine: Research and Reports downloaded from <https://www.dovepress.com/> 06-Sep-2017.
- Paradis M et al.: *Acral mutilation and analgesia in 13 French spániels* – Vet Dermatol., 2005. 16(2): 87–93.
- Parker H. G. et al.: *An Expressed Fgf4 Retrogene Is Associated with Breed-Defining Chondrodysplasia in Domestic Dogs* – Science, 2009. 325(5943): 995–998.
- Plassais J., Lagoutte L., Correard S., Paradis M., Guaguère E., HeÂdan B. et al.: *A Point Mutation in a lincRNA Upstream of GDNF Is Associated to a Canine Insensitivity to Pain: A Spontaneous Model for Human Sensory Neuropathies* – PLoS Genet., 2016. 12(12): e1006482. doi:10.1371/journal.pgen.1006482.
- Pelles Zs., Gáspárdy A., Zöldág L., Lénárt X., Ninausz N., Varga L., Zenke P.: *Merle allelvariations in the Mudi breed – and their effects on phenotypes* – Acta Veterinaria Hungarica. 2018. 67 (2): 159-173.
- Pelles Zs., Maróti-Agóts Á., Gáspárdy A., Zöldág L., Zenke P.: *A rejtett cifra szín molekuláris genetikai módszerekkel való kimutatása mudi fajtában / Detection of the hidden merle colour in Mudi breed with molecular genetic methods* – Magyar Állatorvosok Lapja, 2019. 140 (2): 121-127.
- Posporis Ch., Wyatt S, Wessman A.: *Approach to canine paroxysmal dyskinesias* – <https://www.researchgate.net/publication/324905647>, 2018. pp 276-281.
- Priat C., Hitte C., Vignaux F., Renier C., Jiang Z., Jouquand S., Cheron A., Andre C., Galibert F.: *A whole-genome radiation hybrid map of the dog genome* – Genomics. 1998. 54:361–378. doi: 10.1006/geno.1998.5602. [PubMed] [Cross Ref]
- Rác-Bokri Zsanett: *A kutya öröklődő prcd típusú progresszív retina atrophijájának (prcd PRA) genetikai háttere és vizsgálata* – Diplomamunka. Állatorvostudományi Egyetem, 46 oldal, 2019.
- Riser W. H., Rhodes W. H. and Newton C. D.: *Hip dysplasia* – Textbook of Small Animal Orthopaedics. 1985.
- Roberts M. C., Mickelson J. R., Patterson E. E., Nelson T. E., Armstrong P. J., Brunson D. B., and Hogan K.: *Autosomal Dominant Canine Malignant Hyperthermia Is Caused by a Mutation in the Gene Encoding the Skeletal Muscle Calcium Release Channel (RYR1)* – Anesthesiology, 2001. 95: 716–725.

- Rusbridge C., Knowler S. P.:** *Hereditary aspects of occipital bone hypoplasia and syringomyelia (Chiari type I malformations) in cavalier King Charles spaniels* – The Veterinary Record, 2003. 153(4): 107–112.
- Rusbridge C., Knowler S. P., Rouleau G. A., Minassian B. A., Rothuizen J.:** *Inherited Chiari like malformation/syringomyelia in the Cavalier King Charles Spaniel – experiences in setting up a worldwide DNA collection.* – Journal of Heredity, 2005. 96: 745–749.
- Saito M., Olby N. J., Obledo L. and Gookin J. L.:** *Muscle Cramps in Two Standard Poodles With Hypoadrenocorticism* – Journal of the American Animal Hospital Association, 2002. 38: 437–443. <https://www.ufaw.org.uk/dogs/standard-poodle-hypoadrenocorticism> (Accessed: 21.11.2018)
- Sargan D. R., IDID:** *Inherited diseases in dogs: web-based information for canine inherited disease genetics* – Mamm. Genome Off. J. Int. Mamm. Genome Soc., 2004. 15. 6: 503–506.
- Shaker E., Hurvitz A. I. and Peterson M. E.:** *Hypoadrenocorticism in a family of standard poodles* – Journal American Veterinary Medical Association, 1988. 192: 1091–1092.
- Sieroslawska A.:** *Brain related hereditary disorders in dogs* – University of Veterinary Medicine Budapest, Department for Veterinary Genetics and Animal Breeding. Diploma thesis, 2017.
- Siobhan Simpson, Jennifer Edwards, Thomas F. N. Ferguson-Mignan, Malcolm Cobb, Nigel P. Mongan and Catrin S. Rutland:** *Genetic screening for PRA-associated mutations in multiple dog breeds shows that PRA is heterogeneous within and between breeds* – Vet Ophthalmol., 2014. 17(2): 126–30. doi: 10.1111/vop.12122. Epub 2013 Nov 21.
- Smolders L. A. et al.:** *Intervertebral disc degeneration in the dog. Part 2: Chondrodystrophic and non-dystrophic breeds* – Vet J., 2013. 195: 292–299.
- Smolders L. A. et al.:** *Gene expression profiling of early intervertebral disc degeneration reveals a down-regulation of canonical Wnt signaling and Caveolin-1 expression: implications for development of regenerative strategies* – Arthritis Research and Therapy, 2013b. (15): R23.
- Stassen Q. E. M., Koskinen L. L. E., van Steenbeek F. G. et al.:** *Paroxysmal dyskinesia in Border terriers: Clinical, epidemiological, and genetic investigations* – J. Vet. Intern. Med., 2017. 31(4):1123–1131. doi:10.1111/jvim.14731
- Stiris D.:** *Genetics of Intervertebral Disc Degeneration in the Dachshund* – University of Veterinary Medicine Budapest, Department for Veterinary Genetics and Animal Breeding. Thesis, 2015.
- Strain G. M.:** *Etiology, prevalence, and diagnosis of deafness in dogs and cats* – British Veterinary Journal, 1996. 152: 17–36.
- Strain G. M.:** *Deafness prevalence and pigmentation and gender association in dog breeds at risk* – The Veterinary Journal, 2004. 167: 23–32, Elsevier Science Ltd. 2003, pg. 31.
- Strain, G. M.:** *Canine deafness* – Veterinary Clinics: Small Animal Practice, 2012. 42(6): 1209–1224.
- Strain, G. M.:** *The genetics of deafness in domestic animals* – Frontiers in Veterinary Science, 2015. 2: 29.
- Strand T. S.:** *The genetics of small breed dogs and discus hernia of the vertebral column* – University of Veterinary Medicine Budapest, Department for Veterinary Genetics and Animal Breeding. Diploma thesis, 2018.
- Swain L., Key G., Tauro A., Ahonen S., Wang P., Ackerley C., Minassian B. A., Rusbridge C.:** *Lafora disease in miniature Wirehaired Dachshunds* – PLOS ONE, 2017. 12(8): e0182024.
- Turecek P. L., Gritsch H., Pichler L., Auer W., Fischer B., Mitterer A., Mundt W., Schlokot, U., Dorner, F., Brinkman, H. J. M. and van Mourik, J. A.:** *In vivo characterization of recombinant von Willebrand factor in dogs with von Willebrand disease* – Blood, 1997. 90(9): 3555–3567.
- Turney C., Chong N. H., Alexander R. A., Hogg C. R., Fleming L., Flack D., Barnett K. C., Bird A. C., Holder G. E., Luthert P. J.:** *Pathological and electrophysiological features of a canine cone-rod dystrophy in the miniature longhaired dachshund* – Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007. 48: 4240–4249. doi: 10.1167/iovs.04-0737. [PubMed] [Cross Ref]
- Verhoeven G., Fortrie R., Van Ryssen B., Coopman F.:** *Worldwide screening for canine hip dysplasia: where are we now?* – Veterinary Surgery, 2011. 41: 10–19.
- Vidoni B., Sommerfeld-Stur I., Eisenmenger E.:** *Diagnostic and genetic aspects of patellar luxation in small and miniature breed dogs in Austria* – Comp Anim Pract. 2006. 16: 149.

- Vitéz-Móré T.:** *A látóideghártya sorvadásának genetikai háttere és vizsgálata kuvasz fajtában* – Diplomamunka. Állatorvostudományi Egyetem, 37 oldal, 2019.
- Wahl J. M., Herbst S. M., Clark L.A., Tsai K. L. and Murphy, K. E.:** *A review of hereditary diseases of the German shepherd dog* – Journal of Veterinary Behavior, 2008. 3(6): 255–265.
- Westermarck E., Saari S. A. M. and Wiberg, M. E.:** *Heritability of exocrine pancreatic insufficiency in German shepherd dogs* – Journal of veterinary internal medicine, 2010. 24(2): 450–452.
- Whiteley M. H., Bell J. S., Rothman D. A.:** *Novel allelic variants in the canine cyclooxygenase-2 (Cox-2) promoter are associated with renal dysplasia in dogs* – PLoS ONE. 2011; 6:e16684. doi: 10.1371/journal.pone.0016684. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
- Wilbe M., Jokinen P., Truve K., Seppala E. H., Karlsson E. K., Biagi T., Hughes A., Bannasch D., Andersson G., Hansson-Hamlin H., Lohi H., Lindblad-Toh K.:** *Genome-wide association mapping identifies multiple loci for a canine SLE-related disease complex* – Nat Genet. 2010; 42: 250–254. doi: 10.1038/ng.525. [PubMed] [Cross Ref]
- Willis M. B., Curtis R., Barnett K. C., Tempest W. M.:** *Genetic aspects of lens luxation in the Tibetan terrier* – Vet Rec., 1979. 104: 409–412. doi: 10.1136/vr.104.18.409. [PubMed] [Cross Ref]
- Zangerl, B.:** *Identical Mutation in a Novel Retinal Gene Causes Progressive Rod-Cone Degeneration (prcd) in Dogs and Retinitis Pigmentosa in Man* – Genomics, 2006. 88(5): 551–563. 19. <http://www.animalabs.com/progressive-retinal-atrophy-pra-genetic-testing/> Accessed: 21.11.2018.
- Zangerl B., Goldstein O., Philp A. R., Lindauer S. J., Pearce-Kelling S. E., Mullins R. F., Graphodatsky A. S., Ripoll D., Felix J. S., Stone E. M., Acland G. M., Aguirre G. D.:** *Identical mutation in a novel retinal gene causes progressive rod-cone degeneration in dogs and retinitis pigmentosa in humans* – Genomics. 2006. 88:551–563. doi: 10.1016/j.ygeno.2006.07.007. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
- Zeng R., Coates J. R., Johnson G. C., Hansen L., Awano T., Kolicheski A., Ivansson E., Perloski M., Lindblad-Toh K., O'Brien D. P., Guo J., Katz M. L., Johnson G. S.:** *Breed Distribution of SOD1 Alleles Previously Associated with Canine Degenerative Myelopathy* – J Vet Intern Med., 2014. 28: 515–521.
- Zenke P., Egyed B., Zöldág L., Pádár Zs.:** *Population genetic study in Hungarian canine populations using forensically informative STR loci.* – Forensic Science International-Genetics, 2011. 5/1. E31-E36.
- Zenke P., Maróti-Agóts Á., Pádár Zs., Gáspárdy A., Komlósi I., Zöldág L.:** *Adatok a kutyaállományok beltenyésztettségének értékeléséhez* – Magyar Állatorvosok Lapja, 2007. 129/8. 484-489.
- Zenke P., Maróti-Agóts Á., Pádár Zs., Zöldág L.:** *Characterization of the WILMS-TF microsatellite marker in Hungarian dog populations* – Acta Biologica Hungarica (1983-2018), 2009. 60/3. 329-332.
- Zenke P., Pádár Zs., Zöldág L.:** *Molekuláris genetika és kutyatenyésztés* – Magyar Állatorvosok Lapja, 2006. 128/9. 544-550.
- Zhao Y., Hong D. H., Pawlyk B., Yue G., Adamian M., Grynberg M., Godzik A., Li T.:** *The retinitis pigmentosa GTPase regulator (RPGR)-interacting protein: subserving RPGR function and participating in disk morphogenesis* – Proc Natl Acad Sci USA. 2003. 100: 3965–3970. doi: 10.1073/pnas.0637349100. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
- Zhu L, Zhang Z, Friedenber S et al.:** *Veterinary Journal* – 2009. 181: 97–110.
- Zhu L., Zhang Z., Feng F., Schweitzer P., Phavaphutanon J., Vernier- Singer M., Corey E., Friedenber S., Mateescu R., Williams A., Lust G., Acland G., Todhunter R.:** *Single nucleotide polymorphisms refine QTL intervals for hip joint laxity in dogs* – Animal Genetics, 2008. 39: 141–146.
- Zöldág L. (Szerk. és szerző):** *Állatorvosi genetika és állattenyésztés*tan – Egyetemi tankönyv, A/3 Nyomdaipari és Kiadói Szolgáltató Kft, Budapest, 2018.
- Zöldág L. (Szerk. és szerző):** *Háziállatok öröklődő betegségei* – Mezőgazda Kiadó, Budapest, 2003.

# A kutya örökletes hátterű betegségei



**M**agyarország a tenyésztett és tartott kutyafajták nagy száma és az általuk képviselt genetikai változatosság tekintetében, nemzetközi viszonylatban is jelentős ország. A kutyafajták tenyésztése és nemesítése során, napjainkban növekvő arányban, szembesülünk a különféle örökletes hátterű rendellenességek és betegségek váratlan és egyáltalán nem kívánatos fellépésével. A genetikai anomáliák száma a háziállataink között, a kutyafajban a legnagyobb. A jelenség a rejtetten öröklődő génmutációk felszaporodásának a következménye számos kutyafajtában és populációkban. A genetikai hátterű betegségek gyakoribb megmutatkozása a beltenyésztés, a felelőtlen szaporítás, a természetes szelekció hiányának és a mutagén környezeti tényezők hatásának a következménye. A kutyatenyésztés legfontosabb feladata, hogy egészséges és genetikai terheltségektől mentes kölykök szülessenek. A kiadvány az örökletes hátterű rendellenességek és betegségek megismeréséhez és megelőzésének lehetőségeihez nyújt segítséget.

ISBN 9-789638-8110-6-6



9 789638 811066



[www.a3shop.hu](http://www.a3shop.hu)

