

Česká zemědělská univerzita v Praze

Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů

Katedra obecné zootechniky a etologie



**Nejvýznamnější recesivně podmíněné genetické
choroby u koní**

Bakalářská práce

Autor práce:

Linda Nováčková

Vedoucí práce:

Doc. Ing. Mgr. Ivan Majzlík, CSc.

© 2015 ČZU v Praze

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci "Nejvýznamnější recesivně podmíněné genetické choroby u koní" jsem vypracovala samostatně pod vedením vedoucího bakalářské práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce. Jako autorka uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že jsem v souvislosti s jejím vytvořením neporušila autorská práva třetích osob.

V Praze dne 1.4.2015

Poděkování

Ráda bych touto cestou poděkovala panu doc. Ing. Mgr. Ivanu Majzlíkovi, CSc. a paní Ing. Barboře Hofmanové, Ph.D. za pomoc při hledání vědeckých zdrojů a za cenné rady a připomínky. A děkuji také mé rodině za podporu a veškerou pomoc.

Nejvýznamnější recesivně podmíněné genetické choroby u koní

Souhrn

Tato práce se zaměřuje na literární přehled vědeckých prací v oblasti genetických chorob podmíněných recesivními alelami. Cílem práce je shrnout nejaktuálnější poznatky na základě prací zabývajících se jednotlivými nemocemi nebo jejich vzájemnými interakcemi. První část práce stručně popisuje historii zmapování genomu koně a aktuální možnosti testování genetických poruch u koní a jejich využití ve veterinární medicíně a v chovu koní. Dále se práce zabývá důsledky výskytu recesivních genetických poruch v chovu, jejich způsobem dědičnosti a přenosu do dalších generací. Genetické poruchy jsou rozdělené dle působení na jednotlivé tělesné soustavy a u každé nemoci je popsán její projev, výskyt, fyziologie nemoci, možnosti diagnostiky, popřípadě terapie a léčebné metody, zajímavé vědecké poznatky a význam pro chov jednotlivých plemen ve světě i v České republice. Mezi poruchy imunitního systému patří Severe combined immunodeficiency disorder (SCID), do skupiny defektů kůže řadíme Junkční epidermolysis bulózu (JEB), Hairless foal syndrome (HFS), Hereditary equine regional dermal asthenia (HERDA) a Cushing syndrome. Onemocnění postihující centrální nervovou soustavu jsou velmi závažná, spadají sem Cerebellar abiotrophy (CA) a Lavender foal syndrome (LFS). Neuromuskulární soustava je ovlivněna Glykogen branching enzyme deficiency (GBED) a Myotonií. V této práci jsou zmíněné poruchy ovlivňující kosterní soustavu - Occipitoatlantoaxial malformation (OAAM) a Ulna and tibia malformation, a smysly – Congenital stationary night blindness.

Klíčová slova:

Genetická porucha, recesivní homozygot, plemenitba, letální, terapie, mutace, americká plemena koní, enzym, zbarvení, využití, vitalita, Imunitní nedostatečnost, Deficience glykogenového enzymu, Hyperelastická kůže, Junkční epidermolysis Bullosa, Hairless foal syndrome, Lavender foal syndrome

The most important recessive genetic disorders in horses

Summary

The theme of this work focuses on the literary review of scientific papers in the field of genetic diseases conditional to recessive allele. The aim is to summarize the latest findings, based on the work dealing with different diseases or their mutual interactions. The first part briefly describes the history of the horse genome, mapping the current options for testing genetic disorders of horses, their use in veterinary medicine and for breeding. The work also includes the consequences of the occurrence of recessive genetic disorders in the breed, their method of inheritance and the transmission to the future generations. Genetic disorders are divided according to the influence on the individual body system and every disease is described by its manifestation, incidence, disease physiology, diagnostic options, or therapy, and therapeutic methods, interesting scientific knowledge and the importance of breeding of individual breeds in the world and in the Czech Republic. The immune system disorders include Severe combined immunodeficiency disorder (SCID), group of skin defects include epidermolysis bullosa Junctional rank (JEB), Hairless foal syndrome (HFS), Hereditary equine regional dermal Asthenia (HERDA) and Cushing syndrome. Diseases affecting the central nervous system are very serious. Among them are Cerebellar abiotrophy (CA) and Lavender foal syndrome (LFS). The neuromuscular system is affected by glycogen branching enzyme deficiency (GBED) and myotonia. There are also mentioned disorders affecting the skeletal system - Occipitoatlantoaxial malformation (OAAM) and the ulna and tibia malformation, and those affecting the senses - Congenital stationary night blindness.

Keywords:

Genetic disorders, recessive homozygote, breeding, lethal, therapy, mutation, American horse breeds, enzyme, colour, use, vitality, Severe combined immunodeficiency, Glycogen branching enzyme deficiency, Hereditary equine regional dermal asthenia (Hyperaleastosis cutis), Hairless foal syndrome, Lavender foal syndrome, Junctional epidermolysis Bullosa (JEB)

Obsah

1. Úvod.....	7
2. Cíl práce.....	9
3. Genom koně	10
3.1 Zmapování genomu koně	10
3.2 Genetické testování.....	11
3.3 Dědičnost recesivně založeného znaku	13
4. Recesivně podmíněné genetické choroby u koní	15
4.1 Imunitní systém.....	15
4.1.1 Severe Combined Immunodeficiency Disorder (SCID)	15
4.2 Kůže	18
4.2.1 Hereditary equine regional dermal asthenia (HERDA)	18
4.2.2 Hairless foal syndrome (HFS)	21
4.2.3 Junkční epidermolisys bulóza (JEB).....	22
4.2.4 Cushing syndrome	24
4.3 Centrální nervová soustava	29
4.3.1 Lavender foal syndrome (LFS).....	29
4.3.2 Cerebellar abiotrophy (CA)	31
4.4 Neuromuskulární soustava	34
4.4.1 Glycogen branching enzyme deficiency (GBED).....	34
4.4.2 Myotonia.....	36
4.5 Smysly.....	39
4.5.1 Congenital stationary night blindness (CSNB)	39
4.6 Kosterní soustava	43
4.6.1 Occipital atlanto-axial malformation (OAAM).....	43
4.6.2 Ulna and tibia malformation	44
5. Závěr	46
6. Seznam literatury	47
6.1 Zdroje literární	47
6.2 Internetové zdroje.....	55
6.3 Obrázky	56
6.4 Tabulky	58

1. Úvod

Kůň doprovází člověka už přes pět tisíc let a je neoddělitelnou součástí lidské kultury. Člověk koně potřeboval k přepravě, k obdělání pole, k pohánění přístrojů a v neposlední řadě k válčení. Každý, kdo vlastnil koně, byl na vyšší příčce sociálního žebříčku, než ten, kdo koně neměl. Kůň díky své síle, rychlosti a odolnosti velmi napomohl vzrůstu lidské civilizace a až do průmyslové revoluce byl nedocenitelnou součástí každodenního života.

V dnešní době, mluvíme-li o prostředí vyspělých zemí, kůň ztratil svou funkci nenahraditelného pomocníka. Ale přesto pro něj nacházíme v našem světě místo. Ať už je důvod chovu koně jakýkoli - sport, zábava, tradice, masné produkty; vždy dbáme na jeho zdraví a užitkovou hodnotu. A právě tyto dvě věci jsou podmíněné genetickou výbavou jedince.

V genomu koně jsou zakódované nejen užitkové schopnosti, ale i vady, které je přímo ovlivňují. Mezi tyto vady patří genetické poruchy. Genetické poruchy mohou být podmíněny dominantně nebo recesivně. V této práci se budu zabývat poruchami recesivně podmíněnými, jejich vlivem na využití koní a jejich životaschopnost.

Plemeno arabského plnokrevníka je nejvíce zasaženo onemocněními jako je Severe combined immunodeficiency disorder (SCID), Cerebellar abiotrophy (CA), Lavender foal syndrome (LFS) a Occipitoatlantoaxial malformation (OAAM). Díky velkému podílu arabského plnokrevníka v rodokmenech dalších plemen jsou tyto nemoci rozšiřovány do celé populace koně. Plemeno belgického koně postihuje Junkční epidermolysis bulóza (JEB), která se vyskytuje i u lidí a známe ji pod názvem nemoc motýlích křídel. V populaci nejen achal-teke je významnou genetickou poruchou Hairless foal syndrome (HFS), která znemožňuje jezdecké využití koně. Mezi nejvýznamnější genetická onemocnění řadíme Hereditary equine regional dermal asthenia (HERDA), která postihuje americká plemena koní, především american quarter horse, appaloosa a american paint horse. Typické varianty zbarvení těchto plemen je předurčují k dalším vadám, a to například Congenital stationary night blindness, kdy koně se zbarvením leopard komplex nesou i gen pro toto onemocnění a jejich oči nejsou schopny správně fungovat ve zhoršených světelných podmínkách. Dalším onemocněním vyskytujícím se u amerických plemen koní je Glykogen branching enzyme deficiency (GBED).

Recesivních genetických poruch je celá řada a já jsem vybrala ty nejvýznamnější a ty, které ovlivňují chov koně nejvíce. Je třeba se jim v chovu všech plemen věnovat a snažit se jejich výskyt eliminovat, a to dokážeme jedině šířením informací a pečlivou plemenitbou.

2. Cíl práce

Cílem této práce je shrnout nejaktuálnější poznatky o významných recesivních genetických poruchách vyskytujících se u koní. Práce rekapituluje projevy jednotlivých onemocnění, jejich význam, příčinu, výskyt, diagnostiku a terapii.

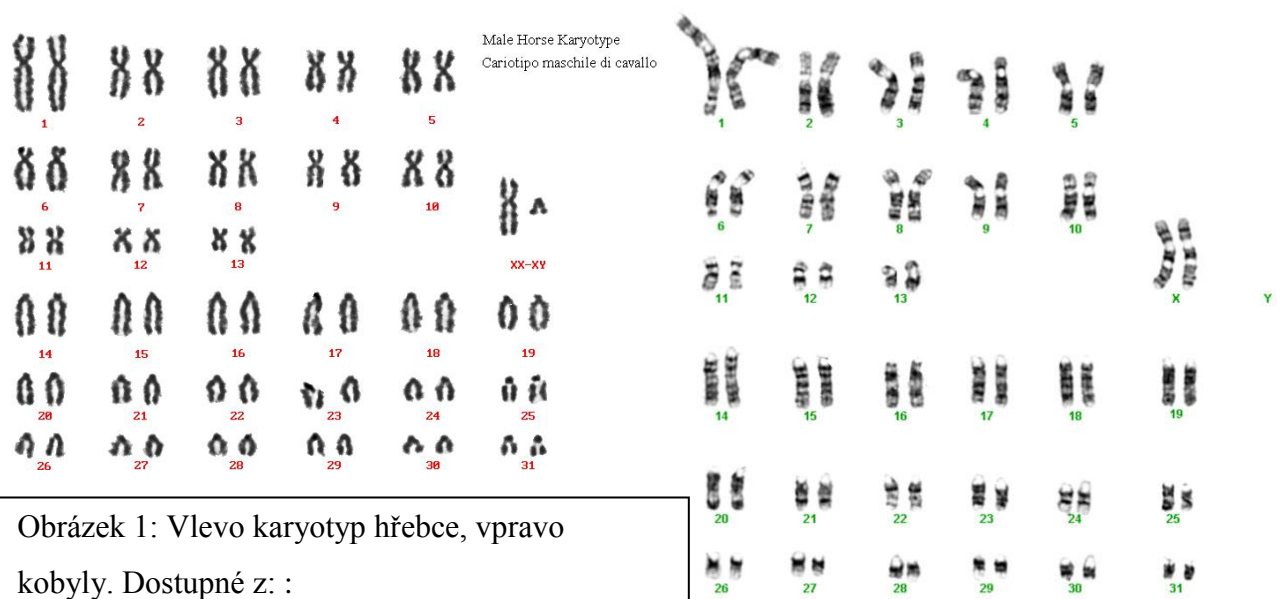
3. Genom koně

3.1 Zmapování genomu koně

Analýza genomu koně začala před deseti lety. S ní započala důležitá éra, ve které získané informace vedly nejprve k vývoji nových přístrojů, jež umožnily studovat fenotypové projevy, které jsou ekonomicky důležité a podstatné pro zdraví a welfare koní (Chowdhary, 2013).

Po zmapování genomu člověka se zájem vědců obrátil i k ostatním savcům, a to včetně koně. Jako důvody pro zmapování byly uvedeny analogie s genomem člověka a především genetické podmínění pro výskyt významných onemocnění majících vliv na užitkovost zvířat, kvalitu života nebo dokonce jejich životaschopnost. V říjnu roku 1995 se s pozváním od Dr. Ernesta Bailey sešlo v Lexingtonu, v Kentucky 70 vědců z dvaceti různých zemí a vytvořili projekt zvaný Horse genome project. Do roku 2007 se pod záštitou nadace Dorothy R. Havemeyer konalo 7 odborných mítinků. Projekt sekventování genomu koně byl prováděn převážně v laboratoři Broad Institute v Cambridge, a to s využitím genomu plnokrevné klisny Twilight (A1/1). Projekt vyvrcholil v roce 2007, kdy skupina 25 laboratoří představila světu kompletní genom koně.

Kůň domácí (*Equus caballus*) má 64 chromozomů, 31 párů autozomů a 1 pár gonozomů (X, Y). 13 párů autozomů je telocentrických a 18 párů je akrocentrických, X chromozom je metacentrický a Y submetacentrický (Stübs 2007). 75 znaků bylo identifikováno pomocí jednoduché Mendelově dědičnosti. Mezi tyto znaky patří například zbarvení srsti (Murray 2000). Genom obsahuje 2 474 929 062 miliardy párů bází (ncbi), v genomu se nachází 20449 kódujících genů a 2142 nekódujících genů (ensembl).



Obrázek 1: Vlevo karyotyp hřebce, vpravo kobyly. Dostupné z: :
http://www2.ca.uky.edu/gluck/LearT_Proj_Clinic_al.asp, <http://mlpforums.com/topic/76407-pony-genetics/>

3.2 Genetické testování:

Kvalita genetického testování na úrovni laboratorních vyšetření je dána analytickou validací. Analytická validace potvrzuje předpoklad, že použitá metoda prokazuje přítomnost nebo nepřítomnost určitého znaku, vyskytujícího se v genomu koně. Dále je kvalita testování dána klinickou validací (KV), která je závislá na definování příslušné klinické „jednotky“. Ty se pohybují od jednoznačně definovaných po široce definované s velkou proměnlivostí příznaků. Také vztahy mezi genotypem a fenotypem jsou značně složité a často i nejasné, a proto lze choroby definovat na základě pevného a jednoznačného vztahu genotypu a fenotypu jen výjimečně. Cílem klinické validace je ozřejmit vztah onemocnění k výsledkům vyšetření a zjištění, zda tyto nálezy lze zařadit mezi základní diagnostickou pomůcku, pomocnou nebo nepodstatnou pomůcku. Choroby podmíněné monogenně jsou nelépe klinicky validovány. Čím je hůře definovaná porucha nebo čím je složitější vztah mezi genotypem a fenotypem, tím problematičtější je klinická validace. Výsledky KV jsou závislé na frekvenci výskytu onemocnění. Další součástí prověřování účinnosti a smysluplnosti genetického testování je expresivita a penetrance. Expresivita a penetrance jsou závislé na věku testovaných jedinců, což musíme při porovnávání a při výsledku testování zohlednit (Brdička, 2006).

Americká studie ukončená v roce 2004 použila k hodnocení genetického testování užitečný model vyjádřený zkratkou ACCE. Součástí modelu je posuzování 4 hledisek – Analytická validace, Klinická validace, Klinická užitečnost, Etický, legální a sociální význam (Haddow, 2004).

Pokud chovatel chce otestovat svého koně na genetickou výbavu, musí odebrat vzorek tkáně, která je nositelem DNA jedince. Nejčastěji se používá dostatečný počet vlasových folikulů ze žíní nebo hřívý. Optimální počet je 20-30 folikulů a do laboratoře je materiál zasílán řádně zabalený a označený, aby nedošlo k případné kontaminaci. Dalším možným vzorkem k testování je vzorek krve, odběr provádí veterinární lékař. U hřebců se může použít vzorek spermatu. Vzorek chovatel odešle do akreditované laboratoře, která se zabývá testováním dané choroby či chorob, kterých se chovatel obává. V České republice může chovatel využít laboratoř imunogenetiky (Českomoravská společnost chovatelů a.s., Hradištko 123, 252 09 Hradištko), která se zabývá testováním na SCID u arabských plnokrevníků. Od roku 2012 otevřela v Praze svou pobočku německá laboratoř Labogen (LABOKLIN GmbH und Co., KG Steubenstraße, D-97688 Bad Kissingen). Díky mezinárodní spolupráci je její portfolio testovaných chorob širší.

Tabulka 1: Přehled testovaných genetických chorob v laboratořích Labogenu a jejich ceník.

GENETICKÉ CHOROBY- NÁZEV TESTU	PLEMENO	ZKRATKA TESTU	CENA Kč VČ. DPH
Cerebelární abiotrofie	Arabský plnokrevník	CA	1553,-
Dědičná myotonie	New Forest Pony	NFP	1553,-
Deficience glykogen větvičího enzymu	Quarter Horse	GBED	1553,-
Hereditární regionální dermální asténie koní	Quarter Horse	HERDA	1553,-
Herlitzova junkční epidermolysis bullosa	Belgický chadnokrevník	H-JEB	1553,-
Hyperkalemická periodická paralýza	Quarter Horse	HYPP	1553,-
Letální syndrom bílých hřívát	Americký Paint Horse	OLWS	1553,-
Maligní hypertermie	Všechna plemena	MH	1553,-
Polysacharidy stěradající myopatie typu I*	Všechna plemena	PSSM	1553,-
Syndrom levandulového hřívěte	Arabský plnokrevník	LFS	1553,-
Těžká kombinovaná imunodeficience	Arabský plnokrevník	SCID	1553,-
Syndrom fragilních hřívát teplokrevníků	Teplokrevník	WFFS	2700,-

Zdroj: Labogen

3.3 Dědičnost recesivně založeného znaku

Každý savec má dvě kopie chromozomu, kromě gonozomů, kde samec má po jedné kopii X a Y chromozomu a samice dvě kopie X chromozomu. (Bannasch, 2008). Na chromozomech se nachází geny a ty mají díky duplicitě chromozomů také své kopie, ale ne vždy identické. Tyto rozdíly způsobují jednotlivé fenotypové variace pozorované mezi jednotlivci, jako je zbarvení srsti, zdravotní stav nebo tělesné míry. Různé verze genů v rámci jednoho druhu se nazývají alely a jsou definovány sekvencí DNA – genotypem nebo fyzickým projevem – fenotypem. Pokud jsou alely identické, jedinec je nazýván homozygotem, pokud jsou rozdílné – heterozygotem.

Pokud se fenotyp manifestuje pouze tehdy, pokud má jedinec obě kopie recesivní, nazýváme ho recesivním homozygotem. Jedinci, kteří jsou heterozygoty, mají jednu alelu normální a jednu zmutovanou – stávají se přenašeči zmutované alely. Pokud je choroba podmíněna dominantní alelou, může se u heterozygota projevit v menší míře nebo v plné síle. Dominantním homozygotem nazýváme jedince se dvěma identickými alelami vyznačujícími se dominancí.

Pro chov koní je třeba znát, jak genetická porucha podmíněna dvěma recesivními alelami ovlivňuje samotný chov. Spojíme – li v plemenitbě dva zdravé jedince, oba dominantní homozygoty, jejich potomci budou 100 % dominantní homozygoti – fenotypově i genotypově zdraví jedinci. Spojíme-li dominantního homozygota s heterozygotem, v F_1 generaci bude 50 % zdravých jedinců a 50 % heterozygotů – přenašečů recesivní alely způsobující onemocnění. U heterozygotů se nemoci recesivně podmíněné neprojevují. Spojíme-li dva heterozygoty, v generaci jejich potomků bude 25 % dominantních homozygotů, 50 % heterozygotů – což je 75 % zdravých jedinců, ale polovina přenašečů, a 25 % nemocných – recesivních homozygotů. Recesivně podmíněné choroby jsou většinou tak závažné, že jimi postižení koně se nedožijí pohlavní dospělosti, a dožijí-li se, tak jejich zdravotní stav nedovoluje jejich reprodukci. Ale pro úplnost je třeba uvést procentní zastoupení F_1 generace spojení heterozygota s recesivním homozygotem – 50 % přenašeči, u 50 % potomků se nemoc projeví. Při spojení dvou recesivních homozygotů budou všichni jejich potomci nemocní – 100 % recesivních homozygotů.

Tabulka 2: Kombinace alel při všech možnostech spojení homozygotů a heterozygotů v parentální generaci dle pravidel dědičnosti dle Mendela. Kde „A“ představuje dominantní alelu a „a“ recesivní alelu.

Aa X aa	a	a
A	Aa	Aa
a	aa	aa
AA X AA	A	A
A	AA	AA
A	AA	AA
AA X Aa	A	a
A	AA	Aa
A	AA	Aa
Aa X Aa	A	a
A	AA	Aa
a	Aa	aa
aa X aa	a	a
a	aa	aa
a	aa	aa

Zdroj: Autor

4. Recessivně podmíněné genetické choroby u koní

4.1 Imunitní systém

4.1.1 Severe Combined Immunodeficiency Disorder (SCID)

Těžká kombinovaná imunodeficiencie

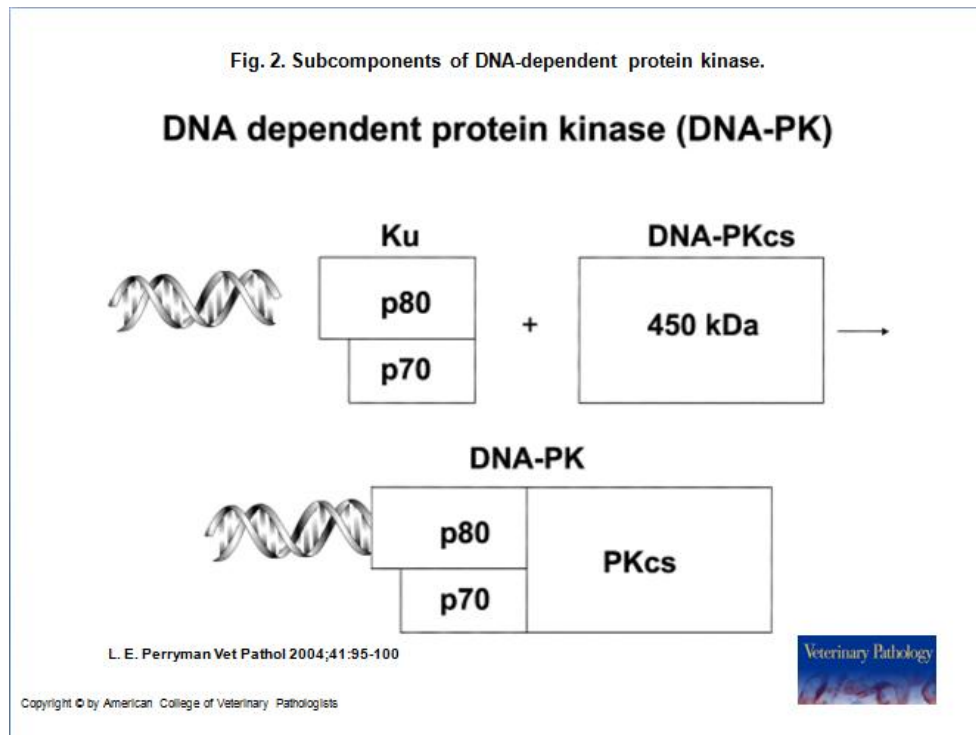
Hříbata postižená imunodeficiencí se rodí bez vlastního imunitního systému a bez prostředku, jak ho vybudovat. Hříbata uhynou většinou do pěti měsíců věku na masivní infekci odolnou léčbě, zejména dýchacích cest (Trommershausen-Smith 1980). Tato genetická porucha se vyskytuje i u lidí, psů a myší. V humánní medicíně je celkem úspěšně (úspěšnost je okolo 90 %) léčena transplantací kmenových buněk. Tato léčba byla vyzkoušena i u koní, avšak nesečkala se s tak pozitivní odezvou. Transplantace kmenových buněk je u koní příliš nákladná a v tomto případě málo efektivní, proto řadíme Imunodeficienci mezi letální onemocnění. Tato genetická porucha se vyskytuje především u arabských koní a příbuzných plemen. SCID byla poprvé zaznamenána u arabských hříbat v roce 1973 (McGuire and Poppie, 1973) a Perryman a Torberck (1980) dokázali, že imunitní nedostatečnost je onemocněním autozomálně recesivní. Jedinou prevencí k předejití výskytu imunodeficiencie je testování jedinců určených pro chov a velmi pečlivá selekce.

Imunodeficiencie se projevuje neduživostí hříbat. Postižená hříbata mají problémy s dýcháním. Mohou se také vyskytnout jiné příznaky, jako je výtok, neschopnost se postavit anebo se napít od matky.

V imunitním systému chybí T-lymfocyty, což způsobuje dysfunkci B-lymfocytů a kvůli těmto chybám dochází k nepřítomnosti protilátek, včetně imunoglobulinu M nacházejícímu se v krevním séru a působícímu jako časná (rychlá) obrana. Počet leukocytů v krevní plazmě postižených jedinců je namísto 7000 leukocytů na mm^3 pouze 1000/ mm^3 . SCID je způsobena posunovou mutací na genu pro DNA, podmiňující protein kinázu katalytické podjednotky (DNA-PK), což má za následek nedostatečnou délku kinázy a absenci její aktivity (Nicholas, 2000). Delece pěti nukleotidů v DNA-PK subjednotce je důvodem, proč nejsou produkovány imunoglobuliny a T-lymfocyty. FISH metodou bylo zjištěno, že geny zodpovědné za

imunitní nedostatečnost leží na chromozomu ECA9p19 (Bowling and Ruvinsky, 2007).

Obrázek 2: Subkomponenty kinázy.



Zdroj: <http://vet.sagepub.com/content/41/2/95.long>

Testování koní na SCID je možné od roku 1997. V některých zemích Evropy je tento test požadován pro vydání připouštěcí licence arabských hřebců, v jiných, včetně naší republiky, je pouze doporučován. Cílem testování je vyhnout se kombinaci reprodukčního páru přenašeč – přenašeč, při kterém je 25% šance narození postiženého hříběte. Pokud je klisna přenašečka, měla by se zapouštět pouze se zdravým hřebcem a obráceně.

Otázkou je, zda-li je možné vyloučit plemenitbu přenašečů úplně, a tím imunitní nedostatečnost z populace arabského koně vyhladit. Pro poměrně malou genovou variabilitu u arabských koní je pravděpodobné, že by se snížil počet linií arabského plemene, a proto se v dnešní době do chovu řadí i přenašeči této genetické poruchy.

Pro testování na SCID je možné odebrat jakýkoli vzorek poskytující genetickou informaci jedince. Můžeme použít krevní vzorek, slizniční buňky z huby koně nebo například vlasové folikuly.

V České republice testy na SCID provádí akreditovaná Laboratoř imunogenetiky Českomoravské společnosti chovatelů a.s. za cenu 350 Kč, avšak pokud vyjde test pozitivní pro přenašečství, je test zdarma. Laboratoř doporučuje chovatelům testovat své koně v případě, že klisně uhynulo hříbě do tří měsíců, pokud je zapouštěna hřebcem přenašečem nebo testovat hříbě, je-li jeden z rodičů přenašečem.

4.2 Kůže

4.2.1 Hereditary equine regional dermal asthenia (HERDA)

Regionální dermální astenie

HERDA se vyskytuje nejčastěji u amerického plemene quarter horse a u ostatních plemen, ve kterých je povolena reprodukce s AQH, jako je appaloosa nebo american paint horse. Historie výskytu této nemoci je spojována s hřebcem nesoucím jméno Poco Bueno. Poco Bueno byl do chovu vybrán díky svému exteriéru a jeho výběru nebránil projev této genetické poruchy, protože se vyskytla až u jeho potomků. První záznam výskytu HERDY je svázán s rokem 1971, kdy se ve Spojených státech amerických právě u potomků hřebce Poco Bueno prokázalo až 95 % postižených jedinců.

HERDA je neléčitelná genetická choroba, koně hynou do čtyř let věku. Nemocní koně ztrácejí na hodnotě pro jejich nevyužitelnost. Rány na kůži se hojí velmi špatně, pomalu nebo vůbec. Po diagnostice regionální dermální astenie jsou často poškození jedinci utráceni, protože léčení častých poranění je pro majitele koně finančně náročné a úplné vyléčení koně není prakticky možné. Existují výjimky, kdy koně s mírnějšími projevy dermální astenie mohou po několik let omezeně žít díky speciální dietě.

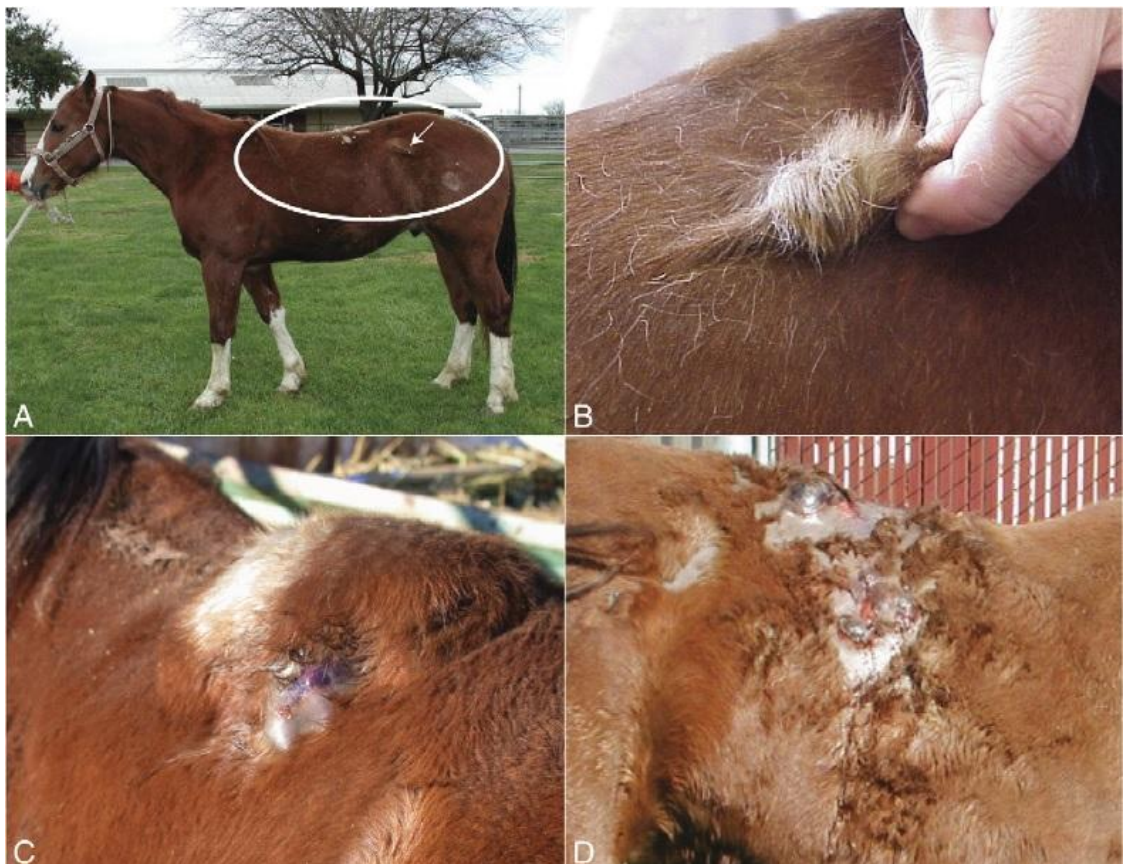
HERDA se projevuje hypersenzitivní velmi tenkou kůží po těle, jizvením a těžkými lézemi na pánevních končetinách. Léze jsou lokální a nerovnoměrně distribuovány po těle. Kůže se jeví velmi volná a po natažení se nevrací zpět, ztrácí svou flexibilitu. Tato dysfunkce kůže se projeví na hřibatech do dvou let, často díky zjištění, že kůň není schopen nést sedlo. Nejběžnějším fenotypovým projevem jsou seromy, hematomy a vředy rozvíjející se primárně na dorzální straně těla a zhoršující se četností a závažností s přibývajícím věkem (Tryon, 2007). Jako včasnou indikaci onemocnění můžeme uvést ztrátu a odlupování kůže z poškozené tkáně. Těžká zranění se začínají rozvíjet průměrně okolo 18. měsíce věku, a pokud jsou nedostatečně léčena, mohou se velmi rychle zhoršovat (Tryon, 2007). U mladších hřibat se symptomy nemoci běžně neprojevují. U některých postižených koní HERDOU se může objevit Ehlers-Danlosův syndrom. Tento syndrom je v podstatě vrozená dysplazie mezenchymu, která se projevuje zvýšenou lomivostí kožních cév se snadnou

tvorbou hematomů, zvýšenou elasticitou kůže a hyperextenzibilitou kloubů (Pacovský, 1986). HERDA způsobuje poškození škůry (corium). Kolagen škůry je deformovaný nebo chybí a častým spojením bývají jen krevní kapiláry. Dochází ke tření vnější části (epidermis) s podkožím (subcutis) (Bowling and Ruvinsky, 2000). HERDA je způsobena mutací Cyclophylinu B, což je enzym zodpovědný za tvorbu kolagenu, díky kterému má kůže svou flexibilitu.

Steelmanová (2014) uvádí, že Ehlers – Danlosův syndrom u koní postižených dermální astenií je diagnostikován jako patologie bez kauzální mutace.

V posledních letech se výskyt dermální astenie zvýšil, pravděpodobně i kvůli zařazení Poco Buena do síně slávy american quarter horse v devadesátých letech minulého století. Jeho potomci jsou o to více žádanými mezi chovateli tohoto plemene. Dalším důvodem zvýšení výskytu je inbreeding při snaze zajistit co nejlepší rodokmen koně.

Obrázek 3: Symptomy HERDY: A – nejčastější výskyt poranění kůže. B – Porucha hyperelasticity kůže. C – Rozsáhlé léze. D – Poranění kůže v oblasti kohoutku a sedlové plochy.



Zdroj: Tryon, 2007

Rashmir-Ravena (2013) uvádí studii, kde bylo zkoumáno deset koní s diagnostikovanou dermální astenií a 10 zdravých jedinců. Bylo zjištěno, že koně s diagnostikovanou dermální astenií trápí kromě kožních defektů i oční abnormality. Postižení jedinci dermální astenií mají prokazatelně menší tloušťku rohovky, výrazně vyšší produkci slz a častější výskyt rohovkových vředů ve čtyřletém období. Rashmir-Raven (2013) říká, že tato studie je první, která ukazuje, že abnormality u koní postižených dermální astenií nejsou limitované jen na kůži.

Regionální dermální astenie je diagnostikována na základě symptomů, výskytu dermální astenie u dalších jedinců z rodokmenu, diagnostikovaného jedince a na základě DNA testu (SNP - single nucleotide polymorphism), jehož výsledky jsou známy přibližně do 10 dnů. Histologická vyšetření nejsou dostatečná pro definitivní diagnózu HERDY, ale jemné známky zředění a zkrácení kolagenních vláken v hluboké části dermis naznačují obecnou dezorganizaci poškozené tkáně (Tryon, 2007). Takto postižená kůže se nenachází na celém těle jedince, nýbrž jen lokálně na místě výskytu lézí. Není známo, zda proteiny produkované dle kódujícího genu odpovědného za HERDU přímo spolupracují s postiženým kolagenem anebo jde o posttraumatický efekt kolagenu podílející se na procesu hojení ran (Tryon, 2007).

Díky zvýšení výskytu dermální astenie se zvýšila i pozornost k prevenci. Koně plemene american quarter horse jsou pozornými chovateli před zařazením do plemenitby podrobování testům, avšak bohužel ne všemi chovateli. Léčit se dají pouze lokální záněty podporováním přirozeného procesu hojení ran, udržováním čistoty a homeostázy vnitřního prostředí rány. Pro léčbu zánětů se běžně používají nesteroidní antiflogistika (NSAID). Ownby (2011) zjistil, že kombinace avokádo/sójové boby/nezmýdelnitelné látky (avocado / soybean / unsaponifiables = ASU), glukosamin (GLU) a chondroitin sulfát (CS) by byla potencionálně prospěšná pro snížení chronického kloubního zánětu i snížení rizika spojeného s užíváním NSAID.

4.2.2 Hairless foal syndrome (HFS)

Naked foal syndrome

Hairless foal syndrome se vyskytuje především u příslušníků plemene achal-teke. První případ byl zaznamenán již v roce 1938. Z ostatních plemen se s vzácným výskytem HFS u svých příslušníků setkala plemena quarter horse a percheron. U teplokrevných koní je úmrtnost hříbat v dřívějším věku než u chladnokrevných plemen. Chladnokrevníci s diagnostikovaným HFS onemocněním se mohou dožít až pubertálního věku díky své vyšší odolnosti, otužilosti a pevnosti kopyt.

Postižená hříbata se rodí bez srsti, hřívy a žíní. Mezi další symptomy patří v některých případech se vyskytující abnormální růst předních zubů a stoliček z normálních čelistí, přetrvávající průjem, laminitida a rotace kopytní kosti. Mezi sekundární projevy řadíme šupinatou, suchou a často zanícenou kůži, vředy, v letních měsících spáleniny od slunečního záření a v zimě časté plicní infekce a zimnice. Hříbata mají díky absenci srsti zhoršenou termoregulační schopnost a pravděpodobně kvůli tomu zhoršenou funkci trávicího traktu a vyšší náchylnost ke kolikám.

Nemocní jedinci se dožívají od pár týdnů do dvou let. Předčasná smrt je často způsobena zažívacími potížemi a kolikami, zatímco starší jedinci bývají utraceni kvůli bolestem způsobenými laminitidou.

Péče o nemocné koně nesoucí diagnózu HFS není lehká. Koně musí být dekováni kvůli nebezpečí rozsáhlých spálenin kůže a nesmí se dostat pod přímé sluneční záření, musí být trvale chráněni před hmyzem a musí být na speciální dietě. Jejich využití není možné.

Hříbata se rodí holá kvůli zablokování produkce keratinu. Blokace keratinu je způsobena mutací v lokusu, tedy v místě nesoucím gen pro normální a kadeřavou srst.

Testování HFS v dnešní době ještě není možné, a proto jediným možným způsobem, jak se vyhnout setkání s touto chorobou, je nevěnovat se chovu u plemen, u nichž se tato choroba vyskytuje.

Obrázek 4: Hříbě achal-teke s prokázaným Hairless foal syndromem



Zdroj: <http://www.akhalt-service.ru/h5.php?id=462>

4.2.3 Junkční epidermolisys bulóza (JEB)

Zkráceně JEB, ve starší literatuře označována jako Epitheliogenesis imperfecta a chovateli jako Foal's red feet, je onemocněním vyskytujícím se u plemene belgický kůň. Poprvé ji popsali Butz a Meyer v roce 1957 u německých hříbat tažných koní.

Bulóza se projevuje postižením kůže, puchýři po těle i končetinách s důsledkem vyzutí z kopyt z důvodu chybějícího rohovinového materiálu. Hříbě zuté z kopyta se není schopno postavit, nemůže se napít mléka od matky a je náchylnější k infekci. Dalším symptomem JEB u novorozence je četný výskyt orálních vředů vedle předních zubů (Bedell, 2010). Novorozené hříbě potřebuje okamžitou péči veterináře, jelikož hrozí infekce holé tkáně. Onemocnění se s postupem času nelepší, proto většina hříbat podlehne infekci, anebo je uspána veterinářem.

Onemocnění je způsobeno recesivní kombinací genů. S heterozygotní kombinací je jedinec přenašečem onemocnění při reprodukci do dalších generací. V chovu se využívá i přenašečů JEB, ale jsou párováni jen se zdravými, testovanými jedinci nenesoucími gen pro JEB. Tím se zamezí narození afektovaných hříbat s recesivní kombinací alel daného genu.

Bulóza je důsledkem specifické mutace v genu zodpovědného za vytvoření normální a zdravé pokožky (Spirito, 2002). Dle Gravese (2008) je mutací částečné smazání genu LAMA3. Dodnes byla tato mutace nalezena jen u koní příslušících k plemenu belgický tažný kůň a plemenům z belgického koně vycházejících. Fyziologicky je kůže tvořena dvěma složkami - epidermis a dermis a ty jsou spojeny bazální membránou, která je identifikována ve dvou vrstvách spojených pomocí kotevních proteinů. Kůže JEB postižených jedinců částečně postrádá jeden z kotevních proteinů, což způsobuje přerušení ve spojení mezi dermis a epidermis. Spirito (2002) tento protein identifikoval jako Laminin 5 – glykoprotein důležitý v procesu migrace a organizace buněk v embryonálním vývoji, kdy lamininy interagují s ostatními složkami extracelulární matrix (Masopust, 2004).

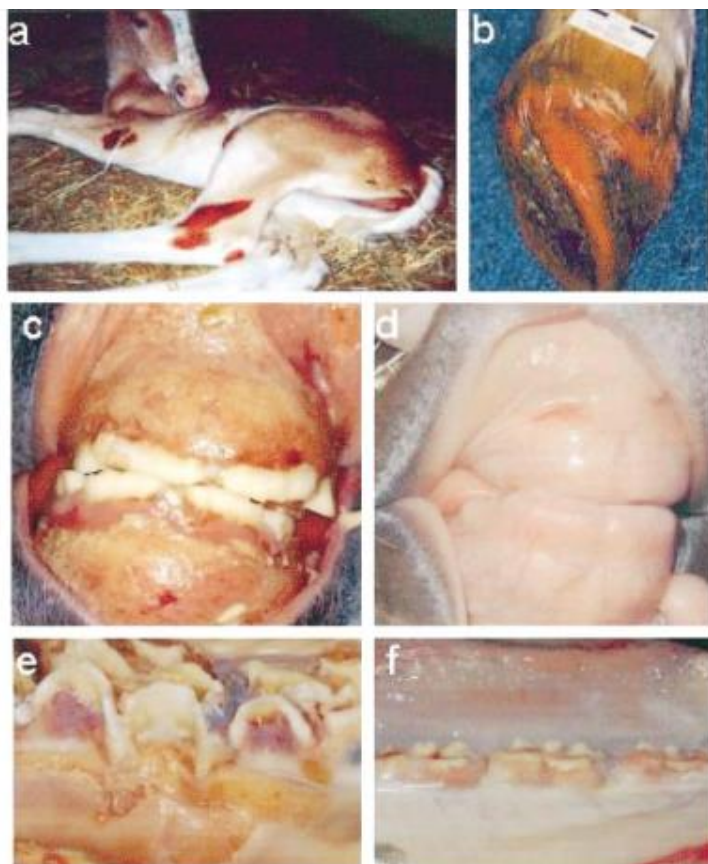


Figure 1. Clinical feature of JEB in Belgian horses. A few days after birth (8 d for the depicted animal) Belgian foals with JEB show extensive erosions over the pressure points of the carpal, tarsal, and femor-tibial joints (a) and exungulation of the hoofs (b). Extensive loss of buccal mucous membrane around the junction of the teeth and gums is detected at birth, as shown in the case of a 24-h-old Belgian newborn (c, e). Erosions are associated with eruption of deciduous incisor teeth (e) and premolar teeth (e), which are irregularly shaped, with serrated edges and pitted enamel. The oral cavity of a wild-type 8-d-old foal shows no eruption of the deciduous incisor teeth (d) and displays normal premolar teeth and buccal mucosa (f).

Obrázek 5: Klinické příznaky JEB u belgického koně. A – otlačení na karpu a tarzu . B – kopyto. C, E – ztráta sliznice okolo krčků zubů. D – neprořezání zubů. F – Normální ústní sliznice

Zdroj: Spirit, 2002

4.2.4 Cushing syndrome

Hyperadrenokorticismus, Pituitary pars intermedia dysfunction (PPID)

Je onemocnění týkající se zvířat ve vyšším věku, ale výjimkou nejsou ani čtyřletí nemocní koně (McFarlane, 2011). Christie (2007) tvrdí, že Cushingův syndrom se týká převážně koní ve stáří nad 10 let. Tuto chorobu řadíme mezi poruchy endokrinního systému. Cushingův syndrom vede ke zvýšené produkci kortizolu. Poprvé byla tato nemoc popsána u koní v roce 1932 (Pallaske, 1932).

Tato porucha se může týkat nejen koní, ale i oslů a jejich kříženců. Nejčastěji jsou postižena plemena poníků (Christie, 2007).

Mezi symptomy patří hirsutismus (nadměrné ochlupení), ztráta hmotnosti, opakující se laminitidy, polyurie (zvýšené vylučování moči), polydipsie (nadměrná žíznivost), hyperhidróza (zvýšená potivost) a letargie. Naopak Donaldson (2002) udává, že mezi příznaky patří nadměrná produkce tělesného tuku a úbytek svaloviny. Dle McCue (2002) jsou častým problémem koní s poruchou intermedia hypofýzy chronické infekce.

Obrázek 6: Kůň s viditelným hirsutismem.



Zdroj: Walker, J., www.americashorsedaily.com/cushings-challenges

Cushingův syndrom je zapříčiněn adenomatózní hyperplazií, kdy hypofýza vylučuje větší množství β -endorfinu a ACTH (Millington, 1988). Hodnoty u postižených koní naměřené z vzorků plazmy a mozkomíšního moku převyšují kontrolní množství 60-120 krát. ACTH je syntetizován v bazofilních buňkách přední hypofýzy. Vlastní syntéza ACTH je stimulována sekrecí hypotalamického hormonu - kortikotropin uvolňujícího hormonu (corticotropin releasing hormone, CRH), která je řízena centrálním nervovým systémem a mění se v závislosti na stresu a podléhá dennímu rytmu (Kolk, 1997). Syntéza CRH je ovlivněna

negativní zpětnou vazbou koncentrace ACTH v krvi. Důvodem k poruše hypofýzy je oxidační degenerace neuronů v hypotalamu, které používají dopamin pro přenos signálů.

Prozatím nejprůkaznějším a nejcitlivějším testem je suprese dexamethazonem (DMT). Avšak nejčastěji používaný je test hodnoty koncentrace ACTH v krvi. Používaný je kvůli častému výskytu laminitidy u nemocných koní. Tento test je ovšem ovlivnitelný aktuálním ročním obdobím a také ne vždy je vyšší hladina ACTH v krvi symptomem u koně s Cushingovým syndromem.

Mezi další způsoby diagnostiky patří zjištění koncentrace kortizolu v plazmě, koncentrace inzulínu, močový kortizol: poměr kreatinu, TRH stimulation test (Thyrotropin – releasing hormone), odpověď na domperidon (antagonista dopaminu) a zobrazovací metoda počítačové tomografie (CT) (Menzies – Gow, 2012).

Tabulka 3: PPID – testy používané při diagnostice Cushingova syndromu

Test	Sensitivity/Specificity	Cost/Simplicity
DST	High	Low cost/simple (2 visits, 2 samples)
Basal ACTH	Moderate	Low cost/not simple (special handling)
DST/TRH	High	High cost/not simple (2 visits, 4 samples)
Urine cortisol/creatinine ratio (UCCR)	Moderate - Low	Low cost/simple (requires urine sample)
Basal insulin or glucose	Moderate - Low	Low cost/simple (1 sample each)
TRH stimulation	Low	High cost/simple (3 samples, 1 hr)
ACTH stimulation	Low	Medium cost/simple (2 samples, 2 hrs)

Zdroj: Christie, 2007

Léčba koní je v rámci medikace pergolidem, antagonistou dopaminu, nebo se méně často využívá cyproheptadin, antagonistu serotoninu. Další možností je trilostan, inhibitor kortizolu, který je podáván ve formách tobolek a u něhož nejsou zatím pozorovány vedlejší účinky. Nutná je samozřejmě změna v chovu postižených jedinců. Mezi změny managementu v chovu patří ostříhání koní trpících hirsutismem kvůli hrozcímu přehřátí organismu a problémy s pocením. Nemocný kůň potřebuje zvláštní zacházení. Důraz by měl být kladen na správnou úpravu kopyt a dentální hygienu. Důležitá je rovněž dieta. PPID koně mají problémy s udržení optimální hmotnosti a s rezistencí na inzulín. Je třeba se vyhnout sacharidům z obilí a melasy. Pokud jedinec potřebuje více energie, je dobré jako doplněk použít kukuřičný olej. Užitečné jsou krmné směsi vyrobené pro starší koně a řepné řízky, kde se nachází menší obsah cukru, více vlákniny a tuku, který je pro nemocné koně důležitý. Jedinci

s Cushingovým syndromem mají oslabenou imunitu, proto by se kvůli možnému přenosu infekce měli vyvarování setkání s cizími koňmi. S takovou léčbou jsou postižená zvířata schopna žít kvalitní život po dalších 5-6 let (Christie, 2007). Největším problémem se stává laminitida, kvůli které bývá utráceno nejvíce koní s Cushingovým syndromem. Další možností je využití homeopatik, která s sebou nenesou vedlejší účinky, jsou méně náročná z finančního hlediska a zlepšují welfare nemocných koní (Elliott, 2001). Některé zdroje uvádí jako alternativu léčby využití účinků byliny Vitex agnuscastus – Drmek obecný, který údajně obsahuje sloučeniny, jež stimulují aktivitu receptorů pro dopamin D2 a inhibují různé opioidní receptory (Menzies – Gow, 2012).

Studie pod vedením Donaldsona (2002) ukazuje na to, že pergolid je účinnější lék než cyproheptadin. Koně léčení pomocí pergolidu v závěru studie dosahují výrazně lepších výsledků než jedinci léčení cyproheptadinem. Pro léčbu pergolidem bylo použito 20 koní a cyproheptadinem 7.

Tabulka 4: Působení medikamentů na jednotlivé symptomy poruchy a porovnání výsledných hodnot.

Table 1. Clinical signs in horses with pituitary pars intermedia dysfunction before and after treatment with pergolide or cyproheptadine.

Clinical Sign	Pergolide			Cyproheptadine		
	Before (n = 20)	After (n = 20)	P	Before (n = 7)	After (n = 7)	P
Laminitis	16 (80%)	3 (15%)	<.001	4 (57%)	4 (57%)	NS
Hirsutism	11 (55%)	5 (25%)	NS	5 (71%)	4 (57%)	NS
Bulging supraorbital fat	6 (30%)	2 (10%)	NS	1 (14%)	0 (0%)	NS
Abnormal fat distribution	7 (35%)	7 (35%)	NS	2 (29%)	3 (43%)	NS
Hyperhidrosis	5 (25%)	2 (10%)	NS	2 (29%)	2 (29%)	NS
Foot abscess	5 (25%)	0 (0%)	NS	1 (14%)	1 (14%)	NS
Dermatophilosis	1 (5%)	1 (5%)	NS	1 (14%)	1 (14%)	NS
Lethargy	5 (25%)	1 (5%)	NS	0 (0%)	0 (0%)	NS
Polyuria/polydipsia	2 (10%)	0 (0%)	NS	0 (0%)	0 (0%)	NS
Weight loss	3 (15%)	1 (5%)	NS	1 (14%)	1 (14%)	NS
Exercise intolerance	2 (10%)	0 (0%)	NS	1 (14%)	1 (14%)	NS
Infertility	1 (5%)	0 (0%)	NS	0 (0%)	0 (0%)	NS

Zdroj: Donaldson, 2002

Tabulka 5: Působení medikamentů na zvýšené hladiny ACTH, inzulínu a glukózy v krvi.

Table 2. Median (range) biochemical parameters in horses with PPID before and after treatment with pergolide or cyproheptadine.

	Biochemical Variable (Reference Range)		
	ACTH (8–35 pg/mL)	Insulin (10–30 μIU/mL)	Glucose (72–114 mg/dL)
Pergolide (n)	(20)	(19)	(14)
Before	136* (50.7–353)	59.5 (9.2–447)	109 (74–203)
After	30.4* (4.2–173)	58.9 (5.0–500)	92.0 (76–221)
Cyproheptadine (n)	(7)	(7)	(7)
Before	146 (61.1–613)	109 (11.5–247)	99.0 (81–134)
After	141** (10.0–1,230)	38.4 (3.6–381)	95.0 (74–112)

Significantly different at *P = .001 and **P = .01.

Zdroj: Donaldson, 2002

4.3 Centrální nervová soustava

4.3.1 Lavender foal syndrome (LFS)

Coat color Dilution Lethal (CCDL), Letální zeslabení barvy srsti

Je velmi závažná letální autozomální recesivní genetická porucha, která se vyskytuje u arabských plnokrevníků, a to nejen z egyptské linie chovu. Postižená hříbata mají charakteristické zředěné zbarvení srsti, které udává název této poruchy. Srst hříbat se zdá bledě fialová, růžovo-hnědá až stříbřitá. Někdy bývá u levandulových hříbat změněna i barva očí na šedo – hnědou až namodralou. Narozená hříbata mají neurologické problémy, jako jsou abnormální pohyby očí, křečovitě stahy svalů, opistotonus, záchvaty a nejsou schopna vstát. Hříbě není schopno zaujmout ani sternální polohu, která postavení předchází (Novotná, 2010). Mentální kapacita je ale u postižených jedinců v normálu. Hříbata mají vyvinutý silný sací reflex, je možno je krmit z lahve, ale protože nejsou schopna se postavit, pokud neuhynou sama, jsou během několika dní utrácena. Hříbě leží s hlavou a krkem nataženými dozadu a se strnulými končetinami a tělem. Brooks (2010) mezi symptomy řadí „pádlovací pohyby“ nohou.

Obrázek 7: Hříbě arabského plnokrevníka s LFS



Zdroj: <http://www.animalgenetics.us/ABIUKNew/horse-dna/LFS.html>

Brooks (2010) uvádí, že v egyptské linii chovu arabského plnokrevníka je 10,3 % přenašečů genu pro LFS.

Postižení jedinci zemřou buď na zdravotní komplikace anebo jsou uspani přivolaným veterinářem. Hříbata postižená tímto syndromem se rodí ve větší velikosti než nepostižená, a to po normální délce březosti, ovšem často je porod popisován jako komplikovaný kvůli špatné poloze hříběte či značné velikosti plodu.

Charakteristické projevy této genetické poruchy jsou důsledkem defektu transportu melanosomů a jejich chybnému vypouštění do keratinocytů, taktéž aberantního transportu organel v neuronech narušující funkci synapsí (Takagishi et al., 2007). Typické zředěné zbarvení je tedy způsobeno abnormálním rozptýlením melanosomů v chlupových cibulkách (Au and Huang, 2002). Narušení transportu organel v nervových buňkách způsobuje záchvaty a křeče svalového systému.

Tato genetická porucha je vzácná a kvůli výše popsaným charakteristickým projevům nemoci může být chybně diagnostikována jako Syndrom neonatální nepřizpůsobivosti (NMS), Neonatální septikémie nebo Neonatální encefalopatie (Page et al., 2006). Epizody projevu symptomů mohou připomínat epileptický záchvat, ale liší se tím, že hříbě mezi epizodami není normální a neztrácí vědomí (Novotná, 2010).

Posmrtné hodnocení nepřináší žádné mikroskopické změny v CNS či makroskopické důkazní materiály o výskytu LFS, a tak prevalence zůstává neznámá. Předpokládá se tedy, že jde o změny neurochemické nebo submikroskopické.

Dnešní metody, konkrétně užívání SNP čipové technologie, umožnily vyhledat a identifikovat genetickou oblast způsobující LFS (Gabreski et al., 2009).

Bierman (2010) pro identifikaci molekulárního defektu způsobující tuto poruchu sekvencoval oblast kódující MYO5A gen u normálních jedinců, postižených jedinců a přenašečů. Tato oblast byla vybrána díky použití SNP čipové technologie. V této studii byla odebrána DNA z tkáně a krevních vzorků od čtyř postižených hříbat, jejich rodičů – přenašečů a od čtyř zdravých jedinců. Jako příčinná mutace způsobující LFS byla určena single-base delece cytosinu v 4459 bp, která vyprodukovala mutaci měnící čtecí rámec a vyústila v předčasný stop kodón a zkrácení skoro poloviny proteinu.

Cornellova Universita v listopadu 2009 oznámila vyvinutí přímého testu pro LFS, který bude brzy komerčně dostupný. Od 15.1.2010 je dostupný test pro LFS na pretorijské universitě - Jižní Afrika (Novotná, 2010).

4.3.2 Cerebellar abiotrophy (CA)

Dříve označována jako Cerebellar hypoplazia and degeneration.

Abiotrofie mozečku je genetická porucha postihující příslušníky plemene arabský plnokrevník. Vyskytuje se nejen u koní, ale i u jiných druhů savců. Dle Braulta (2010) se CA vyskytuje v nižší frekvenci i u dalších plemen, jako je například dánský teplokrevník, bashkir curly, trakénský kůň a welsh pony, kde se v plemenitbě použil arabský plnokrevník. Poprvé byla CA popsána u 5,5 měsíčního hříběte arabského plnokrevníka v roce 1966 (Dungworth, 1966).

Jedná se o degeneraci Purkyňových buněk, která začíná přibližně 30 dní po narození. Stupeň a počátek degenerace je variabilní. U většiny postižených jedinců se klinické příznaky začínají projevovat okolo 3-4 měsíců věku. U některých koní se příznaky objevily až mezi 1,5 až 3 lety stáří. Je znám případ, kdy se CA projevila u šestileté klisny, která byla předchozí dva roky ježděna.

Mezi klinické příznaky řadíme špatnou koordinaci pohybu, třes hlavou, neschopnost odhadu vzdálenosti, přehnané chody, široký postoj. Zvíře je ztraceno v prostoru, často se vyskytuje hyperaktivita, vzpínání, následné převrácení, frekventované jsou úrazy hlavy.

Obrázek 8: Umístění mozečku ve struktuře mozku

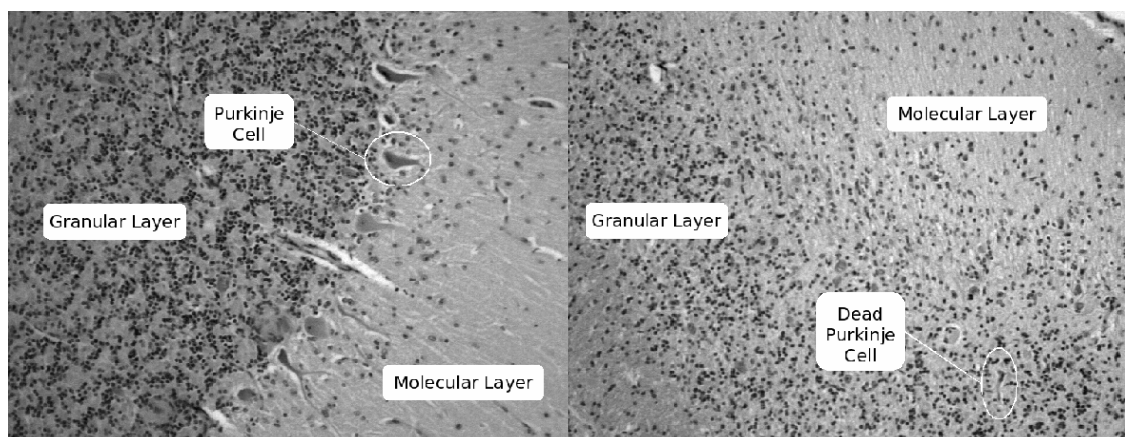


Zdroj: <http://www.animalgenetics.us/ABIUKNew/horse-dna/LFS.html>

Histologie mozečku ukazuje na výraznou degeneraci nejen Purkyňových buněk, ale i neuronů a dezorganizaci molekulární a granulační vrstvy. Léze jsou způsobeny vnitřními abnormalitami metabolické struktury neuronů, které neumožňují jejich přežití (Bedell et al., 2010). Zbývající Purkyňovy buňky jsou malé až atrofované. Celkové rozměry mozečku to ale nijak neovlivňuje. Proto zobrazovací metody diagnostiky, jako je magnetická rezonance nebo počítačová tomografie, neprokáží CA u ošetřovaného jedince, alespoň ne u časných stádií onemocnění (Johnson, 2011).

Normální mozeček je rozdělen do dvou vrstev, vnitřní je známá jako granulační a vnější jako molekulární vrstva. Mezi těmito vrstvami leží Purkyňovy buňky, jejichž funkcí je přenos signálů z molekulární vrstvy do granulační, ze které je signál rozšířen do těla. Purkyňovy buňky nesou všechny zprávy vygenerované mozečkem a mají kontrolu nad koordinací a zjemněním pohybu.

Obrázek 9: Vlevo normální struktura mozečku, vpravo histologie tkáně jedince s prokázanou CA.



Zdroj: <https://www.vgl.ucdavis.edu/genomic/cerebellar/>

Onemocnění je způsobeno 22 mutacemi na genech HPDL, MUTYH, TOE1, TESK2, které se vyskytují na 142 kb regionu ECA2 (Brault, 2010). Dle studie pod vedením Braulta (2010) jsou právě tyto geny zodpovědné za symptomy CA.

Zvíře je doporučeno utratit, protože je nebezpečné samo sobě i svému okolí, avšak je-li jedinec chován na jednom místě, může se naučit orientovat ve stálém a známém prostředí při neměnném a ohleduplném managementu stáje a stát se pastevním zvířetem bez dalšího využití.

Na výskyt CA je vyvinuto testování pomocí markerů. Testování je doporučováno těm koním, kteří mají arabského plnokrevníka ve svém rodokmenu.

4.4 Neuromuskulární soustava

4.4.1 Glycogen branching enzyme deficiency (GBED)

Deficience glykogenového enzymu se vyskytuje především u plemen quarter horse a paint horse. Jedinci přenášející GBED mají často ve svém rodokmenu hřebce nesoucí jméno King P234. Je pravděpodobné, že i otec Kinga P234 byl přenašečem GBED, ale to je velmi špatně analyzovatelné vzhledem k tomu, že tito dva hřebci jsou předci většiny příslušníků plemene quarter horse (Valberg, 2006). Tato nemoc je v historii plemene Q-H popisována od roku 1940.

Nedostatek glukózy způsobí jak u novorozených hříbat, tak i u plodů svalovou slabost, hypoglykémii a smrt. Dle Valberga (2006) patří mezi klinické příznaky nejčastěji potrat nebo předčasný porod. Pokud se hříbě narodí živé, je často podchlazené, slabé a apatické. Pokud ovšem hříběti pomůžeme s krmením a vstáním, časem zesílí. Obvyklé jsou flexní deformity všech končetin (Finno, 2009). Svaly nejsou na palpaci bolestivé ani ztuhlé (Ludvíková, 2005).

Progres symptomů je vysoce variabilní. Některá hříbata velmi brzy uhynou na selhání dýchacího systému a u jiných se vyskytnou nesouvislé občasné hypoglykemické kolapsy. Hříbata jsou uspana veterinářem kvůli svalové slabosti a jejich neschopnosti vstát. Narozená hříbata uhynou nejčastěji ve věku 8 týdnů. Valberg (2006) popisuje případ, kdy se ošetřované hříbě s diagnostikovanou GBED dožilo 18 týdnů.

Glykogen je velmi důležitý energetický zdroj v rychlém neonatálním růstu. Je složen z rovného řetězce alfa 1,4 vazba glukózy s alfa 1,6 větvících se bodů každých 7-9 reziduí glukózy. Glykogen syntetizuje rovný řetězec vazeb, zatímco Glycogen branching enzyme (GBE) je zodpovědný za formaci alfa 1,6 rozvětřujících se bodů (branch points). Množství rozvětřujících bodů v glykogenu zajišťuje bohatost terminálních zásob reziduí glukózy pro rychlou mobilizaci při glykogenové fosforylaci (Valberg, 2001).

Glukóza je mobilizována z glykogenu kombinací glykogenové fosforylace a odvětřujícího enzymu (debranching enzyme). Glykogenové zásoby v játrech jsou nezbytné pro homeostázu glukózy v krvi při využívání glykogenu pro kontrakci

srdeční a kosterní svaloviny (Ward, 2004). Ze vzorku tkáně GBED postižených jedinců bylo zjištěno, že GBE-enzym nevykazuje žádnou aktivitu. Proto není glykogen normálně větvený jako u zdravých jedinců. Mozek, srdeční a kosterní svalovina ani játra nemají schopnost skladovat a mobilizovat glykogen k normálnímu metabolismu glukózy.

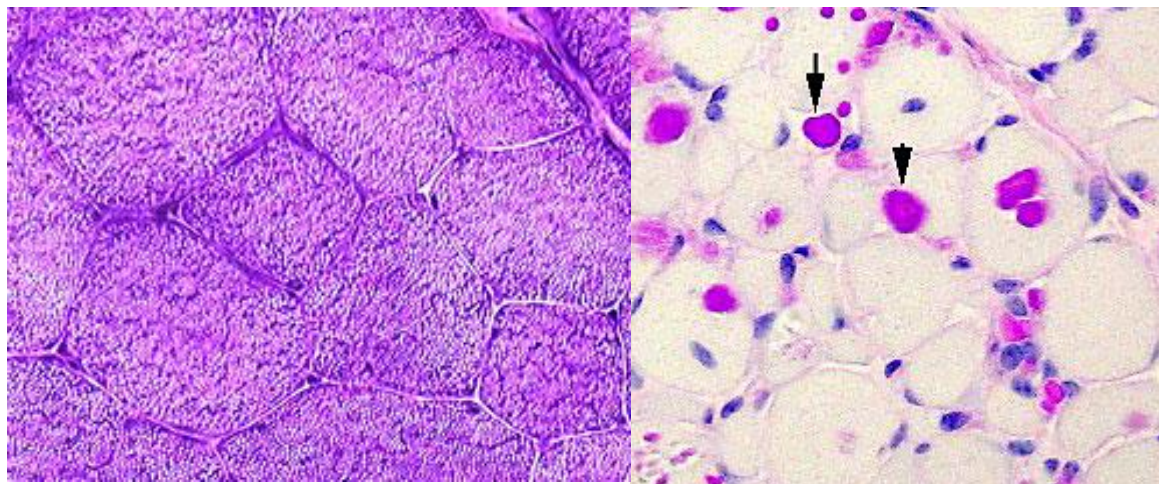
GBED je způsobena mutací na kodónu 34 GBE1 genu (Lohman, 2008). GBE 1 gen byl zmapován na 26. chromozomu (ECA26q12-q13) a potvrzen jako kandidátní gen pro GSD IV mikrosatelitním markerem (Ward, 2003). Při homozygotní kombinaci alel tato mutace redukuje funkci GBE.

Histologie rozboru krve postižených hříbat ukazuje nízkou hladinu lymfocytů – okolo 4000 buněk/ μ l, také nižší množství kreatin kinázy (CK), aspartát aminotransferázy (AST) a gama glutamyl transferázy (GGT). Test se provádí barvením metodou PAS buďto kosterní či srdeční svaloviny. Tkáň s GBED poruchou je nedostatečně zbarvená.

Testování na GBED se v dnešní době zabývá genetická laboratoř v Kalifornské univerzitě v Davisu. The Veterinary Genetics Laboratory at the University of California at Davis (www.vgl.ucdavis.edu) je licencována pod University of Minnesota. Díky testům zadavatel zjistí, zda-li je kůň homozygot či heterozygot v kombinaci alel genu pro GBED.

Důležitá je prevence výskytu této genetické poruchy. Deficience glykogenového enzymu je vážné onemocnění projevující se až u 10 % jedinců výše zmíněných amerických plemen. Za prevenci můžeme považovat pečlivě naplánovaný a zodpovědný chov. Jedinci by měli být testováni na kombinaci alel zodpovědného genu a heterozygotní jedinci by do chovu vůbec neměli být zařazeni anebo by jim měli být velmi pečlivě vybírání reprodukční partneři.

Obrázek 10: Barvení metodou PAS. Vlevo tkáň zdravého jedince a vpravo jedince s GBED.



Zdroj: Valberg, 2012

4.4.2 Myotonia

Myotonie se vyznačuje stavem svalstva, které není schopno se zrelaxovat po volné kontrakci. Před rokem 2009 byla tato porucha známá u jiných hospodářských a domácích zvířat. V roce 2009 Wijnbergová (2012), při pozorování koní na pastvině plemene new forest pony, zaregistrovala pád hrajícího si hříběte. Započala studii, do které zařadila i rodiče výše zmíněného hříběte, a došla k závěru, že se myotonie vyskytuje i u koní.

Onemocnění se řadí mezi dědičné svalové poruchy. Je charakterizována zvýšenou svalovou podrážděností a zpomalenou relaxací následující po kontrakci svalového vlákna při náhlém pohybu nebo překvapení. Výzkumná laboratoř Bernské univerzity ve Švýcarsku provedla genetický výzkum poruchy a zjistila narušení vývoje proteinu, jehož následkem dochází k příznakům myotonie. Při projevu myotonie jsou pasivní pohyby krku a trupu velmi omezené, největším problémem je ztuhlost. Koně vykazují známky slabosti a výstup třetího víčka na přibližně 30 sekund. Vyšetření neodhalila žádné jiné neurologické abnormality.

Obrázek 11: Výstup třetího víčka jako symptom myotonie.



Zdroj: Wijnbergová, 2012

Symptomy jsou způsobené mutací na genu *CLCN1*. Snížená funkce chloridu sodného a chloridu draselného způsobuje poruchu transportu iontů transportními kanálky v membránách kosterního svalstva. Zachování membránového potenciálu a funkčnosti transportních kanálků je nezbytné pro stabilizaci klidového potenciálu svalstva. Wijnbergová (2012) se domnívá, že mutace způsobující myotonii u koní je poměrně čerstvá a že zakladatelem, dle jejich výpočtů, je děd zkoumaného afektovaného hříběte. Dickhoff a Wijnbergová (2014) studovali vliv výskytu myotonie v linii na sportovní výkony. Výsledky jsou překvapivě ku prospěchu potomků hřebce, u něhož mutace genu *CLCN1* dle autorů vznikla. Potomci tohoto hřebce dosahují lepších výsledků jak v parkúru, drezúře tak i ve všestrannosti.

Pro diagnostiku onemocnění se používá elektromyografie, metoda umožňující snímání bioelektrických signálů generovaných činnostmi kosterního svalstva (Havlík, 2008).

Wijnbergová (2012) říká, že koně s mytonií se nedají využít ani ve sportu ani v rekreačním provozu, protože se klinické příznaky mohou projevit kdykoli.

Zařazení koní s mytonií do plemenných knih je v dnešní době na samotných organizacích spravující plemenné knihy, ale dle Wijnbergové (2012) by se zařazovat do PK rozhodně neměli. Vzhledem ke sportovním výsledkům koní s heterozygotní kombinací alel pro mutaci genu *CLCN1* je velké riziko, že chovatelé budou lpět na zařazení těchto přenašečů do plemenitby. Neměli bychom ovšem zapomenout na

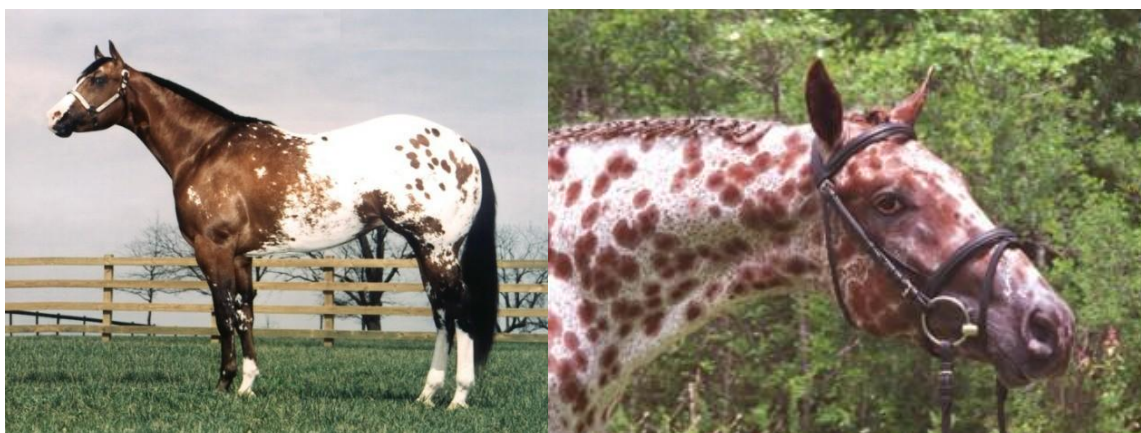
welfare koní, neboť z každé reprodukce, kde připustíme dva přenašeče, vznikne s 25 % pravděpodobností hříbě postižené myotonií s velmi nepříjemnou budoucností.

4.5 Smysly

4.5.1 Congenital stationary night blindness (CSNB)

CSNB je genetická porucha vyskytující se u plemene appaloosa a je přímo související s takzvaným leopardím komplexem (LP). Leopardí zbarvení je dáno dominantní homozygotní sestavou alel LP/LP a ta je podmiňující pro výskyt CSNB. Dle Bellone (2010) se CSNB vyskytuje i u plemene knabstrupský kůň, původem z Dánska. V roce 2005 Nunnery vydává zprávu, ve které informuje o výskytu CSNB u plnokrevníka a koně plemene paso fino. U příslušníka paso fino se zrak zhoršil natolik, že byl ve věku jednoho roku utracen a následná pitva potvrdila CSNB. V roce 2012 se k plemenům, u nichž se CSNB vyskytuje, připojilo plemeno miniaturních koní (minihorse). I zde se s homozygotní sestavou LP/LP vyskytuje CSNB (Sandmeyer, 2012).

Obrázek 12: Příklady fenotypů zbarvení leopard komplex – LP/LP

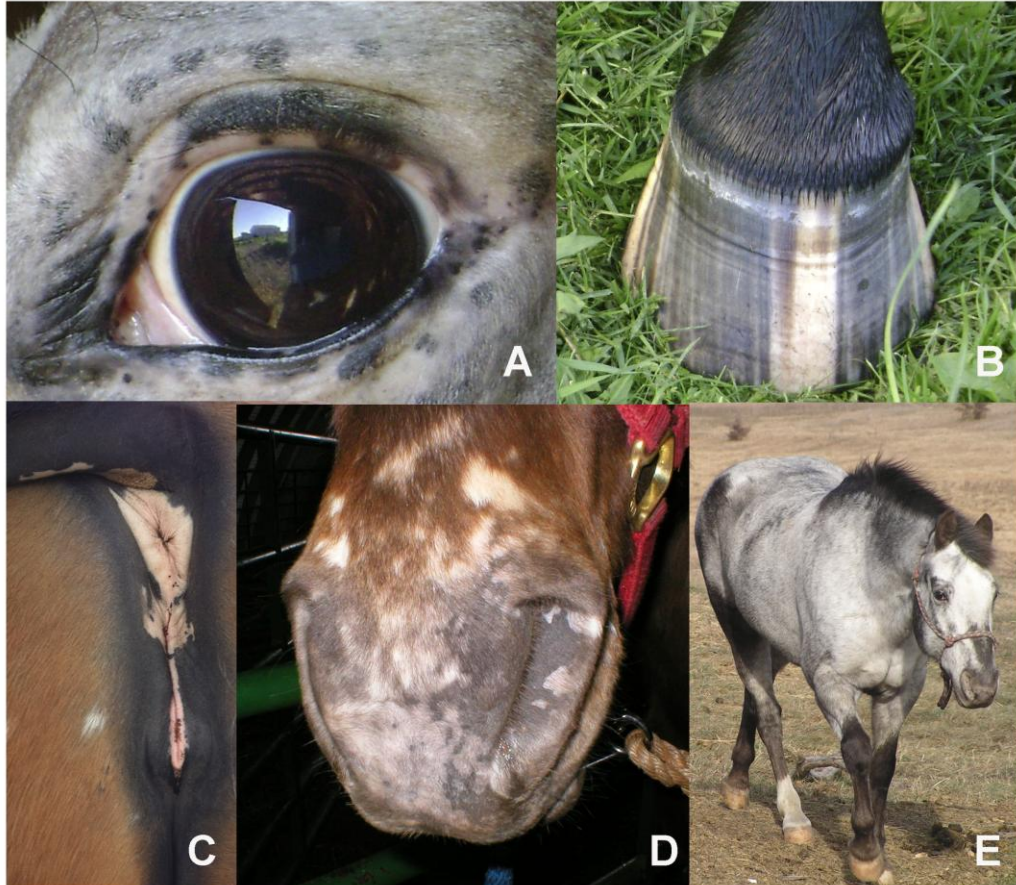


Zdroj:

http://www.eamos.cz/amos/koz/modules/low/kurz_text.php?startpos=14&id_kap=3&kod_kurzu=koz_0885

Leopardí komplex se projevuje absencí pigmentu v bílých skvrnách na kůži daného jedince. Koně s dominantní kombinací alel LP/LP mohou mít na sobě pár skvrn nebo být úplně bílí. Mezi charakteristiky patří pruhovaná kopyta, mramorování (růžová skvrnitá kůže v okolí očí, nozder, konečnicku a genitálií), progresivní bělení a bílé bělmo očí. Tyto charakteristiky jsou způsobeny sníženou funkcí melanocytů a jejich ztrátou (Bellone, 2013).

Obrázek 13: Charakteristiky CSNB - A: Bílé bělmo, B: Pružování kopyt, C: Mramorování v okolí řitního otvoru, D: Mramorování v okolí nozder, E: Progressivní bělení



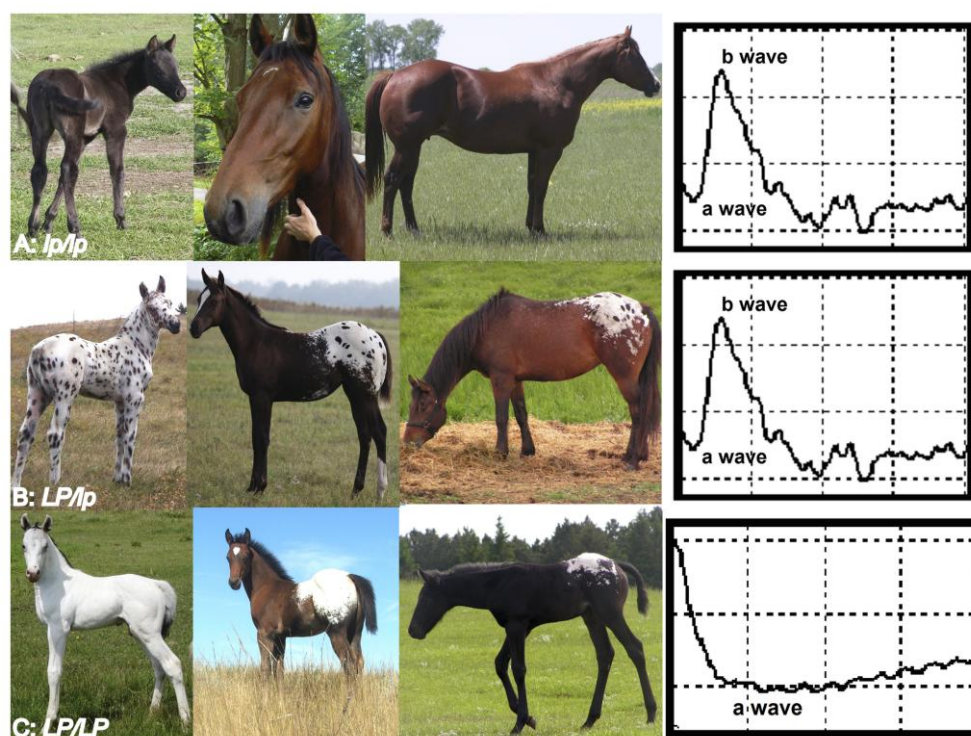
Zdroj: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0078280>

Kůň postižený CSNB má zhoršený zrak při menším přísunu světla. Stupně zhoršeného vidění jsou různé, některé koně ve tmě nevidí vůbec. Jako další symptom CSNB se může vyskytnout bilaterální dorzometrální strabismus (nesprávné zarovnání oka) a nystagmus (mimovolný pohyb očí). Průměr rohovky u recesivního homozygota a heterozygota je menší než u dominantního homozygota pro LP (Sandmeyer, 2007).

Bellone a kol. z Projektu appaloosa (The Appaloosa Project) v roce 2003 identifikovali jako kandidátní gen pro leopardí komplex TRPM1, který se nachází na prvním chromozomu. CSNB i LP jsou způsobeny autozomálně recesivní kauzální mutací na TRPM1 (Bellone, 2013). Sníženou expresí genu TRPM1 se v očích může

měnit bipolární buněčná signalizace i funkce melanocytů, což způsobuje CSNB i LP u koní (Bellone, 2008). Za normálních podmínek ve tmě je tyčinkou uvolněn glutamát, který se váže na receptory G proteinu, MGLuR6, na ON - bipolárních buňkách. Aktivovaný G protein udržuje kationový kanál TRPM1 v uzavřeném stavu. Ztráta inhibičního účinku glutamátu kanál otevře a dojde k depolarizaci ON - bipolárních buněk – B vlny. Ale u koní postižených CSNB dochází k předčasné poly – adenylaci, která způsobuje, že TRPM1 gen je neschopný odpovědi na ztrátu uvolňovaného glutamátu po absorpci fotonů. Hyperpolarizované buňky odpovídají na světlo – A-vlna, ale ON – bipolarizované buňky se nedokáží dipolarizovat - absence B – vlny (Bellone, 2013). TRPM je součástí kanálu TRP (transient receptor potenciál), který umožňuje vstup kationům vápníků do hyperpolarizované buňky, produkující intracelulární reakce spojené s fosfatidylinositolem a proteinkinázou C k přenosu signálu (Audo, 2009).

Obrázek 14: A: Recesivní homozygot pro LP – bez leopardího komplexu, B: Heterozygot pro LP – bez leopardího komplexu, C: Dominantní homozygot pro LP – Leopardí komplex, absence B-vlny na ERG.



Zdroj: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0078280>

Diagnostika je prováděna elektroretinografií (ERG), kde se CSNB prokazuje absencí B – vlny a depolarizací A- vlny ve skotopickém vidění (tyčinkové noční vidění adaptované na tmě) (Bellone, 2008).

Genetické testování je doporučeno pro všechny chovatele koní plemene appaloosa.

Obrázek 15: Představitelé knabstruského koně (vlevo) a minihorse (vpravo).



Zdroj: http://www.rockypineacresminiaturehorses.com/For_Sale.html,
<http://knabstrupperassociation.cz/knabstrupper-genetika-zbarveni.php>

4.6 Kosterní soustava

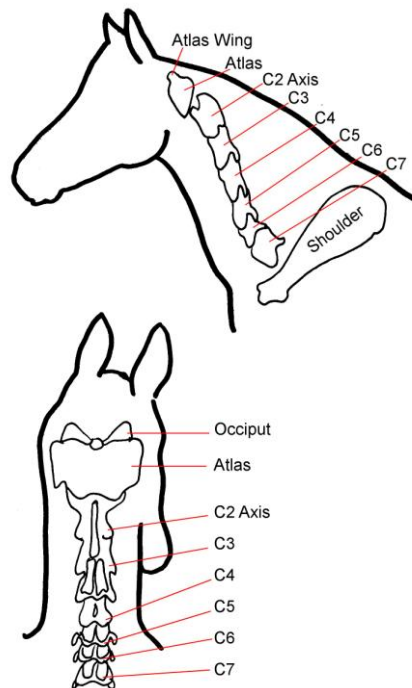
4.6.1 Occipital atlanto-axial malformation (OAAM)

OAAM je neurologickou poruchou zapříčiněnou malformací týlní kosti a dvou prvních obratlů – atlas, axis, kde atlas splyne se spodinou lebeční. Neobvyklou variací je přítomnost dalších atlasů. Kvůli tomuto srůstu dochází ke kompresi horní části krční míchy, což vede k jejímu poškození. OAAM se vyskytuje pouze u koní arabského plemene (Watson a kol., 1986). Už v roce 1989 ovšem vyšla studie pod vedením Wilsona, která popisuje OAAM u dvou koní nearabského původu. Jedná se o příslušníky plemene quarter horse a appaloosa. U obou koní se vykazuje abnormální pohyb krku. V porovnání s normálními koňmi se při palpaci atlantoaxiální kloub pohybuje ve zvýšeném dorzoventrálním rozsahu. Subluxace kloubu vykazuje charakteristické cvakavé zvuky. Malformace byla potvrzena při pitvě. Gonda (2001) uvádí studii, kde popisuje OAAM u hříběte quarter horse. Lahunt (1989) zase popisuje OAAM u poloarabského koně, dvou týdenního hříběte. Zde byly nalezeny dva atlasy. Nemoc se u hříběte projevovala tetraparézou a neschopností vstát.

Mezi klinické symptomy patří nekoordinovanost pohybu a slabost končetin, která může vést až k neschopnosti vstát. Může dojít k tetraparézi (obrně obou předních i zadních končetin) a ta se může vyvinout až k tetraplegii (ochrnutí všech končetin). Mayhew (1978) mezi symptomy řadí také ataxii a vrozenou krční skoliózu / odklonění hlavy. Pokud se u hříběte OAAM prokáže, bývá utraceno. Symptomy se projevují hned po porodu nebo za několik týdnů. Někdy se nemoc může projevit až v dospělosti. Tito jedinci nejsou utraceni, ale ani nejsou připuštěni do chovu. Mezi další projevy OAAM řadíme cvaknutí při pohybu krku či hlavy nebo známky kroucení krku a nechůť k pohybování krkem.

Porucha může být zjištěna palpací, ale potvrzena bývá rentgenovým snímkem.

Obrázek 16: Umístění atlasu a axisu



Zdroj: <http://www.traininghorses-naturally.com/atlas/>

4.6.2 Ulna and thibia malformation

Speed (1958) popisuje výskyt tohoto onemocnění u shetlandských poníků. Hříbata se rodí s vrozenou deformací loketní a vřetení kosti, která ztěžuje pohyb zvířete.

Hermans (1970) potvrdil svou hypotézu, že jde o recesivní způsob dědičnosti experimentálním pářením. Postižení jedinci jsou životaschopní.

Malformace se projevuje rozevřeným postojem nohou v takovém rozměru, že pohyb je pro jedince velmi problematický (Martens, 1995).

Obrázek 17: Distální konec kosti vřetení (vpravo), spolu s loketní kostí (vlevo), která sahá do úrovně zápěstního kloubu (šipka). Na loketní kosti vidíme růstové ploténky. (Radiograf, Dr. Hartung.)



Distal end of radius (right) accompanied by a complete ulna that reaches to the level of the accessory carpal (arrow). The ulna presents a growth plate. (Radiograph, courtesy Dr. Hartung.)

Zdroj: Wünsche, 2003

5. Závěr

Účelem této práce bylo shrnout nejnovější poznatky v oblasti genetických poruch u koní. Tato práce se zabývá recesivně podmíněnými onemocněními vyskytujícími se u koní různých plemen. Mezi nejvíce trpící plemena studovaných genetických poruch patří arabský plnokrevník a americká plemena, jako je american quarter horse, appaloosa a další plemena, v jejichž původu se výše zmíněná plemena vyskytují. Genetických poruch postihující koně (*Equus caballus*) je značné množství, a přestože věda postupuje dopředu velmi rychle, u některých stále ještě neznáme genetickou příčinu jejich fenotypového projevu. Poznání genetického vedení jednotlivých onemocnění je zásadní k tomu, aby se mohlo zavést důsledné testování, díky němuž budou moci chovatelé nechat prověřit své koně před jejich uvedením do plemenitby. Selektce zvířat, nesoucí recesivní gen pro jednotlivá onemocnění, je jediným možným řešením k eliminaci recesivních genetických chorob z chovu koní. V této práci uvedené choroby se v České republice prakticky nevyskytují. Tento stav je nejvíce ohrožen dovozem amerických plemen z USA, kde se tato onemocnění vyskytují častěji. Dováženi by měli být jen testovaní zdraví jedinci, nejlépe dominantní homozygoti.

Vzhledem k tomu, že většina recesivně podmíněných genetických onemocnění je neslučitelná se životem, terapie koní nebývá součástí řešení tohoto problému. Jsou nemoci, kdy postižený kůň může přežít, ale jeho využití člověkem je často nemožné. Pro tyto koně se hledají terapeutická řešení pro zkvalitnění života, udržení zdraví a zlepšení welfare.

Některé studie se zabývají porovnáváním genetické příčiny onemocnění u koní a podobné nebo shodné geneticky podmíněné nemoci u lidí. Tyto poznatky se dají využít nejen ve veterinární, ale i v humánní medicíně.

Díky této práci jsem zjistila, do jaké míry genetické poruchy ovlivňují chov koní ve světě a jak velký problém tato oblast je. Naskytuje se poměrně velký prostor pro výzkum a hledání řešení v oblasti genetických mutací, způsobujících jednotlivé poruchy, ale také v medikaci a terapeutických metodách, vedoucích ke zlepšení zdraví a kvality života postižených jedinců.

6. Seznam literatury

6.1 Zdroje literární

AU, J.S.Y., HUANG, J.D. 2002. A tissue-specific exon of Myosin V is responsible for selective cargobinding in melanocytes. *Cell Motility and the Cytoskeleton* 53, 89-102

AUDO, KOHL I.S, LEROY B.P.,MUNIER F.L., GUILLONNEAU X., MOHAND-SAÏD S., BUJAKOWSKA K., NANDROT E.F., LORENZ B., PREISING M., KELLNER U., RENNER A.B., BERND A., ANTONIO A., MOSKOVA-DOUMANOVA V., LANCELOT M.E., POLOSCHEK Ch.M., DRUMARE I., DEFOORT-DHELLEMMES S., WISSINGER B., LÉVEILLARD T., HAMEL Ch.P., SCHORDERET D.F.,DE BAERE E., BERGER W., JACOBSON S.G., ZRENNER E., SAHEL J.A., BHATTACHARYA S.S., ZEITZ Ch.. 2009. TRPM1 Is Mutated in Patients with Autosomal-Recessive Complete Congenital Stationary Night Blindness. *The American Journal of Human Genetics.*, vol. 85, issue 5, s. 720-729. DOI: 10.1016/j.ajhg.2009.10.013. Dostupné z:

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002929709004686>

BAILEY, E., BROOKS, S. A.,BOWLING A.T.,2013. Horse genetics. 2nd edition. Cabi. ISBN 978-178-0643-298

BANNASCH, D.. 2008. Genetic Testing and the Future of Equine Genomics. *Journal of Equine Veterinary Science.* vol. 28 (11), p. 645-649. DOI: 10.1016/j.jevs.2008.10.004. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0737080608003341>

BEDELL, J., BUNTAINE, B, CUI, X. 2010.Equine Genome Editing With Zinc Finger Nucleases. In: *Patent Application Publication.* St. Luis, MO, US: Sigma-Aldrich Co. Dostupné z: <http://patents.justia.com/patent/20110023157>

BELLONE, R. R., S. A. BROOKS, L. SANDMEYER, B. A. MURPHY, G. FORSYTH, S. ARCHER, E. BAILEY, B. GRAHN. 2008. Differential Gene Expression of TRPM1, the Potential Cause of Congenital Stationary Night Blindness and Coat Spotting Patterns (LP) in the Appaloosa Horse (*Equus caballus*). *Genetics.* vol. 179 (4), p. 1861-1870. DOI: 10.1534/genetics.108.088807. Dostupné z: <http://www.genetics.org/cgi/doi/10.1534/genetics.108.088807>

BELLONE, R. R., G. FORSYTH, T. LEEB, S. ARCHER, S. SIGURDSSON, F. IMSLAND, E. MAUCELI, M. ENGENSTEINER, E. BAILEY, L. SANDMEYER, B. GRAHN, K. LINDBLAD-TOH, C. M. WADE. 2010, Fine-mapping and mutation analysis of TRPM1: a candidate gene for leopard complex (LP) spotting and congenital stationary night blindness in horses. *Briefings in Functional Genomics*. vol. 9 (3), p. 193-207. DOI: 10.1093/bfpg/elq002. Dostupné z: <http://bfpg.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/bfpg/elq002>

BELLONE, R. R., HOLL, H., SETALURI, V., DEVI S., MADDODI, N., ARCHER, S., SANDMEYER, L., LUDWIG, A., FOERSTER, D., PRUVOST, M., REISSMANN, M., BORTFELDT, R., ADELSON, D.L, LIM, S.L., NELSON, J., HAASE, B., ENGENSTEINER, M, LEEB, T., FORSYTH, G. MIENALTOWSKI, M.J., MAHADEVAN, P., HOFREITER, M., PAIJMANS, J.L.A., GONZALEZ-FORTES, G., GRAHN, B., BROOKS, S.A., ANDERSON, M.A.G. 2013, Evidence for a Retroviral Insertion in TRPM1 as the Cause of Congenital Stationary Night Blindness and Leopard Complex Spotting in the Horse. *PLoS ONE*. vol. 8 (10), e78280-. DOI: 10.1371/journal.pone.0078280. Dostupné z: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0078280>

BIERMAN, A., A. J. GUTHRIE a C. K. HARPER. 2010, Lavender foal syndrome in Arabian horses caused by a single-base deletion in the MYO5A gene. *Animal Genetics*. vol. 41, p. 199-201. DOI: 10.1111/j.1365-2052.2010.02086.x. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2052.2010.02086.x>

BOWLING, A. T., RUVINSKY A. 2000. *The genetics of the horse*. New York, N.Y. CABI Publishing, 8. p. 527. ISBN 08-519-9429-6.

BRDIČKA, R., OTÁHALOVÁ E., ČAMAJOVÁ J., ŠTAMBERGOVÁ A., VRANÁ, M. 2007, Klinická validace genetického testování. *Klinická biochemie a metabolismus*. č. 1, s. 63-64.

BROOKS, S. A., GABRESKI, MILLER, BRISBIN, BROWN, STREETER, MEZEY, COOK, ANTCZAK, BARSH, REISSMANN, BORTFELDT, ADELSON, LIM, Janelle NELSON, HAASE, ENGENSTEINER, LEEB FORSYTH, MIENALTOWSKI, MAHADEVAN, HOFREITER, PAIJMANS GONZALEZ-FORTES, GRAHN, BROOKS, ANDERSON. 2010, Whole-Genome SNP Association in the Horse: Identification of a Deletion in Myosin Va Responsible for Lavender Foal Syndrome. *PLoS Genetics*. vol. 6 (4),

e1000909-. DOI: 10.1371/journal.pgen.1000909. Dostupné z:

<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pgen.1000909>

BRAULT, L.S., COOPER, C.A., FAMULA, T.R., MURRAY, J.D. and PENEDO, M.C.T. 2010, Mapping of equine cerebellar abiotrophy to ECA2 and identification of a potential causative mutation affecting expression of MUTYH. *Genomics* doi:10.1016/j.ygeno.2010.11.006.

DE LAHUNTA, A., HATFIELD, C., DIETZ, A. 1989, Occipitoatlantoaxial malformation with duplication of the atlas and axis in a half Arabian foal. *Cornell Vet.* roč. 79 (2), s. 185-93.

DICKHOFF, D.M., WIJNBERGOVÁ, I.D. 2014. The effect on performance in sports in descendants of CLCN1 gene mutation carrier New Forest pony stallions. *Utrecht University Repository.* s. 1-8. Dostupné z: <http://dspace.library.uu.nl/handle/1874/289503>

DONALDSON, M. T., LAMONTE, B.H., MORRESEY, P., SMITH G., BEECH, J. 2002. Treatment with Pergolide or Cyproheptadine of Pituitary Pars Intermedia Dysfunction (Equine Cushing's Disease). *Journal of Veterinary Internal Medicine.* vol. 16 (6), p. 742-746. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2002.tb02418.x.

DUNGWORTH, D.L., FOWLER, M.E. 1966. Cerebellar hypoplasia and degeneration in a foal. *Cornell Veterinary.* č. 56, p. 17-24.

ELLIOTT, M. 2001. Cushing's disease: a new approach to therapy in equine and canine patients. *British Homeopathic Journal,* č. 90, p. 33-36. DOI: 0007-0785/01. Dostupné z: www.nature.com/bhj

FINNO, C. J., SPIER S. J., VALBERG, S.J. 2009. Equine diseases caused by known genetic mutations. *The Veterinary Journal.* vol. 179 (3), p. 336-347. DOI: 10.1016/j.tvjl.2008.03.016.

GABRESKI, R. R., H. BROOKS, V. MILLER, S. ANCZAK, N. BROWN, S. STREETER, L. MEZEY, A. COOK, D. ANTCZAK, M. BARSH, M. REISSMANN, R. BORTFELDT, D. L. ADELSON, S. L. LIM, J. NELSON, B. HAASE, M. ENGENSTEINER, T. LEEB, G. FORSYTH, M. J. MIENALTOWSKI, P. MAHADEVAN, M. HOFREITER, J. L. A. PAIJMANS, G. GONZALEZ-FORTES, B. GRAHN, S. A. BROOKS, M. Â. G.

ANDERSON a GABRESKI. 2009, Mapping of Lavender Foal Syndrome using the EquineSNP50 Chip: Identification of a Deletion in Myosin Va Responsible for Lavender Foal Syndrome. *Journal of Equine Veterinary Science*. vol. 29 (5), s. 321-322. DOI: 10.1007/springerreference_67379. Dostupné z:

<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pgen.1000909>

GRAVES, K. T., P. J. HENNEY a R. B. ENNIS. 2009, Partial deletion of the LAMA3 gene is responsible for hereditary junctional epidermolysis bullosa in the American Saddlebred Horse. *Animal Genetics*. vol. 40 (1), s. 35-41. DOI: 10.1111/j.1365-2052.2008.01795.x. Dostupné z:

<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2052.2008.01795.x>

GONDA, C., M. CRISMAN a M. MOON. 2001. Occipitoatlantoaxial malformation in a Quarter Horse foal. *Equine Veterinary Education*., vol. 13 (6), s. 289-291. DOI: 10.1111/j.2042-3292.2001.tb00114.x.

HADDOW, J., PALOMAKI, G. ACCE: 2004. A model process for evaluating data on emerging genetic test. In Khoury M., Little J., Burke W. eds. *Human Genetic Epidemiology*. New York: Oxford University Press, p. 217–233

HAVLÍK, J., Elektromyografie [on-line]. [cit.: 1.2.2015] Dostupné na World Wide Webb: http://noel.feld.cvut.cz/vyu/311t1/Lectures/08_Elektromyografie.pdf.

CHOWDHARY, BHANU, P. 2013 *Equine genomics*. Texas, USA: Wiley-Blackwell, , č. 7, p. 324. ISBN 978-081-3815-633.

CHRISTIE, K. Equine Cushing's Disease. [online], [cit. 20.2.2015] Dostupné z: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.113.5383&rep=rep1&type=pdf>

JOHNSON, A. L. 2011, Equine cerebellar atrophy: Searching the genome for an explanation. *Equine Veterinary Education*. vol. 23 (3), s. 135-137. DOI: 10.1111/j.2042-3292.2010.00194.x. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.2042-3292.2010.00194.x>

KOLK, J. H. 1997, Equine Cushing's disease. *Equine Veterinary Education*. vol. 9 (4), s. 209-214. DOI: 10.1111/j.2042-3292.1997.tb01308.x.

LOHMANN, K. 2008,. Equine Myopathies: An Update (Part 1). Large animal veterinary rounds. roč. 8 (7). Dostupné z: [www.canadianveterinarians.net / larounds](http://www.canadianveterinarians.net/larounds)

- LUDVÍKOVÁ E., JAHN P. 2005. Myopatie u koní a jejich diferenciální diagnostika. *Veterinářství*; 55:345-348.
- MARTENS ,P., 1995. Limb deviation in a Shetland pony foal. *Equine Practice* 17, 24-26.
- MASOPUST, J., FEŘTEK, D., JAVOR, A., 2004. Lamininy. Encyklopedie laboratorní medicíny pro klinickou praxi [online]. [cit. 2015-02-13]. Dostupné z: <http://www.enclabmed.cz/encyklopedie/D/JMAEJ.htm>
- MAYHEW, I. G., A. G. WATSON a J. A. HEISSAN, 1978. Congenital Occipitoatlantoaxial Malformations in the Horse. *Equine Veterinary Journal*. vol. 10 (2), s. 103-113. DOI: 10.1111/j.2042-3306.1978.tb02232.x.
- MCCUE, P. M., 2002. Equine Cushing's disease. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice.*, vol. 18 (3), s. 533-543. DOI: 10.1016/s0749-0739(02)00038-x.
- MCFARLANE, D., 2011. Equine Pituitary Pars Intermedia Dysfunction. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*. vol. 27 (1), s. 93-113. DOI: 10.1016/j.cveq.2010.12.007. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0749073910001185>
- MCGUIRE, T.C., POPPIE, M.J., 1973. Hypogammaglobulinemia and thymic hypoplasia in horses: A primary combined immunodeficiency disorder. *Infection and Immunity* 8: 272-277
- MENZIES-GOW, N. 2012. Pituitary pars intermedia dysfunction: its diagnosis and treatment in horses. *Veterinary Times*, č. 2. Dostupné z: <http://www.vetsonline.com/publications/veterinary-times/archives/n-42-02/pituitary-pars-intermedia-dysfunction-its-diagnosis-and-treatment-in-horses.html>
- MILLINGTON, WILLIAM R., N. O. DYBDAL, R. DAWSON, CH. MANZINI, G. P. MUELLER. 1988. Equine Cushing's Disease: Differential Regulation of β -Endorphin Processing in Tumors of the Intermediate Pituitary. *Endocrinology*. vol. 123 (3), s. 1598-1604. DOI: 10.1210/endo-123-3-1598. Dostupné z: <http://press.endocrine.org/doi/abs/10.1210/endo-123-3-1598>
- MURRAY, J. D., BOWLING, A.T., 2000. The genetics of the horse: Linkage and comparative maps for the horse (*Equus Caballus*). New York, N.Y.: CABI Publishing, p. 243-279. ISBN 0851994296

NICHOLAS, F.W., RUVINSKY A., 2000. The genetics of the horse: Genetics of the Morphological Traits and Inherited Disorders. New York, N.Y.: CABI Publishing, p. 71-84. ISBN 0851994296.

NOVOTNÁ, M., 2010, Genetické choroby plnokrevných arabských koní: (SCID, GPT, CA, LFS, JES, OAAM). s. 5. Dostupné z: <http://www.achpak.cz/?clid=74>,

<http://www.vetga.com.au/equinediseaselist/equinediseaselist.html>

NUNNERY, C., PICKETT J. P., ZIMMERMAN, K.L., 2005. Congenital stationary night blindness in a Thoroughbred and a Paso Fino. *Veterinary Ophthalmology*. vol. 8 (6), s. 415-419. DOI: 10.1111/j.1463-5224.2005.00416.x. Dostupné z:

<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1463-5224.2005.00416.x>

OWNBY, S.L., L.C. GARDNER, D.B. HOWARD, L.F. HEINECKE, M.W. GRZANNA, A.Y. AU, A.M. RASHMIR-RAVEN a C.G. FRONDOZA. 2011. 431 inhibition of cytokine-induced inflammatory gene expression in chondrocytes from horses afflicted with Hereditary equine regional dermal asthenia (HERDA) by the combination of Avocado/soybean unsaponifiables, glukosamine, and chondroitin sulfate. *Osteoarthritis and Cartilage*. p. 199-200. DOI: 10.1016/s1063-4584(11)60458-5.

PACOVSKÝ, V., 1986. Vnitřní lékařství: Učebnice pro lékařské fakulty. Praha: AVICENUM, 1024 s.

PAGE, P., R. PARKER, C. HARPER, A. GUTHRIE a J. NESER. 2006, Clinical, Clinicopathologic, Postmortem Examination Findings and Familial History of 3 Arabians with Lavender Foal Syndrome. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. roč. 20 (6), p. 1491-1494. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2006.tb00772.x.

PALLASKE, G., 1932, *Zur Kasuistik seltener Geschwülste bei den Haustieren*. 342 - 353. ISBN 10.1007/bf01627538

RASHMIR-RAVEN, A., 2013. Heritable Equine Regional Dermal Asthenia. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*. vol. 29 (3), s. 689-702. DOI: 10.1016/j.cveq.2013.09.001.

SANDMEYER, L. S., C.B. BREAUX, S. ARCHER, B. H. GRAHN. 2007, Clinical and electroretinographic characteristics of congenital stationary night blindness in the Appaloosa and the association with the leopard complex. *Veterinary Ophthalmology*. vol. 10 (6) p. 368-375. DOI: 10.1111/j.1463-5224.2007.00572.x. Dostupné z:

<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1463-5224.2007.00572.x>

SANDMEYER, L. S., R. R. BELLONE, S. ARCHER, B. S. BAUER, J. NELSON, G. FORSYTH, B. H. GRAHN. 2012. Congenital stationary night blindness is associated with the leopard complex in the miniature horse. *Veterinary Ophthalmology*, vol. 15 (1), s. 18-22. DOI: 10.1111/j.1463-5224.2011.00903.x. Dostupné z: [http://doi.wiley.com/10.1111/j.1463-](http://doi.wiley.com/10.1111/j.1463-5224.2011.00903.x)

[5224.2011.00903.x](http://doi.wiley.com/10.1111/j.1463-5224.2011.00903.x)

SPIRITO, F., A.CHARLESWORTH, K. LINDER, J.-P. ORTONNE, J. BAIRD, G. MENEGUZZI. 2002, Animal Models for Skin Blistering Conditions: Absence of Laminin 5 Causes Hereditary Junctional Mechanobullous Disease in the Belgian Horse. *Journal of Investigative Dermatology*. vol. 119 (3), s. 684-691. DOI: 10.1046/j.1523-

1747.2002.01852.x. Dostupné z: <http://www.nature.com/doifinder/10.1046/j.1523-1747.2002.01852.x>

STEELMAN, S. M., N.D. JACKSON, E. CONANT, R. JURAS, E. G. COTHRAN, J. F. EDWARDS, B. P. CHOWDHARY. 2014, Ehlers-Danlos Syndrome in a Quarter Horse Gelding: A Case Report of PPIB-Independent Hereditary Equine Regional Dermal Asthenia. *Journal of Equine Veterinary Science*. vol. 34 (4), s. 565-568. DOI: 10.1016/j.jevs.2013.10.178. Dostupné z:

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0737080613008125>

STÜBS, D., DISTL, O., 2007. Mapping the horse genome and its impact on equine genomics for identification of genes for monogenic and complex traits. *Horse genome*. roč. 50 (1), p. 7-24.

TAKAGISHI, Y., K. HASHIMOTO, T. KAYAHARA, M. WATANABE, H. OTSUKA, A. MIZOGUCHI, M. KANO a Y. MURATA. 2007. Diminished climbing fiber innervation of Purkinje cells in the cerebellum of myosin Va mutant mice and rats. *Developmental Neurobiology*. 67, (7), p. 909-923. DOI: 10.1002/dneu.20375.

- TROMMERSHAUSEN-SMITH, A., 1980. Aspects of Genetics and Disease in the Horse. American Society of Animal Science. roč. 51 (5), s. 1087-1095. DOI: 10.2134/jas1980.5151087x.
- TRYON, R. C., WHITE, S. D., BANNASCH, D.L., 2007. Homozygosity mapping approach identifies a missense mutation in equine cyclophilin B (PPIB) associated with HERDA in the American Quarter Horse. Genomics. vol. 90 (1), s. 93-102. DOI: 10.1016/j.ygeno.2007.03.009. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0888754307000651>
- VALBERG, S. J., WARD, T. L., B. RUSH, H. KINDE, H. HIRARAGI, D. NAHEY, J.FYFE, J. R. MICKELSON. 2001. Glycogen Branching Enzyme Deficiency in Quarter Horse Foals. Journal of Veterinary Internal Medicine. vol. 15 (6), s. 572-580. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2001.tb01593.x.
- VALBERG, J., MICKELSON, S., MICKELSON, J., 2006. Glycogen Branching Enzyme Deficiency. AAEP PROCEEDINGS. č. 52, p. 351-353.
- WARD, T.L., VALBERG, S.J., LEAR, T.L., GUERIN, G., MILENKOVIC, D., 2003, Genetic mapping of GBE1 and its association with glycogen storage disease IV in American quarter horses. Cytogenet Genome Res 102, 201–206
- WARD, T. L., VALBERG, S. J., ADELSON, D. L., ABBEY, C.A., BINNS, M. M., MICKELSON, J.R., 2004. Glycogen branching enzyme (GBE1) mutation causing equine glycogen storage disease IV. Mammalian Genome. vol. 15 (7), s. -. DOI: 10.1007/s00335-004-2369-1. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00335-004-2369-1>
- WATSON, ALASTAIR, G., IANG, MAYHEW. 1986. Familial Congenital Occipitoatlantoaxial Malformation (OAAM) in the Arabian Horse. Spine. vol. 11 (4), s. 334-339. DOI: 10.1097/00007632-198605000-00007.
- WIJNBERGOVÁ, I.D., OWCZAREK-LIPSKA, M., SACCHETTO R., MASCARELLO, F., PASCOLI, F., GRÜNBERG, W., VAN DER KOLK, J.H.W., DRÖGEMÜLLER, C., 2012. A missense mutation in the skeletal muscle chloride channel 1 (CLCN1) as candidate causal mutation for congenital myotonia in a New Forest pony. Neuromuscular Disorders vol. 22 (4),

s. 361-367. DOI: 10.1016/j.nmd.2011.10.001. Dostupné z:

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960896611013472>

WILSON, W.D., HUGHES, S.J., MCNEEL, S.V., GHOSHAL, N.G., 1989.

Occipitoatlantoaxial malformation in two non-Arabian horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. roč. 187 (1), p. 36-40.

6.2 Internetové zdroje

About the horse genome project. *Horse genome project*. [online]. 2011 [cit. 2015-03-02]. Dostupné z: <http://www.uky.edu/Aq/Horsemap/abthgp.html>

Akhal-Teke Genetic Diseases. All horse breeds. [online]. [cit. 2015-01-10]. Dostupné z: <http://www.allhorsebreeds.info/akhal-teke-genetic-diseases/73>

Appaloosa Coat Pattern – Leopard Print and Congenital Stationary Night Blindness (CSNB). *Animal Genetics*. [online]. 2013 [cit. 2015-02-27]. Dostupné z: http://www.horsetesting.com/Equine/Coat_Color/Appaloosa.asp

Arabian/Arabian Cross Horse Genetic Tests. *Veterinary Genetics Laboratory*. [online]. 2013 [cit. 2015-02-05]. Dostupné z: <https://www.vgl.ucdavis.edu/genomic/cerebellar/>

Archer, S.. Night Blindness in the Appaloosa (CSNB)ess (CSNB). *The Appaloosa project*. [online]. 2011 [cit. 2015-02-24]. Dostupné z: http://www.appaloosaproject.info/index.php?module=pagemaster&PAGE_user_op=view_page&PAGE_id=34

Cerebellar Abiotrophy. *Veterinary Genetics Laboratory*. [online]. 2013 [cit. 2015-02-05]. Dostupné z: <https://www.vgl.ucdavis.edu/genomic/cerebellar/>

Detection of junctional epidermolysis bullosa (JEB). *Progenus*. [online]. [cit. 2015-01-21]. Dostupné z: <http://www.progenus.be/genetic-tests/130-horse-jeb>

EquCab2.0. *NCBI*. [online]. [cit. 2015-03-02]. Dostupné z:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/assembly/286598/>

Equine Disease . *Veterinary Genetic Assurance*. [online]. 2010 [cit. 2014-12-27].

Dostupné z: www.vetqa.com.au/equinediseaselist/equinediseaselist.html

Hayes, E.. Equine genetic disorders. *slideshare*. [online]. 2012 [cit. 2014-12-27].

Dostupné z: <http://www.slideshare.net/westernhorsegirl/equine-genetic-disorders>

Horse Genome Project. *The Broad institute*. [online]. 2015 [cit. 2015-02-15].

Dostupné z: <http://www.broadinstitute.org/scientific-community/science/projects/mammals-models/horse/horse-genome-project>

Junctional Epidermolysis Bullosa (JEB) Test. *Veterinary Genetics Laboratory*. [online].

2013 [cit. 2014-12-28]. Dostupné z: <http://www.vgl.ucdavis.edu/services/jeb.php>

Occipitoatlantoaxial Malformation (OAAM): . *Arabian horses*. [online]. 2010 [cit.

2015-01-16]. Dostupné z:

http://www.arabianhorses.org/education/genetic/docs/12Genetic_OAAM_2010.pdf

Wahler, B.. Occipitoatlantoaxial Malformation (OAAM): . *Arabian horses*. [online].

2010 [cit. 2015-01-16]. Dostupné z:

<http://www.arabianhorses.org/education/genetic/docs/OAAM.pdf>

Whole genome. *Ensemble*. [online]. 2014 [cit. 2015-02-25]. Dostupné z:

http://www.ensembl.org/Equus_caballus/Location/Genome

6.3 Obrázky

Obrázek 1: http://www2.ca.uky.edu/gluck/LearT_Proj_Clinical.asp

<http://mlpforums.com/topic/76407-pony-genetics/>

Obrázek 2: <http://vet.sagepub.com/content/41/2/95.long>

Obrázek 3: TRYON, R.C., 2007. *Genomics*, 90, 93–102

Obrázek 4: <http://www.akhalt-service.ru/h5.php?id=462>

Obrázek 5: SPIRIT, F., 2002, Animal Models for Skin Blistering Conditions,

Obrázek 6: WALKER, J., www.americashorsedaily.com/cushings-challenges

Obrázek 7: <http://www.animalgenetics.us/ABIUKNew/horse-dna/LFS.html>

Obrázek 8: <http://www.alop.org/2011/01/cerebellar-hypoplasia/>

Obrázek 9: <https://www.vgl.ucdavis.edu/genomic/cerebellar/>

Obrázek 10: VALBERG, S.J., MICKELSON, J., 2012, Glycogen Branching Enzyme Deficiency (GBED) in Horses. Dostupné z: <http://www.cvm.umn.edu/umec/lab/gbed/>

Obrázek 11: WIJNBERGOVÁ, I. D., 2012, A missense mutation in the skeletal muscle chloride channel 1 (CLCN1) as candidate causal mutation for congenital myotonia in a New Forest pony. *Neuromuscular Disorders*. vol. 22, issue 4, s. 361-367. DOI: 10.1016/j.nmd.2011.10.001. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960896611013472>

Obrázek 12:

http://www.eamos.cz/amos/koz/modules/low/kurz_text.php?startpos=14&id_kap=3&kod_kurzu=koz_0885

Obrázek 13: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0078280>

Obrázek 14: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0078280>

Obrázky 15: http://www.rockypineacresminiaturehorses.com/For_Sale.html

<http://knabstrupperassociation.cz/knabstrupper-genetika-zbarveni.php>

Obrázek 16: <http://www.traininghorses-naturally.com/atlas/>

Obrázek 17: WÜNSCHE, A., HENSCHL, E., 2003. *Anatomy of the Horse: An Illustrated Text*. 2003. Hannover, Germany: Schlütersche, ISBN 3-89993-003-7.

6.4 Tabulky

Tabulka 1: http://www.labogen.cz/pdf/cz/cenik_kone.pdf

Tabulka 3: CHRISTIE, K. [online], [cit. 20.2.2015], Equine Cushing's Disease. Dostupné z: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.113.5383&rep=rep1&type=pdf>

Tabulka 4: DONALDSON, M. T., LAMONTE, B. H., MORRESEY, P., SMITH, G., BEECH, J., 2002. Treatment with Pergolide or Cyproheptadine of Pituitary Pars Intermedia Dysfunction (Equine Cushing's Disease). *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 16 (6), p. 742-746. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2002.tb02418.x.

Tabulka 5: DONALDSON, M. T., LAMONTE, B. H., MORRESEY, P., SMITH, G., BEECH, J., 2002. Treatment with Pergolide or Cyproheptadine of Pituitary Pars Intermedia Dysfunction (Equine Cushing's Disease). *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 16 (6), p. 742-746. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2002.tb02418.x.