Česká zemědělská univerzita v Praze

Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů

Katedra speciální zootechniky

Dědičná onemocnění koní

Bakalářská práce

Autor práce: Lenka Hackerová

Obor studia: Chov koní (ABPH)

Vedoucí práce: Ing. Lucie Starostová

© 2017 ČZU v Praze

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci "Dědičná onemocnění 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 20. 4. 2017 _____

Poděkování

Ráda bych touto cestou poděkovala Ing. Lucii Starostové za odborné vedení práce, vstřícnost, ochotu, trpělivost, připomínky, cenné rady, poskytnuté konzultace a pomoc při zpracování.

Dědičná onemocnění koní

Souhrn

Dědičná onemocnění postihují kromě člověka i celou řadu jiných živočišných druhů, včetně koně. Každý chovatel koní by proto měl mít alespoň základní povědomí o dědičných onemocněních, která mohou zasáhnout a negativně ovlivnit jeho chov a způsobit mu značné ekonomické ztráty.

Zaručenou prevenci chorob, u nichž je genetická podstata známá, představuje genetické testování. To by nemělo být chovateli podceňováno, neboť dědičná onemocnění mají ve většině případů fatální následky. U hydrocefalu, hereditární regionální dermální asténie, syndromu bílých hříbat, deficience glykogen větvícího enzymu, junkční epidermolysis bullosy, těžké kombinované imunodeficience, syndromu levandulového hříběte a cerebrální abiotrofie jsou z důvodu neexistující léčby hříbata humánně utrácena nebo sama umírají v důsledku poruch neslučitelných se životem. Prognóza maligní hypertermie a nadmutí vzdušných vaků závisí na závažnosti stavu a rychlosti zahájení léčby. Jedinci se svalovými poruchami typu polysacharidy střádající myopatie a hyperkalemické periodické paralýzy nesou trvalé následky po celý život a nenachází uplatnění v chovu ani ve sportu.

Z důvodu alarmujícího stavu přenašečů představují, a i nadále budou dědičná onemocnění představovat hrozbu v celém systému chovu koní. U hereditární regionální dermální asténie se frekvence heterozygotů v rámci plemene quarter horse odhaduje na 3,5 % a v rámci jeho specializovaných cuttingových linií dokonce na 28,3 %. Zároveň je hereditární regionální dermální asténie jedním z nejčastěji hlášených dědičných onemocnění, neboť 14 ze 100 nejlepších cuttingových hřebců je nositeli genové mutace. Frekvence heterozygotů junkční epidermolysis bullosy u belgických tažných koní se v Severní Americe pohybuje kolem 17 % a v Evropě u bretoňského, belgického koně a plemene comtois v rozmezí od 8 do 27 %. Přenašeči u syndromu levandulového hříběte představují 8 – 17 %, u těžké kombinované imunodeficience 8 %, u deficience glykogen větvícího enzymu 28 % a u cerebrální abiotrofie 19 % z chovných koní. Prevalence polysacharidy střádající myopatie typu 1 u belgických koní a peršeronů dosahuje 36 – 50 % a prevalence hyperkalemické periodické paralýzy u halter koní atakuje hranici 60 % (Grady et al., 2009; Rashmir – Raven and Spier, 2015; Valberg, 2016).

Hlavní část této práce se zaměřuje na mechanismus vzniku, průběh, diagnostiku a léčbu významných dědičných onemocnění, se kterými se lze v praxi setkat nejčastěji, a která jsou zároveň předmětem zájmu ze strany vědců. U některých nemocí je pro lepší pochopení souvislostí věnován prostor anatomii a fyziologii postižených struktur. Nechybí ani popis základních principů dědičnosti a důležitých pojmů souvisejících s genetikou a chovem koní.

Klíčová slova: kůň; onemocnění; genetika; mutace

Summary

Hereditary diseases affect not only the humans but also a whole range of animal species including horses. Each horse breeder should therefore have at least a basic understanding of inherited diseases that can happen and negatively affect breeding and cause significant economical losses.

A guaranteed prevention in case of diseases in which the genetic basis of known, is the genetic testing. It should not be underestimated by the breeders, because the hereditary diseases are fatal in most cases. In case of hydrocephalus, hereditary equine regional dermal asthenia, the white foal syndrome, glycogenbranching enzyme deficiency, junctional epidermolysis bullosa, severe combined immunodeficiency diseases, lavender foal syndrome and cerebellar abiotrophy the foals are humanely euthanized due to non-existent treatment or they themselves die due to the defects incompatible with life. The prognosis of equine malignant hyperthermia and guttural pouch tympany depends on the severity of condition and the time of the treatment beginning. Animals with muscle problems of polysaccharide storage myopathy type 1 and hyperkalemic periodic paralysis suffer from long life effects and cannot be used in breeding or sport.

Due to the alarming state of carriers, the hereditary diseases represent and will represent in the future too a threat to the entire system of horse breeding. In case of hereditary equine regional dermal asthenia the frequency of heterozygotes in the breed of Quarter Horse is estimated to 3.5 % and within the specialized cutting lines to even 28.3 %. Hereditary equine regional dermal asthenia is one of the most commonly reported hereditary diseases at the same time, because 14 out of the top 100 cutting stallions are the carriers of the gene mutation. The frequency of junctional epidermolysis bullosa heterozygotes with Belgian draft horses in North America is about 17 % and about 8 to 27 % with Breton, Belgian horse breed and Comtois. The lavender foal syndrome carriers represent 8 – 17 % and 8 % for severe combined immunodeficiency diseases carriers, 28 % for glycogen branching enzyme deficiency carriers and 19 % for cerebellar abiotrophy carriers. Prevalence of polysaccharide storage myopathy type 1 in Belgian horses and Percheron reaches 36 to 50 % and prevalence of hyperkalemic periodic paralysis in halter horses reaches the merit of 60 %.

The main part of this work focuses on the mechanism of formation, progression, diagnosis and reatment of significant inherited diseases which we come across most often in our

practice and which are also the subject of interest by scientists. For better understanding of links with some diseases there is a part devoted to anatomy and physiology of the affected structures. There is also a description of the basic principles of heredity and important terms associated with genetics and breeding horses.

Keywords: horse; disease; genetics; mutation

Obsah

1 Úvod **1**

2 Cíl práce **2**

3 Přehled literatury **3**

3.1 Karyotyp a genom koně **3**

3.2 Genetická mutace **5**

3.2.1 Molekulární podstata mutací 6

3.3 Dědičnost **9**

3.3.1 Typy dědičností u geneticky podmíněných onemocnění 12

3.3.1.1 Monogenní (mendelovská) dědičnost 12

3.3.1.2 Polygenní dědičnost 20

3.3.1.3 Chromozomálně podmíněné choroby 20

3.3.1.4 Mitochondriální dědičnost 21

3.4 Nejvýznamnější genetické choroby s autozomálně recesivní dědičností ... 22

3.4.1 Cerebrální abiotrofie (CA) – Cerebellar abiotrophy 22

3.4.1.1 Genetická podstata 24

3.4.1.2 Klinické příznaky 25

3.4.1.3 Diagnostika 26

3.4.1.4 Léčba 28

3.4.2 Deficience glykogen větvícího enzymu (GBED) – Glycogen branching enzyme deficiency 28

3.4.2.1 Genetická podstata 28

3.4.2.1 Klinické příznaky 30

3.4.2.2 Diagnostika 30

3.4.2.3 Léčba 31

3.4.3 Hereditární regionální dermální asténie koní (HERDA)– Hereditary Equine Regional Dermal Asthenia 31

3.4.3.1 Genetická podstata 33

3.4.3.2 Klinické příznaky 35

3.4.3.3 Diagnostika 37

3.4.3.4 Léčba 37

3.4.4 Junkční epidermolysis bullosa (JEB)– Junctional epidermolysis bullosa 38

3.4.4.1 Genetická podstata 38

3.4.4.2 Klinické příznaky 39

3.4.4.3 Diagnostika 40

3.4.4.4 Léčba 41
3.4.5 Syndrom levandulového hříběte (LFS)– Lavender foal syndrome 41
3.4.5.1 Genetická podstata 42
3.4.5.2 Klinické příznaky 43
3.4.5.3 Diagnostika 44
3.4.5.4 Léčba 45
3.4.6 Letální syndrom bílých hříbat (OLWFS)– Overo lethal white foal syndrome 45
3.4.6.1 Genetická podstata 48
3.4.6.2 Klinické příznaky 48
3.4.6.3 Diagnostika 49
3.4.6.4 Léčba 50
3.4.7 Těžká kombinovaná imunodeficience (SCID) – Severe combined immunodeficiency 50
3.4.7.1 Genetická podstata 51
3.4.7.2 Klinické příznaky 53
3.4.7.3 Diagnostika 53
3.4.7.4 Léčba 54
3.5 Nejvýznamnější genetické choroby s autozomálně dominantní dědičností 55
3.5.1 Hyperkalemická periodická paralýza (HYPP) – Hyperkalemic periodic paralysis 55
3.5.1.1 Genetická podstata 56
3.5.1.2 Klinické příznaky 57
3.5.1.3 Diagnostika 58
3.5.1.4 Léčba 59
3.5.2 Maligní hypertermie (MH) – Malignant hyperthermia 60
3.5.2.1 Genetická podstata 61
3.5.2.2 Klinické příznaky 62
3.5.2.3 Diagnostika 63
3.5.2.4 Léčba 64
3.5.3 Polysacharidy střádající myopatie (PSSM) – Polysaccharide Storage Myopathy 64
3.5.3.1 Genetická podstata 65
3.5.3.2 Klinické příznaky 66
3.5.3.3 Diagnostika 67
3.5.3.4 Léčba 68

3.6 Nejvýznamnější genetické choroby s jiným typem dědičnosti 69
3.6.1 Nadmutí vzdušných vaků (GPT) – Guttural pouch tympany 69
3.6.1.1 Genetická podstata 71
3.6.1.2 Klinické příznaky 72
3.6.1.3 Diagnostika 73
3.6.1.4 Léčba 74
3.6.2 Hydrocefalus – Hydrocephalus 75
3.6.2.1 Genetická podstata 78
3.6.2.2 Klinické příznaky 78
3.6.2.3 Diagnostika 79
3.6.2.4 Léčba 80
4 Závěr 81
5 Seznam literatury 82
6 Seznam použitých zkratek a symbolů 100

1 Úvod

Stavba molekul DNA je relativně stálá, přesto však může docházet k nejrůznějším strukturálním změnám v jejich uspořádání. Vlivem intramolekulárních změn v bázích nukleotidů mění nukleotidy své párovací schopnosti, čímž dochází ke změně genetické informace. Tyto intramolekulární změny se označují jako mutace, které jsou z hlediska klinické genetiky zodpovědné za vznik genetických chorob, vývojových vad či nádorového bujení.

U koní jsou v současné době známy desítky dědičných onemocnění. Nalezení jejich genetické podstaty nebylo však nikterak jednoduché. Kromě neznalosti sekvence koňského genomu ztěžovala identifikaci také dlouhá březost a uniparita klisen, opožděný nástup nemoci a proměnlivá klinická manifestace onemocnění. Zásadní zlom nastal v roce 2007, kdy byla stanovena kompletní sekvence genomu u plnokrevné klisny Twilight, což byl krok důležitý k odhalení mutací zodpovědných např. za hereditární regionální dermální asténii nebo polysacharidy střádající myopatie typu 1. Od té doby se vědcům podařilo definovat genetickou podstatu celé řady zdravotních problémů, které se opakovaně vyskytovaly u konkrétních plemen koní. Nadále však pokračují studie zabývající se rozdílností DNA mezi jednotlivými plemeny, a tak je umožněno objevovat nové poznatky o chorobách na ně vázaných. Značný podíl geneticky podmíněných onemocnění je výsledkem selektivního šlechtění, chovu soustředěného na žádoucí vlastnosti a úzkou základnou chovných jedinců.

Geneticky založená onemocnění ve větší míře postihují plemena koní, jejichž tradice chovu má v České republice relativně krátkou historii – např. quarter horse, paint horse, případně plemena, která místní chov výrazně ovlivnila, ale nejsou v našich podmínkách původní – např. arabský plnokrevník.

V posledních letech však obliba a početní stav těchto plemen výrazně roste, což dokládají i následné údaje z Ústřední evidence koní. Ke dni 30. 6. 2008 bylo v ČR 843 quarter horse, 410 paint horse a 311 plnokrevných arabských koní. Ke dni 31. 12. 2016 bylo na území ČR evidováno 2163 quarter horse, 1421 paint horse a 508 plnokrevných arabských koní (Dvořáková, 2017, pers. comm.). S vyšším importem a početním stavem jedinců výše uvedených plemen roste i vyšší pravděpodobnost výskytu dědičných onemocnění na našem území.

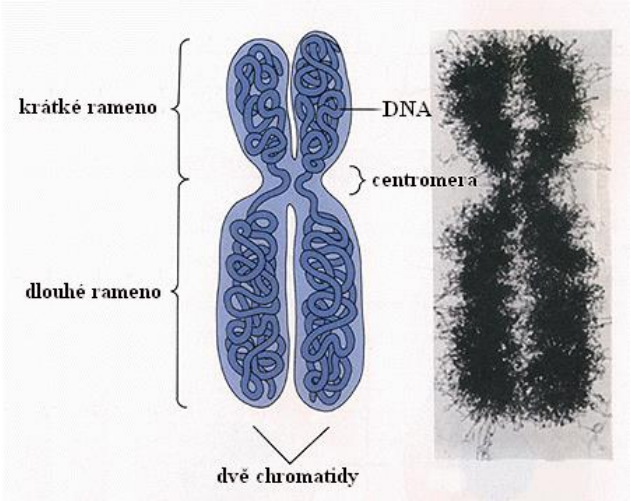
2 Cíl práce

Cílem bakalářské práce je uceleně popsat problematiku významných dominantně a recesivně založených dědičných onemocnění vyskytujících se u koní, především s důrazem na příčiny a mechanismus vzniku, průběh a prognózu jednotlivých chorob a zjištění informací o možnostech snížení výskytu popsaných nemocí v populaci.

3 Přehled literatury

3.1 Karyotyp a genom koně

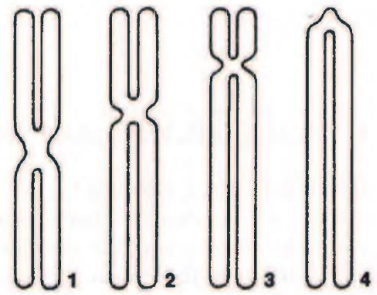
Genetický materiál zvířat je z převážné části soustředěn v buněčném jádře. Zde jsou geny vázány na tyčinkovité struktury zvané chromozomy. V metafázi (druhá fáze mitózy, buněčného dělení) je každý chromozom tvořen dvěma sesterskými chromatidami, tedy dvěma shodnými lineárními dvouřetězcovými molekulami DNA. Chromozomy se navzájem liší svým tvarem, velikostí a umístěním centromery, což je oblast chromozomu, kde se stýkají obě chromatidy (tzv. primární zúžení). Centromera se může nacházet buď uprostřed chromozomu, pak jsou obě ramena stejně dlouhá, nebo může být posunuta blíže k jednomu konci chromozomu, pak je velikost ramen rozdílná. Sestavením všech chromozomů do párů vzniká karyotyp, který je pro jednotlivé živočišné druhy zcela specifický. Karyotyp lze tedy chápat jako soubor všech chromozomů v somatické buňce příslušného biologického druhu (Bowling, 1996; Rosypal a kol., 1998; Millon and Penedo, 2009; Mačák a kol., 2012).



Obr. 1 – Stavba chromozomu
Zdroj: <http://www.downsyndromenipt.info/genetics/?lang=en>)

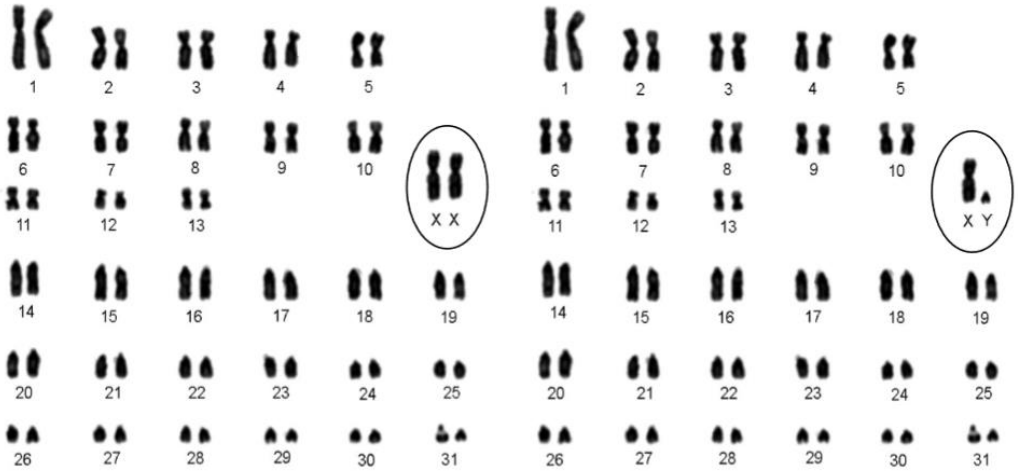
Podle délky jednotlivých ramen chromozomu a umístění centromery lze rozlišit metacentrický, submetacentrický, subtelocentrický a telocentrický (akrocentrický) chromozom. U metacentrického chromozomu jsou obě ramena stejně dlouhá, centromera se nachází ve středu chromozomu. Submetacentrický chromozom má jedno rameno delší než druhé. U subtelocentrického chromozomu lze pozorovat posunutí centromery za ¾ celkové délky chromozomu, což má za následek, že jedno z ramen je výrazně kratší. U telocentrického

chromozomu je centromera umístěna na konci ramene. Z tohoto důvodu má telocentrický chromozom pouze jedno dlouhé rameno (Levan et al., 1964; Rosypal a kol., 1998).



Obr. 2 – Typy chromozomů (1 – metacentrický, 2 – submetacentrický, 3 – subtelocentrický, 4 – telocentrický)
Zdroj: Rosypal a kol., 1998

Karyotyp koně domácího (*Equus caballus*) obsahuje 64 chromozomů (32 párů), z čehož je 31 párových chromozomů (autozomů) a 2 pohlavní chromozomy (gonozomy), které určují pohlaví jedince. Klisny mají na pozici gonozomů dva chromozomy X, hřebci mají jeden X a jeden Y. Ze 32 párů je 13 párů autozomálních metacentrických chromozomů, 18 párů autozomálních akrocentrických a 2 chromozomy gonozomální (submetacentrický gonozom X a akrocentrický gonozom Y u hřebce) (Pycock et al., 2006; Millon and Penedo, 2009).



Obr. 3 – Karyotyp klisny (vlevo) a hřebce (vpravo) (*Equus caballus*) lišící se pouze složením pohlavních chromozomů. Klisny mají dva chromozomy X, hřebci jeden X a jeden Y.
Zdroj: Millon and Penedo (2009)

I přes to, že jsou podrody z čeledi Equidae, kam řadíme také koně domácího, navzájem příbuzné, počet chromozomů se u jednotlivých druhů liší. Například kůň Převalského (*Equus przewalskii*) má 66 (2n) chromozomů, zatímco zebra Hartmannové (*Equus zebra hartmannae*) má pouze 32 (2n) chromozomů (Bowling and Ruvinsky, 2000; Ryder et al., 1978).

Soubor veškeré DNA v buňce konkrétního organismu se označuje jako genom. Doposud bylo sekvenováno (sekvenace – metoda určená ke čtení genetického kódu, kdy se determinuje primární pořadí nukleotidových bází v DNA) přibližně 200 genomů, včetně koňského. Ten byl zmapován v roce 2007 u klisny anglického plnokrevníka jménem Twilight (Schröder et al., 2011; Koolman and Röhm, 2012).

Párů bází	2 428 790 173
Kódující geny	20 449
Pseudogeny	4 400
Transkripty	29 196

Tab. 1 – Údaje o genomu koně uváděné v haploidní sadě chromozomů
Zdroj: Ensembl, 2017

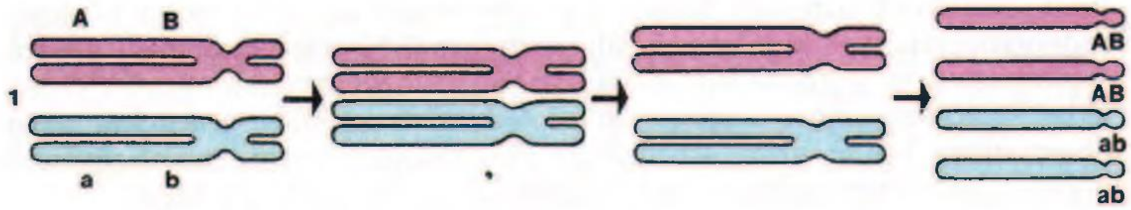
Obr. 4 – Klisna Twilight, u níž byl v roce 2007 zmapován koňský genom
Zdroj: <https://www.broadinstitute.org/news/horse-genome-sequence-and-analysis-published-science>

3.2 Genetická mutace

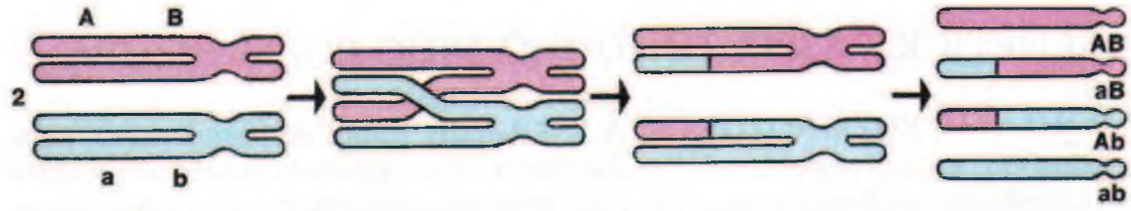
I přes to, že je stavba molekul DNA relativně stálá, může docházet k nejrůznějším strukturálním změnám v jejím uspořádání. Vlivem intramolekulárních změn v bázích nukleotidů mění nukleotidy své párovací schopnosti, čímž dochází ke změně genetické

informace. Tyto intramolekulární změny se označují jako mutace a mohou vzniknout buď spontánně (bez zásahu z vnějšího prostředí) – tzv. spontánní mutace, nebo mohou být vyvolány mutagenními faktory (UV záření, viry, chemické látky apod.) – tzv. indukované mutace (Rosypal a kol., 1998; Štejfa, 2007).

Schopnost živé soustavy mutovat se označuje jako mutabilita. Ta je nezbytným faktorem genetické proměnlivosti. Vedle mutací je proměnlivost zajišťována rekombinací genů, kterou představuje takzvaný crossing – over a volná segregace homologních chromozomů při meiotickém vzniku gamet a při kombinaci rodičovských gamet po oplození. Výsledkem jsou nové kombinace genů, tedy nové genotypy jedinců. Tyto změny se mohou uchovávat a předávat na potomstvo vlivem replikace DNA. I přes to, že se mutace na fenotypu jedince často projevují negativně, za určitých podmínek mohou být zdrojem nových znaků a vlastností pozitivně se uplatňujících v evoluci (např. u koní redukce prstů jako významná adaptace na měnící se bažinaté půdy ve stepi a savany s pevným rovným povrchem) (Rosypal a kol. , 1998)



Obr. 5 – kombinace alel v gametách bez uplatnění crossing – overu
Zdroj: Rosypal a kol., 1998



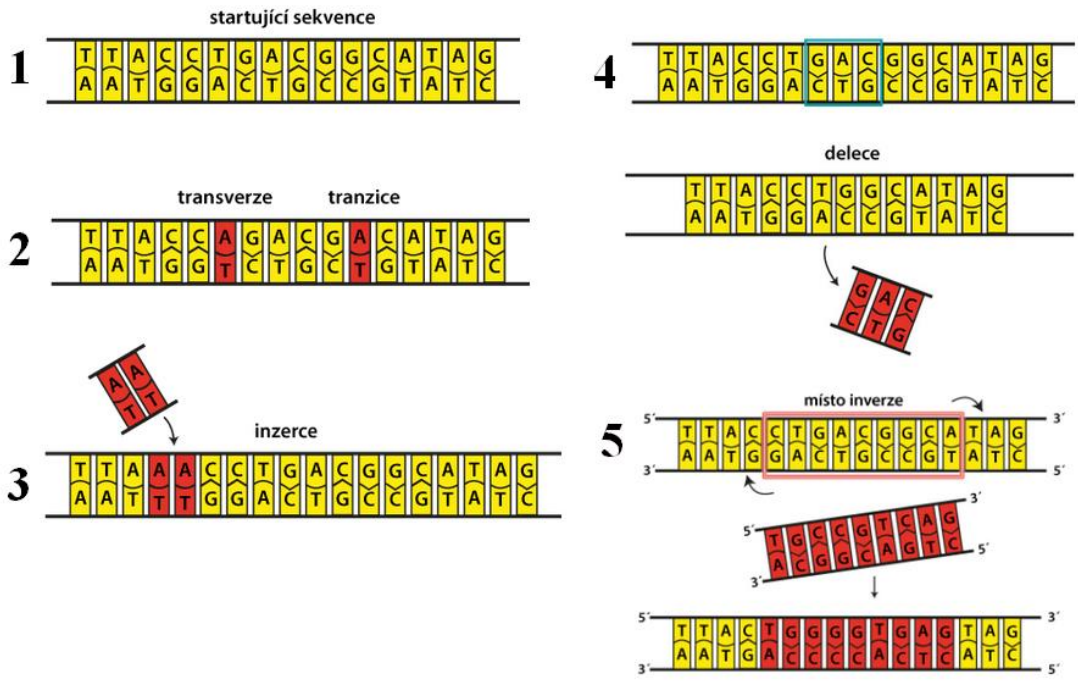
Obr. 6 – kombinace alel v gametách s uplatněním crossing – overu
Zdroj: Rosypal a kol., 1998

3.2.1 Molekulární podstata mutací

Z hlediska důsledků se rozlišují dva typy mutačních změn: mutace posunová a mutace záměnová. U posunové mutace dochází buď k nadbytečnému začlenění páru nukleotidů do molekuly DNA, tzv. adice, nebo častěji ke ztrátě páru nukleotidů z DNA, tzv. delece. Oba případy mají za následek posun čtecího rámce genetické informace. Vznikají tak odchylné

tripletové sestavy kodonů, které vedou k zařazování jiných aminokyselin do polypeptidového řetězce během translace. Mutace záměnová je podmíněna záměnou určitého páru nukleotidů jiným párem nukleotidů. Na rozdíl od posunových mutací dochází ke vzniku odchylné sestavy tripletu pouze v rámci jednoho kodonu, čímž je při translaci postižena pouze jedna aminokyselina. Může však nastat situace, kdy nově vzniklá tripletová sestava odpovídá některému terminačnímu kodonu. Ten může být příčinou předčasného ukončení translace daného polypeptidového řetězce. Naopak může dojít i k takovým změnám nukleotidů, které změní nukleotidové uspořádání tripletu, ale nezmění jeho kódovací smysl (Rosypal a kol., 1998).

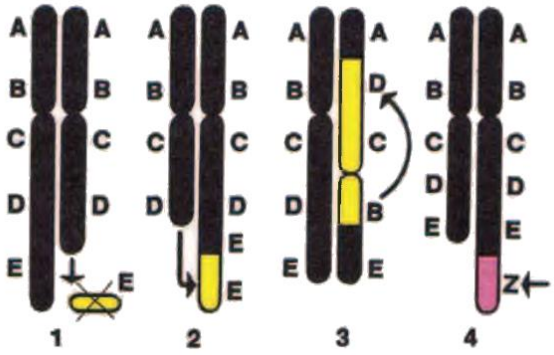
Dle Stožického a kol. (2016) je biomechanickou podstatou mutace nejčastěji záměna (substituce) nukleotidů nebo delece, inverze či inzerce delších úseků DNA.



Obr. 7 – Typy mutací (1 – původní sekvence, 2 – substituce neboli záměna, transverze je substituce purinu za pyrimidin nebo pyrimidinu za purin a tranzice je substituce purinu za purin nebo pyrimidinu za pyrimidin, 3 – inzerce neboli vložení jednoho či více nukleotidů do řetězce DNA, 4 – delece neboli ztráta jednoho nebo více nukleotidů z řetězce DNA, 5 – inverze neboli obrácení pořadí nukleotidů)
Zdroj: <http://web2.mendelu.cz/af_291_projekty2/vseo/print.php?page=1484&typ=html>

V rámci bodových mutací, kdy dochází k nahrazení jednoho nukleotidu jiným nukleotidem, rozlišujeme typ ‚missense', měnící kódující triplet, čímž dochází k zařazení odlišné aminokyseliny, typ ‚nonsense', při kterém vzniká translační stop kodon uvnitř genu, typ ‚frame-shift' vedoucí k posunu čtecího rámce transkripce a typ ‚silent' neboli tichá mutace kódující stejnou aminokyselinu (Kuchynka a kol., 2007; Stožický a kol., 2016).

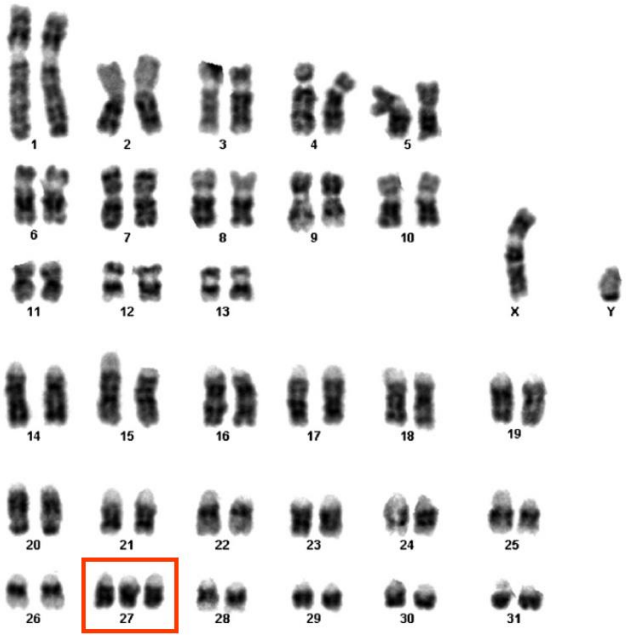
Dle rozsahu změny dědičného kódu se rozeznávají mutace genové, chromozomové, genomové a tzv. polyploidie. Změny v genetické informaci odpovídající jednomu genu se označují jako genové mutace. Z výše uvedených typů je jejich fenotypový důsledek relativně nejmenší. Postihují strukturu DNA bez současného narušení stavby chromozomu. Chromozomové mutace vedou ke zlomům a přestavbám struktury chromozomů. Tento typ mutace lze díky změnám ve vnější stavbě chromozomů pozorovat pod mikroskopem. Rozsah fenotypových změn je podstatně větší než u genových mutací (Rosypal a kol., 1998; Stožický a kol., 2016).



Obr. 8 – Typy chromozomových mutací (1 – ztráta části chromozomu, tzv. delece; 2 – zdvojení totožné části chromozomu, tzv. duplikace; 3 – převrácení části chromozomu, tzv. inverze; 4 – přemístění části chromozomu na jiný chromozom, tzv. translokace)
Zdroj: Rosypal a kol., 1998

Genomové mutace představují změnu v počtu chromozomů. Ztráta nebo nadbytečná přítomnost jednotlivých chromozomů, například v důsledku abnormálního oddělení chromatid, se označuje jako aneuploidie. Nejčastěji dochází buď ke ztrátě jednoho chromozomu, kdy je v jádře přítomen pouze jeden ze dvou chromozomů (tzv. monosomie), nebo naopak k nadbytečné přítomnosti chromozomu, kdy je v jádře přítomna trojice homologních chromozomů (tzv. trisomie). K těmto stavům dochází nejčastěji v průběhu gametogeneze, mitózy v časném embryonálním vývoji či během meiózy I nebo II. U koní byla popsána

trisomie u šesti chromozomů (ECA 23, 26, 27, 28, 30, a 31). Tak jako u jiných druhů se i u koní trisomie týkají malých akrocentrických chromozomů (Rosypal a kol., 1998; Brito et al., 2008).



Obr. 9 –Trisomie chromozomu 27 u devatenácti měsíčního amerického klusáka. Trisomie u koní jsou často spojeny s muskuloskeletárními poruchami včetně obličejové asymetrie, flexních a angulárních deformit a polydaktylie.
Zdroj: Brito et al., 2008

Změna v počtu celých chromozomových sad se označuje jako polyploidie. Hojně je rozšířena především u rostlin, kde představuje jeden z významných mechanismů evoluce. U vyšších obratlovců je polyploidie v buňkách zárodečné linie letální (Rosypal a kol., 1998).

Z hlediska patogeneze nemocí je důležité rozeznávat mutace zárodečné a mutace v somatických buňkách. Zárodečné mutace jsou součástí vrozené genetické predispozice a přenášejí se na potomstvo. Mutace v somatických buňkách vznikají především v průběhu života a obvykle se nepřenáší na potomstvo. Jsou také většinou tkáňově nebo buněčně specifické (Štejfa, 2007).

3.3 Dědičnost

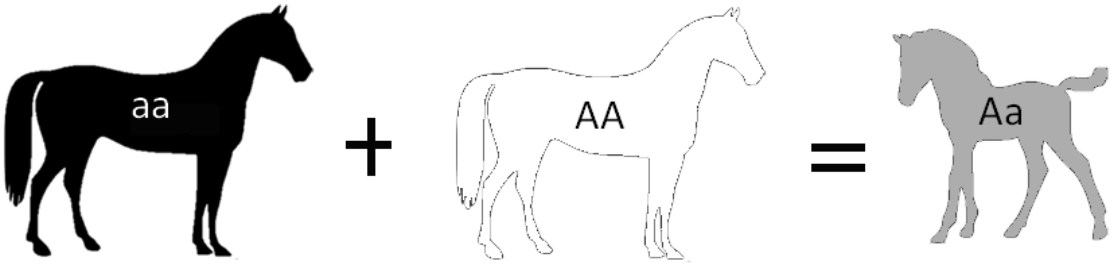
Dědičností se dle Rosypala a kol. (1998) rozumí schopnost organismů uchovávat a předávat svým potomkům soubor informací (genů) o nejrůznějších fyziologických, morfologických a psychických vlastnostech.

Funkčními jednotkami dědičnosti jsou geny. Gen je úsek DNA se specifickou funkcí, který při dělení buněk vytváří svoje vlastní přesné kopie, jež jsou přenášeny do dalších generací. V molekulární genetice se rozlišuje gen jednoduchý a složený. Jednoduchý gen je tvořen pouze exony představujících souvislé úseky DNA, kdežto složený gen je tvořen exony a introny. Exony jsou funkční úseky, které jsou během transkripce přepisovány do mRNA, což je jednovláknová nukleová kyselina (RNA), jenž vzniká během transkripce DNA a určuje pořadí aminokyselin v polypeptidovém řetězci. Exony dále podléhají translaci při proteosyntéze, čímž dochází k syntéze aminokyselin proteinů. Úseky, jejichž funkce nebyla doposud objasněna, a které nepodléhají translaci, se označují jako introny (Rosypal a kol., 1998; Reece, 2011).

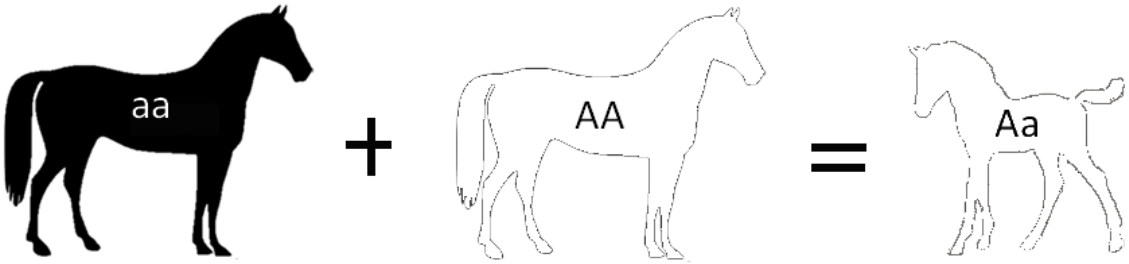
Rosypal a kol. (1998) uvádí, že soubor všech genů, které organismu slouží k zajištění biochemických, fyziologických a morfologických znaků a vlastností, se označuje jako genotyp. Činností genotypu vzniká fenotyp, což je soubor všech zřejmých znaků a vlastností. Na konkrétním projevu fenotypu se téměř vždy ve větší či menší míře podílejí podmínky prostředí, v němž daný organismus žije. Z tohoto důvodu mohou mít jedinci téhož genotypu rozdílný projev ve fenotypu. Ten je dále podmíněn uplatněním rozdílných forem konkrétních genů, tzv. alel, přičemž každý gen může existovat nejméně ve dvou formách. Je – li alel více, jedná se o genetický polymorfismus. Alely stejného genu jsou uloženy na totožných místech homologních chromozomů. Diploidní buňky získávají po jedné z alel od každého z rodičů.

Párové založení dědičných vlastností, kdy jsou dědičné vlastnosti u diploidních organismů řízeny párovými dvojicemi genů, umožňuje vznik kombinací rozdílných alel jednoho genu. Jestliže je uspořádání konkrétního alelového páru tvořeno párem funkčně shodných alel, pak se takové uspořádání označuje jako homozygotní, v opačném případě jako heterozygotní. Mezi alelami stejného genu existují různé mezialelické vztahy, které určují výsledný projev genu / vlohy. Základními typy mezialelických vztahů je úplná dominance a recesivita, neúplná dominance a recesivita a kodominance. Při úplné dominanci a recesivitě funkce jedna z alel převládá (dominuje), a překrývá tak ve fenotypu projev druhé alely. Dominantní alelou je tedy ta, která se plně projeví i v heterozygotní kombinaci. Při neúplné dominanci a recesivitě jsou heterozygotní organismy svým fenotypem víceméně intermediární, neboť jsou odlišné jak od homozygotně dominantních, tak od homozygotně recesívních jedinců. Při kodominanci není žádná z rozdílných alel v heterozygotním genotypu dominantní, tudíž se na výsledném projevu fenotypu spolupodílí obě alely (Rosypal a kol., 1998; Kalina a kol., 2015).

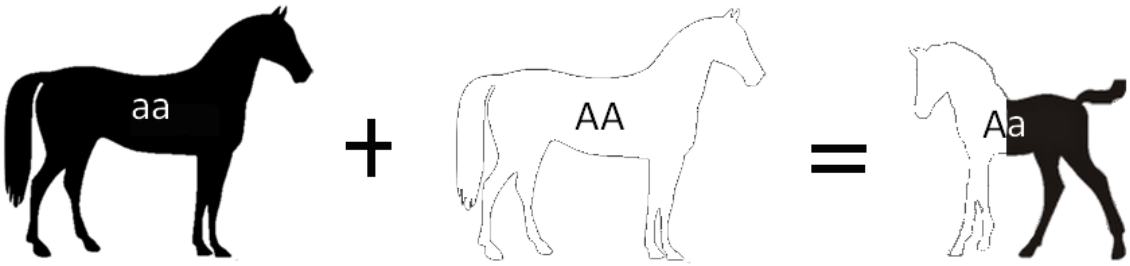
Vztah dominance a recesivity je v genetické symbolice patřičně odlišen. Pro označení dominantních alel se používají velká písmena abecedy (např. A), zatímco pro označení recesívních alel se používají malá písmena abecedy (např. a) (Rosypal a kol., 1998).



Obr. 10 – Pouze modelový příklad neúplné dominance a recesivity
Zdroj: dle předlohy Lund, 2007



Obr. 11 – Pouze modelový příklad úplné dominance a recesivity
Zdroj: dle předlohy Lund, 2007



Obr. 12 – Pouze modelový příklad kodominance
Zdroj: dle předlohy Lund, 2007

3.3.1 Typy dědičností u geneticky podmíněných onemocnění

3.3.1.1 Monogenní (mendelovská) dědičnost

Monogenní dědičnost je dědičnost podmíněná jedním genem (1 gen kóduje 1 znak). Jedná se o typ dědičnosti, kterými jsou určovány znaky kvalitativní (Stožický a kol., 2016).

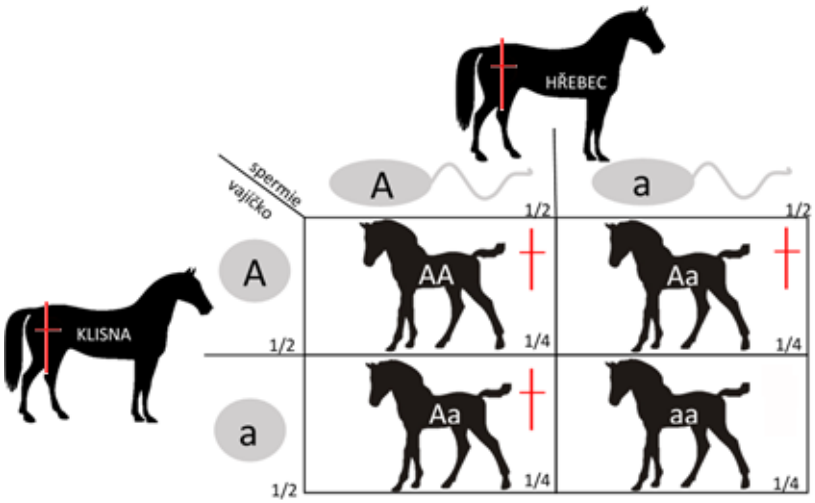
3.3.1.1.1 Autozomální typy dědičnosti

U autozomálních typů dědičnosti je kauzální gen lokalizován na nepohlavních chromozomech (autozomech) (Maříková a Seemanová, 2013).

3.3.1.1.1.1 Autozomálně dominantní typ dědičnosti

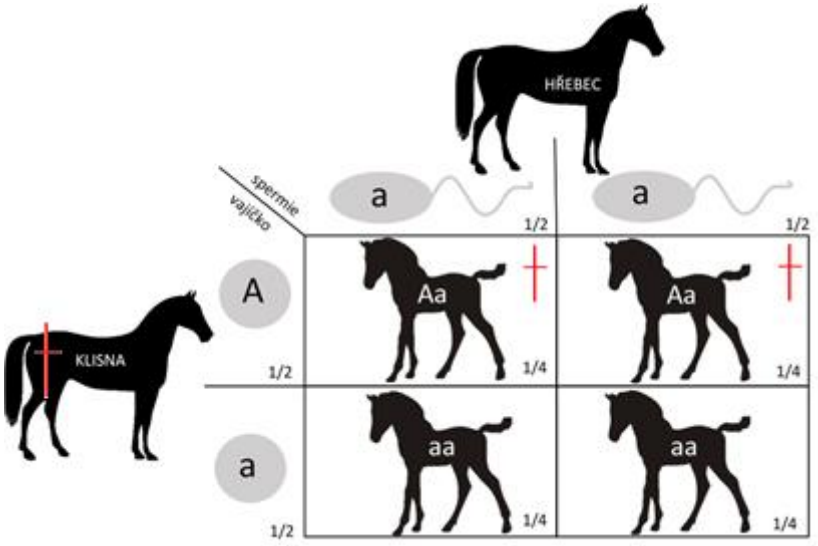
Přenos sledovaného znaku je podmíněn dominantní alelou (A), přičemž přítomnost jediné dominantní alely postačuje k vyvolání příslušného fenotypu (postižen je dominantní homozygot i heterozygot). Lze rozlišovat autozomálně dominantní dědičnost úplnou a neúplnou. V případě úplné dominance nelze fenotypově odlišit dominantního homozygota (AA) od heterozygota (Aa). Při neúplné dominanci je fenotyp dominantních homozygotů závažnější (Maříková a Seemanová, 2013; Klíma a kol., 2016; Stožický a kol., 2016).

Autozomálně dominantně dědičné choroby vznikají ve většině případů v důsledku mutací genů kódujících strukturní proteiny. Nejčastěji se jedná o závažné choroby s pozdějším začátkem manifestace, které lze vysledovat po více generací. Samci i samice mají stejnou pravděpodobnost postižení (Maříková a Seemanová, 2013; Stožický a kol., 2016).



Obr. 13 – Schéma křížení dvou postižených heterozygotů (Aa) u autozomálně dominantního typu dědičnosti; pravděpodobnost narození zdravého potomka (aa) je pouhých 25 %, u zbylých 75 % (2 x Aa, AA) se onemocnění projeví. Křížkem jsou označení postižení jedinci (dominantní homozygoti a heterozygoti).

Zdroj: dle předlohy Lund, 2007

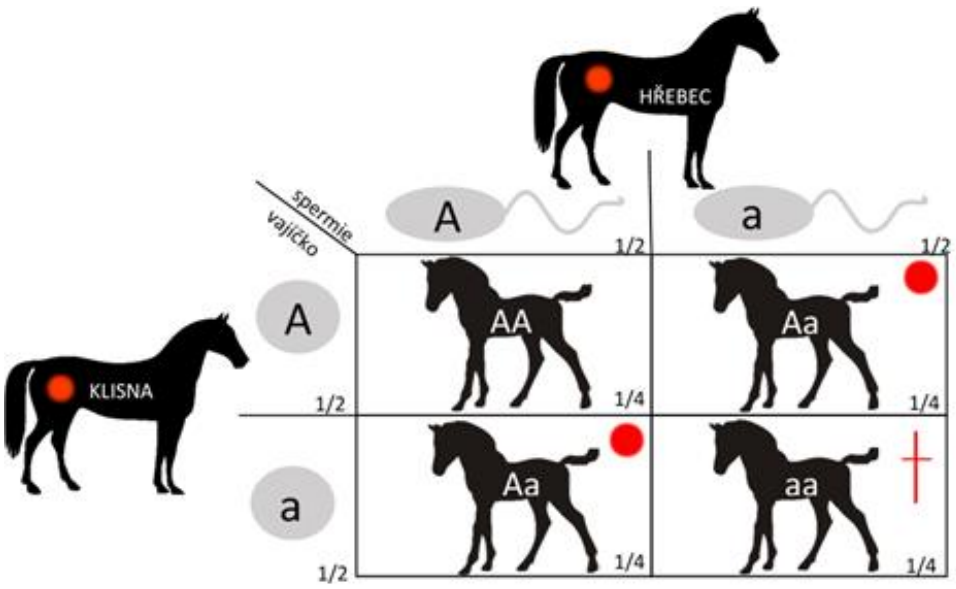


Obr. 14 – Schéma křížení heterozygota (Aa) a zdravého jedince (aa) u autozomálně dominantního typu dědičnosti; pravděpodobnost narození zdravého potomka (aa) je 50 %, pravděpodobnost narození postiženého jedince je také 50 %. V tomto případě však budou všichni postižení jedinci heterozygoti, tudíž v případě neúplné dominance bude projev fenotypu méně závažný, než by byl fenotypový projev u dominantních homozygotů. Křížkem jsou označení postižení jedinci (heterozygoti).

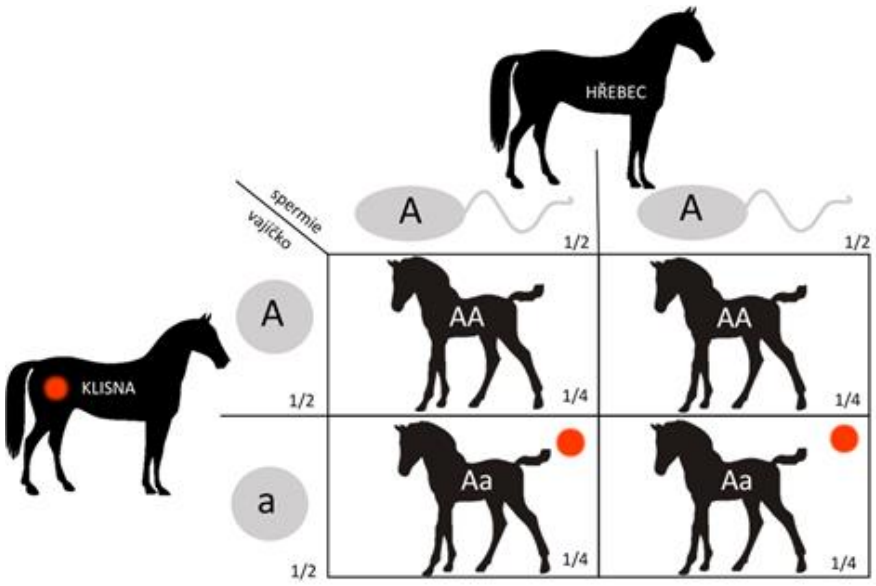
Zdroj: dle předlohy Lund, 2007

3.3.1.1.1.2 Autozomálně recesivní typ dědičnosti

Autozomálně recesivní typ dědičnosti se klinicky projevuje pouze v recesivně homozygotním stavu (aa), kdy je zmutovaná alela přítomna na každém z homologních nepohlavních chromozomů. Stejně jako v případě autozomálně dominantního typu dědičnosti bývají postižena obě pohlaví. Nejvíce postižených jedinců vzniká spojením dvou heterozygotů, kteří jsou skrytými přenašeči onemocnění. Autozomálně recesivně dědičné choroby vznikají ve většině případů v důsledku mutací genů kódujících funkční proteiny (enzymy) (Tesař, Viklický a kol., 2015; Klíma a kol., 2016; Stožický a kol., 2016).



Obr. 15 – Schéma křížení dvou heterozygotů (Aa) u autozomálně recesivního typu dědičnosti; z fenotypového hlediska je pravděpodobnost narození zdravých jedinců 75 % a postižených jedinců 25 %. Z genotypového hlediska je 25 % pravděpodobnost narození zdravých jedinců (AA), 25 % pravděpodobnost narození postižených jedinců (aa) a 50 % pravděpodobnost narození přenašečů (Aa). Křížkem jsou označení postižení jedinci (recesivní homozygoti), kolečkem přenašeči mutované alely (heterozygoti).
Zdroj: dle předlohy Lund, 2007



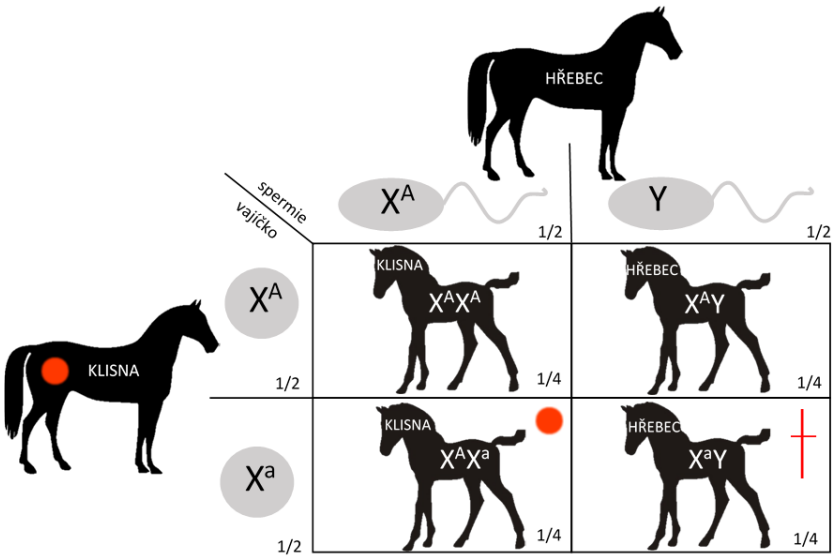
Obr. 16 – Schéma křížení heterozygota (Aa) a zdravého jedince (AA) u autozomálně recesivního typu dědičnosti; z fenotypového hlediska je pravděpodobnost narození zdravých jedinců 100 %. Z genotypového hlediska je 50 % pravděpodobnost narození zdravých jedinců (AA) a 50 % pravděpodobnost narození přenašečů (Aa). Kolečkem jsou označení přenašeči mutované alely (heterozygoti).
Zdroj: dle předlohy Lund, 2007

3.3.1.1.2 Gonozomální typ dědičnosti

Gonozomální dědičnost se týká genů nacházejících se na pohlavních chromozomech (X nebo Y) a jedná se o tzv. pohlavně vázanou dědičnost. Vzhledem k tomu, že je chromozom X výrazně větší než chromozom Y, je většina pohlavně vázaných chorob spjata s vazbou na chromozom X (Klíma a kol., 2016).

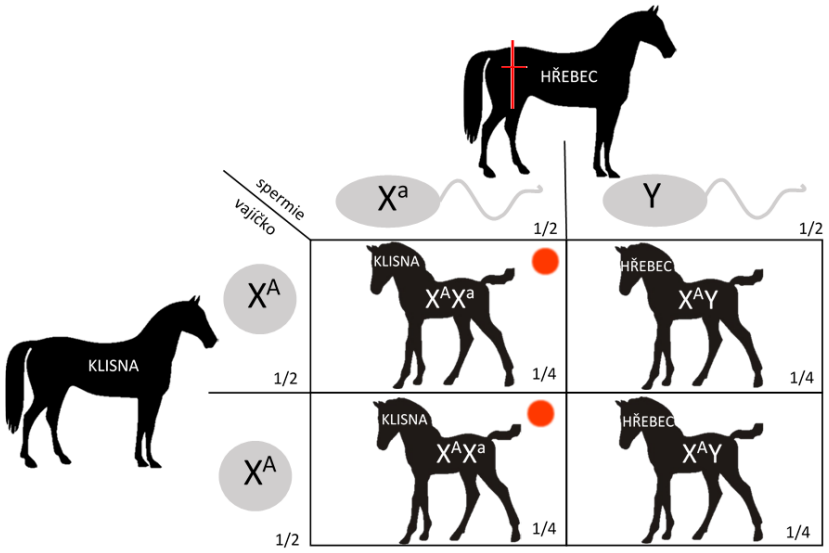
3.3.1.1.2.1 Dědičnost s vazbou na pohlavní chromozom X (X – vázaná dědičnost)

X – vázaná dědičnost má obvykle charakter recesivního přenosu (tzv. gonozomálně recesivní dědičnost). V takovém případě je incidence choroby mnohem vyšší u samců než u samic, a to z důvodu, že samec je hemizygot, což znamená, že má pouze jeden chromozom X a jeden chromozom Y. Neexistuje zde druhá alela, která by vykompenzovala mutaci první alely jako tomu je v případě samic. Ty bývají přenašečkami a onemocnění se u nich projevuje velmi vzácně (recesivní homozygot). Znak se nikdy nepřenáší z otce na syna (Tesař, Viklický a kol., 2015; Stožický a kol., 2016).



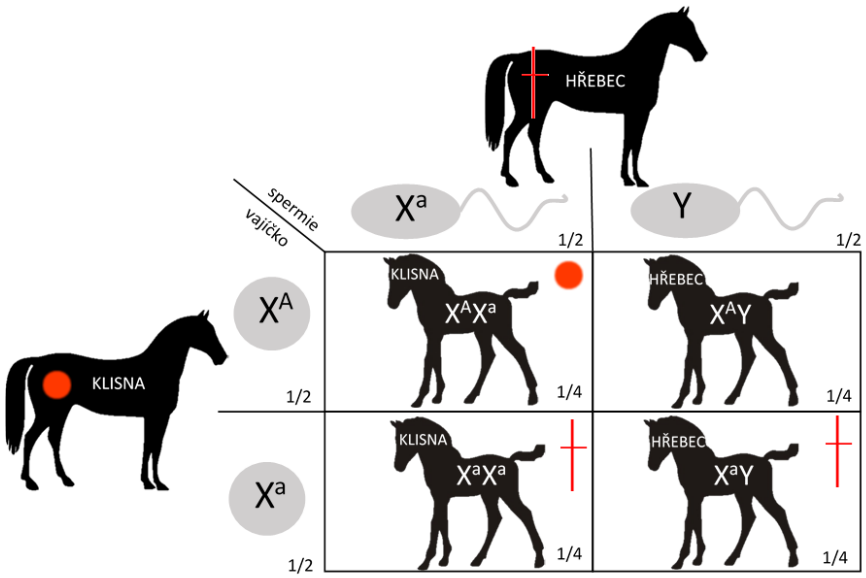
Obr. 17 – Schéma křížení klisny přenašečky (X^AX^a) a zdravého hřebce (X^AY) u gonozomálně recesivního typu X – vázané dědičnosti; v tomto případě je pravděpodobnost 25 % narození zdravé klisny, 25 % narození klisny přenašečky, 25 % narození zdravého hřebce a 25 % narození postiženého hřebce. Křížkem jsou označení postižení jedinci, kolečkem přenašeči mutované alely.

Zdroj: dle předlohy Lund, 2007



Obr. 18 – Schéma křížení zdravé klisny (X^AX^A) a postiženého hřebce (X^aY) u gonozomálně recesivního typu X – vázané dědičnosti; v tomto případě je 50 % pravděpodobnost narození klisen přenašeček a 50 % pravděpodobnost narození zdravých hřebců. Kolečkem jsou označeni přenašeči mutované alely.

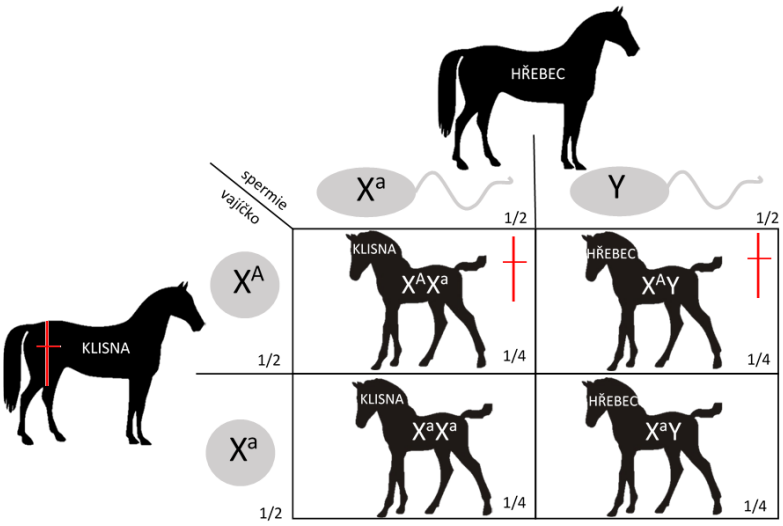
Zdroj: dle předlohy Lund, 2007)



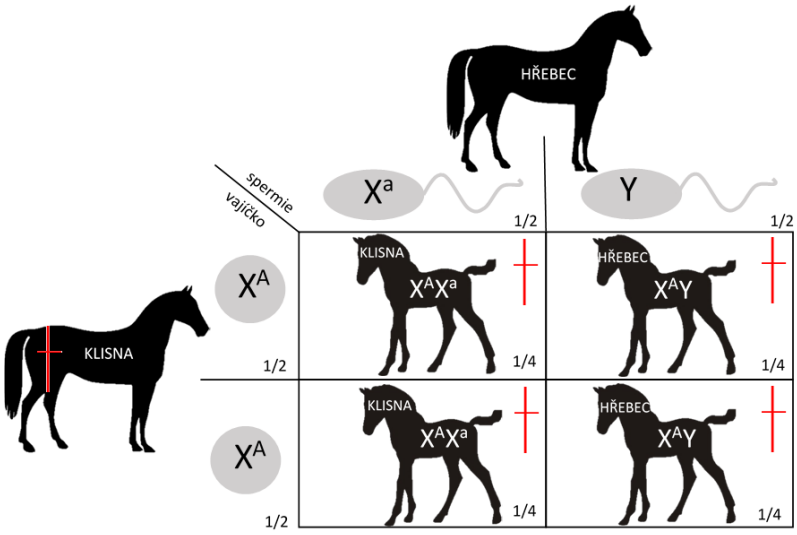
Obr. 19 – Schéma křížení klisny přenašečky (X^AX^a) a postiženého hřebce (X^aY) u gonozomálně recesivního typu X – vázané dědičnosti; v tomto případě je 25 % pravděpodobnost narození klisny přenašečky, 25 % pravděpodobnost narození postižené klisny, 25 % pravděpodobnost narození zdravého hřebce a 25 % pravděpodobnost narození postiženého hřebce. Křížkem jsou označení postižení jedinci, kolečkem přenašeči mutované alely.

Zdroj: dle předlohy Lund, 2007

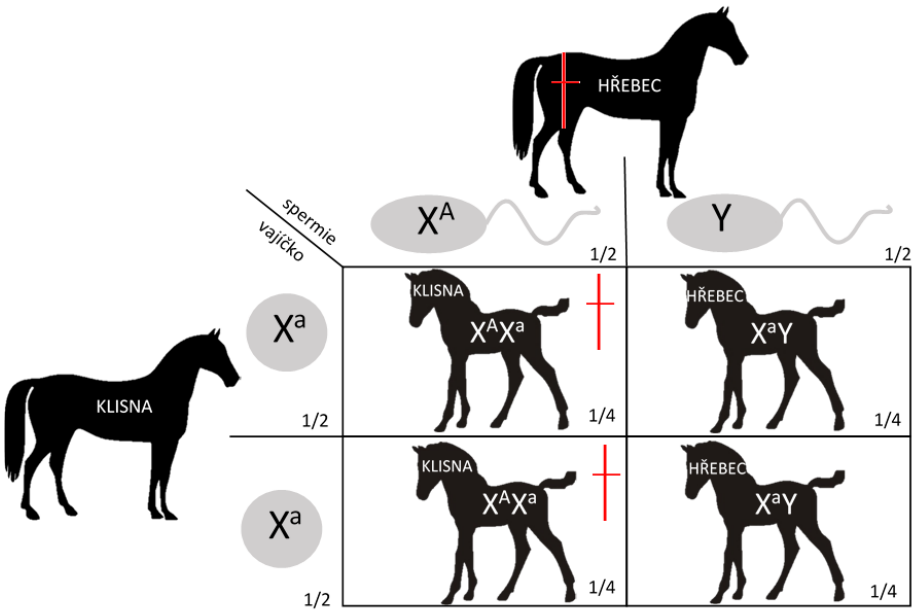
Vzácným typem dědičnosti je gonozomálně dominantní dědičnost. Incidence choroby je vyšší u samic, neboť k rozvoji patologického fenotypu stačí jediná mutovaná alela. Samci jsou postiženi méně často, ale závažněji (opět zde neexistuje kompenzace v podobě druhé alely). Pokud je samice homozygotní, přenáší znak na všechny potomky (Stožický a kol., 2016).



Obr. 20 – Schéma křížení postižené heterozygotní klisny (X^AX^a) a zdravého hřebce (X^aY) u gonozomálně dominantního typu X – vázané dědičnosti; v tomto případě je 25 % pravděpodobnost narození heterozygotní postižené klisny, 25 % pravděpodobnost narození zdravé klisny, 25 % pravděpodobnost narození zdravého hřebce a 25 % pravděpodobnost narození postiženého hřebce. Křížkem jsou označení postižení jedinci.
Zdroj: dle předlohy Lund, 2007



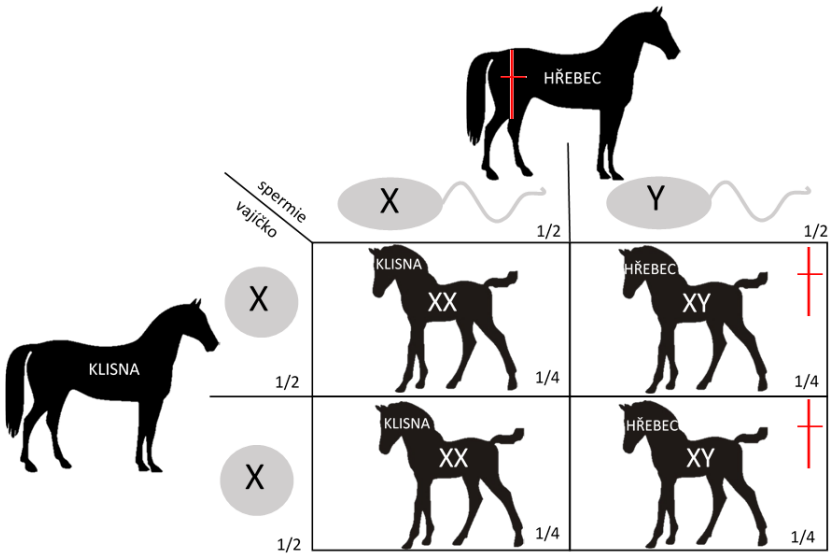
Obr. 21 – Schéma křížení postižené homozygotní klisny (X^AX^A) a zdravého hřebce (X^aY) u gonozomálně dominantního typu X – vázané dědičnosti; v tomto případě se znak přenáší na všechny potomky. Křížkem jsou označení postižení jedinci.
Zdroj: dle předlohy Lund, 2007



Obr. 22 – Schéma křížení zdravé klisny (X^aX^a) a postiženého hřebce (X^aY) u gonozomálně dominantního typu X – vázané dědičnosti; v tomto případě budou všechny klisny postižené (heterozygtní) a všichni hřebci zdraví. Křížkem jsou označení postižení jedinci
Zdroj: dle předlohy Lund, 2007

3.3.1.1.2.2 Dědičnost s vazbou na pohlavní chromozom Y (Y – vázaná dědičnost, holandrická dědičnost)

Y-vázaná dědičnost je specifický typ dědičnosti vázaný na pohlavní chromozom Y. Jelikož se na chromozomu Y nachází velmi malý počet genů, je u savčích druhů tento typ dědičnosti velice vzácný. Kromě toho většina genů lokalizovaných na chromozomu Y ovlivňuje samčí plodnost. Mutace v těchto genech tak často činí zvíře sterilním, což zabraňuje přenosu defektního genu na další generace. V případě, že není plodnost samce negativně ovlivněna, přenos je možný pouze z otce na syna (muž – muž) (Smith, 2009; Stožický a kol., 2016).



Obr. 23 – Schéma křížení zdravé klisny (XX) a postiženého hřebce (XY) u Y – vázaného typu dědičnosti; v tomto případě budou všechny klisny zdravé a všichni hřebci postižení. Křížkem jsou označení postižení jedinci.
Zdroj: dle předlohy Lund, 2007

3.3.1.2 Polygenní dědičnost

Polygenní neboli multifaktoriální dědičnost se uplatňuje u znaků, které jsou determinovány dvěma a více geny. Fenotyp polygenního znaku je výsledkem interakce genetických faktorů s vlivy vnějšího prostředí. Tento typ dědičnosti určuje znaky kvantitativní např. IQ, somatotypové znaky. Každý ze zúčastněných genů ovlivňuje daný znak ve směru + nebo -, proto je konečným vyjádřením kvantitativní rozložení znaků v proporcích Gaussovy křivky. Polygenní dědičnost se týká i některých vrozených vývojových, neurologických a psychiatrických poruch (Tesař, Viklický a kol., 2015; Klíma a kol., 2016; Stožický a kol., 2016).

3.3.1.3 Chromozomálně podmíněné choroby

Chromozomální vady jsou poruchy v počtu či konfiguraci chromozomů, kdy patologický proces postihuje buď všechny buňky nebo jenom některé (tzv. chromozomální mozaika). Rozlišují se aberace numerické a strukturální. Numerické chromozomální aberace se označují jako aneuploidie a zahrnují všechny abnormality vedoucí ke změně počtu chromozomů v buňce příslušného organismu. Nejčastěji vznikají v důsledku chybného rozestupu dvou homologních chromozomů během mitózy nebo meiózy (tzv. nondisjunkce chromozomů). Nejčastějšími typy numerických aberací jsou monozomie, kdy chybí druhý

chromozom do páru, a trisomie, kdy naopak v páru chromozomů jeden chromozom přebývá. Pokud nastane nondisjunkce po fertilizaci, pak má jedinec kromě buněk se standardním počtem chromozomů také několik buněčných linií aneuploidních (Hájek a kol., 2014; Klíma a kol., 2016; Stožický a kol., 2016).

Strukturální aberace mají za následek změnu velikosti či struktury konkrétních chromozomů. Tyto změny lze detekovat optickým mikroskopem. Nejběžnějším typem strukturních změn je delece neboli zlom a následná ztráta části chromozomu. Dalšími typy je např. duplikace (vložení nadbytečné kopie části chromozomu), inverze (otočení části chromozomu mezi dvěma zlomy) či reciproká translokace (výměna části krátkých nebo dlouhých ramének mezi dvěma nebo více chromozomy) (Hájek a kol., 2014; Klíma a kol., 2016; Stožický a kol., 2016).

Pokud dojde ke změně v počtu celých chromozomových sad, pak je tento stav označován jako polyploidie. Polyploidizace způsobuje dramatickou změnu struktury genomu a organizaci buněk. Výsledkem jsou změny v procesech buněčného cyklu (například mitózy, meiózy), buněčné fyziologie (např. metabolismus, růst), regulace genové exprese a stability genomu. Tento stav může nastat buď autopolyploidií neboli znásobením chromozomových sad v rámci jednoho druhu nebo alopolyploidií čili znásobením počtu chromozomových sad pocházejících od dvou různých druhů (Wertheim et al., 2013). Rosypal a kol. (1998) uvádí, že u vyšších obratlovců je polyploidie v buňkách zárodečné linie letální.

3.3.1.4 Mitochondriální dědičnost

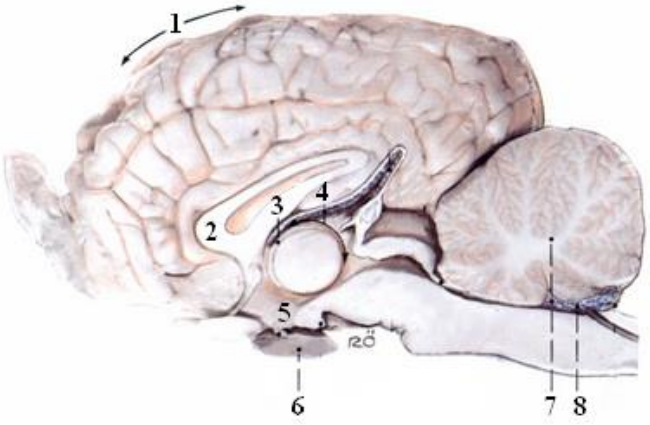
Mitochondrie jsou semiautonomní organely nacházející se ve velkém počtu prakticky ve všech eukaryotních buňkách (obvykle 2000 mitochondrií na jednu buňku). Zajišťují řadu metabolických dějů včetně produkce energie. Základní strukturu mitochondrií tvoří dvě lipidoproteinové membrány. Vnitřní prostor je vyplněn mitochondriální matrix, která kromě řady enzymů, ribozomů, kapének lipidů a glykogenových granulí obsahuje také mitochondriální DNA, jejíž genetická informace se odlišuje od informace jaderné DNA. Geny mitochondriální DNA kódují především enzymy Krebsova cyklu a enzymy katalyzující procesy buněčného dýchání. Mitochondriální DNA je děděna pouze od matky a její dědičnost se neřídí Mendelovými zákony (Kittnar a kol., 2011; Koolman and Röhm, 2012; Otová a Mihalová, 2012).

3.4 Nejvýznamnější genetické choroby s autozomálně recesivní dědičností

3.4.1 Cerebrální abiotrofie (CA) – Cerebellar abiotrophy

Cerebrální abiotrofie je neurologické onemocnění charakterizované předčasnou postnatální degenerací Purkyňových buněk. Obecně lze abiotrofii zařadit do skupiny onemocnění, u kterých dochází ke spontánní degeneraci neuronů v důsledku vnitřních strukturálních abnormalit měnících metabolickou aktivitu buněk. I přes to, že toto onemocnění postihuje především chov arabského plnokrevníka, bylo popsáno i u plemen, která byla arabským plnokrevníkem výrazně ovlivněna. Klinické příznaky se projevily například u dánského sportovního ponyho, gottlandského ponyho, či koně oldenburského. Kromě koní byla abiotrofie mozečku diagnostikována také u skotu, kuřat, koček, ovcí a mnohých plemen psů. Je však vysoce pravděpodobné, že etiologie je u těchto druhů odlišná (Brault et al., 2011; Brault and Penedo, 2011; Foley et al., 2011; Johnson, 2011; Cavalleri et al., 2013).

Najbrt a kol. (1982) uvádí, že cerebellum neboli mozeček „je nepárový kulovitý útvar kryjící kaudální část dorsální plochy mozkového kmene“.



Obr. 24 – Základní anatomické struktury mozku a umístění mozečku (1 – mozek, 2 – kalózní těleso, 3 – thalamus, 4 – třetí komora a její choroidní plexus, 5 – hypothalamus, 6 – hypofýza, 7 – mozeček, 8 – čtvrtá komora a její choroidní plexus)
Zdroj: Budras et al., 2003

Na počátku dvacátého století byli vědci přesvědčeni, že mozeček je zapojen pouze do řízení motorických funkcí a je zodpovědný za diadochokinezi (schopnost vykonávat střídavě rychlé protichůdné pohyby), koordinaci pohybů a regulaci svalového tonu. Během posledních tří desetiletí však klinické studie poskytly důkazy o tom, že mozeček může obsahovat neurony

vykazující krátkodobou či dlouhodobou plasticitu, které kódují behaviorální, kognitivní, emotivní funkce a proces motorického učení. Pozitronovou emisní tomografií (PET) bylo zjištěno, že během jazykových úkonů dochází k současné aktivaci jazykových oblastí a pravé hemisféry mozečku (Katz and Steinmetz, 2002; Králíček, 2002; De Smet et al., 2013).

V roce 1837 objevil český anatom a fyziolog Jan Evanglista Purkyně velké neurony s hojně se větvícími dendrity, které jsou unikátní v tom, že jako jediné buňky v mozečkové kůře zpracovávají a předávají informace o elektrochemické signalizaci. Buněčná těla Purkyňových buněk, jak byly na počest českého vědce pojmenovány, vytváří na mozečku jednu z jeho tří vrstev, tzv. stratum gangliosum (Holmes, 1993; Goodwin – Campiglio, 2009).

Toto onemocnění bylo poprvé popsáno v roce 1966 u 5,5 měsíčního hřebečka arabského plnokrevníka, který vykazoval ataxii (porucha hybnosti a koordinace pohybů), plachost a třes hlavou. Lékaři předpokládali, že se jedná o hypoplazii mozečku, tedy že se během embryonálního vývoje řádně nevyvinuly Purkyňovy buňky (Johnson, 2011).

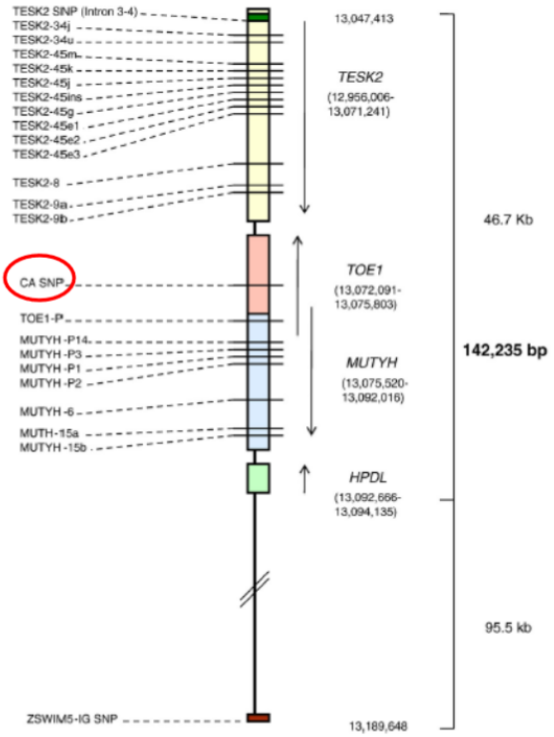
Roku 1967 bylo na základě 21 případů hlášených z Kalifornie, Marylandu, Michiganu, Minnesoty a Velké Británie poukázáno na možnou genetickou příčinu onemocnění. V letech 1968 – 1972 bylo ve Velké Británii hlášeno celkem 9 případů postnatální degenerace. Postižení jedinci vykazovali podobné klinické příznaky a přesto, že strukturální změny na mikroskopické úrovni byly velice dobře popsány, základní metabolické poruchy a degenerativní mechanismy zůstávaly neznámé. V roce 1985 bylo pomocí testovacího stáda arabských koní zjištěno, že toto onemocnění nevykazuje dědičnost vázanou na pohlaví. Potvrzena byla autozomálně recesivní dědičnost. Koncem devadesátých let byla cerebrální abiotrofie definitivně oddělena od cerebrální hypoplazie, která na rozdíl od abiotrofie mozečku nastává již během embryonálního vývoje (Goodwin – Campiglio, 2009; Minnich, 2011).

Ačkoli byla primární degenerace Purkyňových buněk přičítána excitotoxické degeneraci, což je patologický jev způsobený nadměrnou stimulací glutamátových receptorů, mechanismus, který vede ke smrti neuronů, nebyl zcela objasněn. V roce 2006 bylo použitím degenerovaných Purkyňových buněk u myší a klasickým modelem dědičnosti cerebrální abiotrofie prokázáno, že Purkyňovy buňky podléhají apoptóze prostřednictvím aktivace kaspázy 3 a následné fragmentace jejich DNA. Apoptotické buňky vykazují řadu strukturálních změn, mezi které patří blebbing (tvorba nepravidelných záhybů) plazmatické membrány, kondenzace cytoplazmy a jádra, buněčná fragmentace a endonukleolytické štěpení chromatinu,

které může být detekováno metodou TUNEL (z anglického Terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling) (Blanco et al., 2006).

3.4.1.1 Genetická podstata

Vědci z Veterinární genetické laboratoře Kalifornské univerzity identifikovali oblast chromozomu ECA2 jako pravděpodobné místo, kde se vyskytuje zmutovaný gen způsobující abiotrofii mozečku. Haplotypovou analýzou byla zjištěna oblast genomu obsahující kauzální mutaci, která může být původcem tohoto onemocnění u všech postižených hříbat, a zúžila oblast chromozomu ECA2 obsahující změnu genetické informace na 142 kb. Kompletní sekvenování intronů, intergenových prostorů a genů v této oblasti včetně 4 potenciálních kandidátních genů – TESK2, HPDL, MUTYH a TOE1 – zabírajících přibližně 49,7 ze 142 kb, odhalilo jednonukleotidový polymorfismus (genetická změna nebo variace vyskytující se v sekvenci DNA, přesněji záměna v jednom nukleotidu DNA, která musí být v populaci rozšířena) v rámci TOE1, který je výhradně spojen s CA u arabských koní (Brault et al., 2011; Johnson, 2011; Cavalleri et al., 2013).



Obr. 25 – Oblast chromozomu ECA2 s označenou potenciální příčinou mutací CA

Zdroj: Minnich, 2011

Tento jednonukleotidový polymorfismus (SNP z anglického Single Nucleotide Polymorphism) má za následek substituci relativně neškodné aminokyseliny. Standardně se vyskytující purinová báze guanin je substituována adeninem, přičemž tato změna kódování vede k produkci jiné aminokyseliny – arginin je nahrazen histidinem (Brault et al., 2011; Minnich, 2011).

Brault and Penedo (2011) dále předpokládají, že SNP má regulační funkci pro mutY homologní gen (MUTYH), který se podílí na post – replikačních opravách DNA v jádře Purkyňových buněk.

Tímto regulačním účinkem je ovlivněna i vazebná afinita transkripčního faktoru GATA2, který je exprimován i v Purkyňových buňkách mozečku. Je nezbytný pro krvetvorbu a vede ke vzniku hematopoetických kmenových buněk (multipotentní kmenové buňky mající schopnost sebeobnovy a diferenciace do buněk krevní řady). Výsledky analýzy qPCR (kvantitativní polymerázová řetězová reakce) RNA extrahované z mozečku postižených i zdravých koní naznačují, že exprese MUTYH je u postižených jedinců snížena (Minegishi et al., 1999; Brault et al., 2011; Minnich, 2011).

Spouštěcí faktory nejsou dodnes zcela známy. Velmi diskutovaná je vrozená vnitřní metabolická vada, intoxikace těžkými kovy, neurotoxicita (toxicita v nervovém systému), spontánní dominantní mutace či virová infekce. Podobnost může být viděna mezi patologií CA u hříbat a virem panleukopénie u koťat, virové infekce zarděnek u lidí nebo nitroděložního Akabane viru způsobujícího hydranenceflii a artrogrypózu u skotu. Z těchto důvodů nelze virovou etiologii u koní vyloučit (Pongratz et al., 2010).

3.4.1.2 Klinické příznaky

Klinické příznaky se obvykle objevují až během prvních týdnů nebo měsíců života, přičemž většina případů je diagnostikována do šesti měsíců věku (Pongratz et al., 2010). Reed et al. (2010) ovšem uvádí případ dvou koní, u kterých byly klinické příznaky pozorovány až v dospělosti. Johnson (2011) naopak uvádí případ, kdy byla defintivní diagnóza stanovena již u pětidenního hříběte.

Mezi nejčastěji pozorované počáteční symptomy patří horizontální nebo vertikální třes hlavou a hypermetrické (nadměrně dlouhé) kroky předních končetin. Dále se podle míry postižení může objevit ataxie, široký postoj, dysmetrie (‚přestřelování pohybů' – porucha

prostorové orientace, odhadování vzdálenosti a vykonávání cílených pohybů) a spasticita. Nejvíce postižení jedinci vykazují trunkální (kmenová) ataxii, častou lekavost a hypermetrii všech čtyř končetin, často výraznější u předních končetin. Z ležící polohy nejsou schopni vstát. Funkce míšních reflexů je obvykle fyziologická. Rotační nystagmus (rychlý, rytmický pohyb očí ve směru nebo proti směru hodinových ručiček) se vyskytuje pouze ve výjimečných případech (Reed et al., 2010; Smith, 2009; Brault et al., 2011).

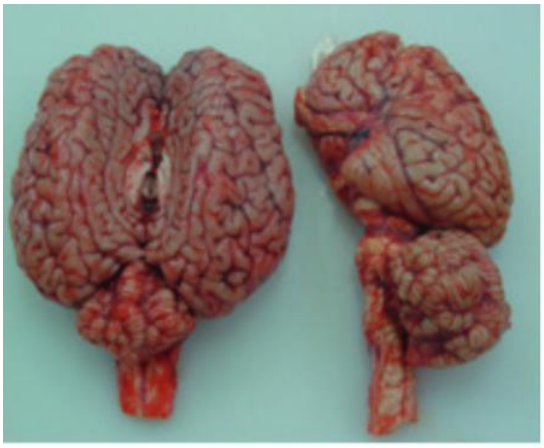
3.4.1.3 Diagnostika

Onemocnění je většinou diagnostikováno na základě anamnézy, typických klinických příznaků a vyloučení jiných diferenciálních diagnóz (Pongratz et al., 2010). Vzhledem k tomu, že jsou klinické příznaky cerebrální abiotrofie podobné jako u jiných neurologických onemocněních, stanovení správné diagnózy představuje ve většině případů značný problém. I přes to, že je abiotrofie nejčastější příčinou poruchy funkce mozečku u mladých arabských koní, je nutné zvážit i jiné diferenciální diagnózy, např. cerebrální hypoplazii (nevyvinutí nebo nedostatečný vývin tkáně nebo orgánu) a aplazii (vrozené nevyvinutí orgánu nebo jeho části). Funkci mozečku může ovlivnit i infekční onemocnění jako je equinní protozoální myeloencefalitida (EPM) či virová encefalitida. Méně časté jsou pak příčiny neoplastické, traumatické a cévní. Jelikož k patologickým změnám dochází na mikroskopické úrovni, zobrazovací techniky, jako je například počítačové tomografie nebo magnetické rezonance, neodhalí v raném stádiu onemocnění žádné patologické změny charakteristické pro toto onemocnění. U pětidenního hříběte s konečnou histologickou diagnózou CA nebyly na magnetické rezonanci nalezeny žádné detekovatelné abnormality (Johnson, 2011). I přes to však Ferrel et al. (2002) doporučuje magnetickou rezonanci (MRI) jako nejvhodnější způsob pro diagnostiku nervových onemocnění, neboť poskytuje vynikající zobrazení anatomických detailů měkké tkáně centrálního nervového systému a je citlivější na fyziologické procesy v oblasti hlavy a CNS více než počítačová tomografe.

Co se týká dalších vyšetření, tak laboratorní diagnostika u CA není možná a hematologické výsledky jsou obvykle fyziologické. Ačkoli cytologie mozkomíšního moku a radiografie poskytují informace o příčinách některých neurologických onemocní, nelze jimi abiotrofii diagnostikovat (Pongratz et al., 2010). Definitivní diagnóza může být stanovena až histopatologií post mortem (Johnson, 2011).

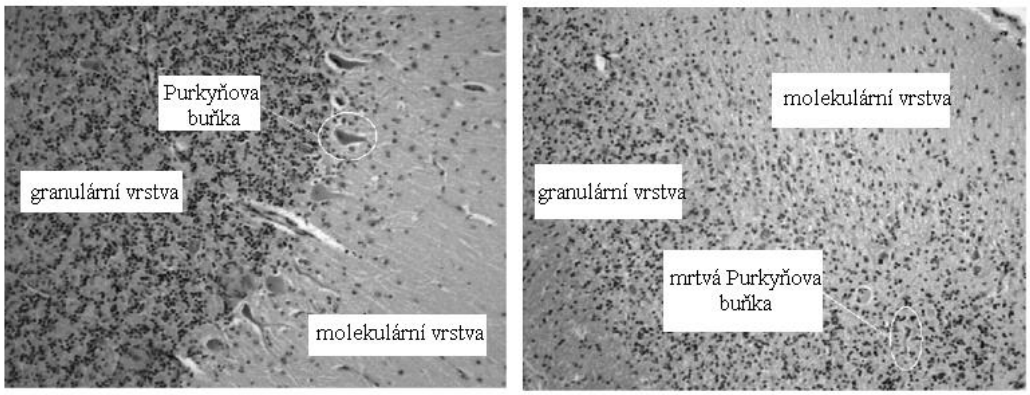
Pongratz et al. (2010) a Brault et al. (2011) shodně uvádějí, že u koní s CA bývá při vyšetření post mortem nalézána výrazně snížená celková velikost a tloušťka mozečku. Foley

et al. (2011) naopak tvrdí, že tyto hrubé cerebrální změny jsou častěji popisovány u jiných druhů zvířat.



Obr. 26 – Mozeček hříběte s CA na levé straně ve srovnání s mozečkem zdravého jedince na pravé straně (polovina mozečku)
Zdroj: Pongratz et al., 2010

Typickými histopatologickými nálezy v případě CA jsou degenerace granulovaných buněk, disorganizace molekulární a granulární vrstvy kůry mozečku a zakrnělé Purkyňovy buňky (Cavalleri et al., 2013). Ačkoliv přímý genetický test není k dispozici, v diagnóze může pomoci nepřímá molekulárně genetická diagnostika (Johnson et al., 2011).



Obr. 27 – Srovnání kůry mozečku u zdravého jedince (vlevo) a jedince s CA (vpravo)
Zdroj: <https://www.vgl.ucdavis.edu/genomic/cerebellar/>

3.4.1.4 Léčba

Abiotrofie mozečku je považována za neléčitelné onemocnění. Existují však neoficiální zprávy, které popisují různé stupně zlepšení klinického stavu s téměř úplným vymizením klinických příznaků po dosažení dospělosti (Pongratz et al., 2010). I přes to, že CA není pro život zvířete ohrožující, v běžné praxi končí většina případů eutanázií, a to především z důvodu nedostatečné koordinace a zhoršené manipulace, která se stává nebezpečnou nejen pro koně, ale i pro člověka (Brault et al., 2011).

3.4.2 Deficience glykogen větvícího enzymu (GBED) – Glycogen branching enzyme deficiency

Glykogen je zásobním polysacharidem živočichů. Jedná se o vysoce rozvětvený polymer tvořený glukózovými jednotkami. Je syntetizován glykogensyntázou vytvářející lineární řetězce glukózových jednotek, které jsou spojeny alfa – 1,4 – glykosidovými vazbami, a glykogen větvícím enzymem (GBE z anglického glykogen branching enzyme), který vytváří rozvětvenou strukturu s alfa – 1,6 – glykosidickými vazbami. Je uložen v cytosolu ve formě glykogenových granulí, což jsou kulovité útvary o velikosti 10 – 40 nm účastnící se glukoneogeneze i glykogenolýzy. Glukóza je z glykogenu mobilizována kombinovaným účinkem glykogenfosforylázy a amylo – 1,6 – glukosidázy. Dvě hlavní místa ukládání glykogenu jsou játra a kosterní svalstvo. V játrech probíhá syntéza a degradace glykogenu za účelem zachování hladiny krevní glukózy odpovídající aktuálním potřebám organismu. Ve svalech jsou tyto procesy regulovány a glykogen zde slouží jako zdroj okamžité energie pro svalovou kontrakci (Berg et al., 2002; Ward et al., 2004; Schneiderka, 2014).

Glykogenózy patří mezi dědičné poruchy metabolismu. Vlivem enzymatického deficitu nebo snížené aktivity některého z enzymů, který se účastní přeměny glukózy a/nebo glykogenu, dochází k akumulaci glykogenu s normální nebo abnormální strukturou buď v jednotlivých orgánech, nebo v celém organismu. V humánní medicíně je známo nejméně 12 forem, které jsou označeny římskými číslicemi. Frekvence výskytu v evropské populaci se pohybuje v rozmezí 1:20000 až 1:25000 živě narozených (Schneiderka, 2014).

3.4.2.1 Genetická podstata

Genetickou podstatu GBED je glykogenóza typu IV (GSD z anglického Glycogen storage disease type IV). Jedná se o vzácnou chorobu s autozomálně recesivní dědičností, která se vyskytuje u lidí, norských lesních koček a koní, u nichž je označována jako GBED

(Ward et al., 2004). Vlivem deficitu nebo snížené aktivity větvícího enzymu, glukan – 1,6 – transferázy, nedochází k větvení bočních řetězců glykogenu. Vzniká tak glykogen s abnormálně dlouhým řetězcem, který se akumuluje v jaterních a svalových buňkách a nervové tkáni. Vzhledem k podobnosti deformovaného glykogenu s amylopektinem, což je rostlinný zásobní polysacharid tvořící 80 % škrobu, se onemocnění nazývá též amylopektinóza (Sponseller et al., 2003; Muntau, 2009).

V humánní medicíně je glykogenóza typu IV označována též jako nemoc Andersenové. Jedná se o jaterní glykogenózu manifestující se v prvním roce života hepatosplenomegalií (abnormální zvětšení jater a sleziny) a celkovým neprospíváním. Přítomny jsou neuromuskulární projevy (např. ztráta senzorických funkcí), kardiomyopatie (onemocnění srdečního svalu vedoucí k poruše funkce srdce), rozvíjí se cirhóza jater s ascitem (zvýšené množství volné tekutiny v dutině břišní) a portální hypertenze. Po vyčerpání metabolické funkční rezervy jater nastává hypoglykemie (Schneiderka, 2014). Onemocnění končí do pěti let smrtí (Sponseller et al., 2003).

Glykogenóza typu IV je u norských lesních koček způsobena delecí 6,1 kb, která eliminuje exon 12 genu GBE1. Tato forma primárně ovlivňuje příčně pruhovanou svalovinu a nervový systém. Játra zůstávají relativně nepoškozena (Ward et al., 2004). Koťata se rodí mrtvá, umírají po porodu nebo ve věku 4 – 5 měsíců na klinicky patrnou progresivní neuromuskulární a srdeční degeneraci (Sponseller et al., 2003).

Smrtelné onemocnění s velmi podobnými klinickými příznaky a biochemickou a molekulární podstatou jako GSD IV bylo v nedávné době popsáno i u hříbat plemene quarter horse a paint horse (Ward et al., 2004; Wagner et al., 2006b). První oficiální studie na výskyt GBED u quarter horse vyšla v roce 2001 (Valberg et al., 2001).

Deficience glykogen větvícího enzymu je způsobena bodovou mutací, která vede ke vzniku předčasného stop kodonu v exonu 1 genu GBE1 mapovaného na chromozomu ECA26. To má za následek zamezení syntézy funkčního GBE proteinu, čímž dochází ke značnému narušení metabolismu glykogenu, který je u rychle rostoucího plodu a novorozeného mláděte důležitým zdrojem energie. Ve tkáních postižených hříbat byla prokázána přítomnost abnormálně nerozvětveného polysacharidu a minimální enzymová aktivita GBE. To znemožňuje srdečnímu a kosternímu svalstvu, játrům a mozku ukládat

nebo mobilizovat glykogen pro udržení glukózové homeostázy (Ward et al., 2004; Wagner et al., 2006b; Finno et al., 2009).

Valberg and Mickelson (2006) uvádí, že tato porucha se v chovu quarter horse vyskytuje minimálně od roku 1940, kdy byla založena American Quarter Horse Associacion a s ní i plemenná kniha. Ve většině případů byli nosiči GBED vystopováni k hřebci King P – 234 a jeho otci Zantanon. Jelikož se jednalo o významné plemeníky, vyskytují se ve velkém procentu rodokmenů, a proto není možné použít analýzu rodokmenu k diagnostice tohoto onemocnění.

Finno et al. (2009) uvádí, že frekvence přenašečů se u quarter horse odhaduje na 7,1 % a u plemene paint horse na 8,3 %.

3.4.2.1 Klinické příznaky

Pro GBED jsou charakteristické předčasné porody a fetální úmrtí v poslední třetině gravidity. Novorozená hříbata jsou obvykle slabá, méně aktivní a podchlazená. Klinické příznaky, stejně tak jako jejich progrese, můžou být vysoce variabilní. U postižených hříbat se objevují flexní deformity na všech čtyřech končetinách, křeče a intermitentní (přerušované) hypoglykemie. Svaly nejsou při palpaci bolestivé ani ztuhlé. Projev klinických příznaků časově souvisí s vyčerpáním glukózy v příslušné tkáni. Při nedostatku glykogenu v játrech dochází k hypoglykemickým záchvatům, které se projevují pocením, myoklonií svalů (krátké svalové záškuby), epileptiformními křečemi (připomínající epilepsii) či ztrátou vědomí. Malé množství glukózy v Purkyňových vláknech vede k zástavě srdce a vyčerpání svalového glykogenu má za následek svalovou slabost. Ta je spolu s respiračním či srdečním selháním častým důvodem náhlého úmrtí (Ross et al., 1983; Ward et al., 2004; Ludvíkova a Jahn, 2005; Valberg and Mickelson, 2006; Finno et al., 2009).

3.4.2.2 Diagnostika

Pro stanovení histopatologické diagnózy je nutné realizovat barvení kosterní a srdeční svaloviny metodou PAS (z anglického Periodic Acid Schiff), při níž jsou vicinální (sousední) hydroxylové skupiny oxidovány kyselinou jodistou na aldehydy, které reagují s Shiffovým činidlem za vzniku intenzivně zbarvených dialdehydů. PAS pozitivní substance se díky fuchsinu obsaženému v Schiffově reagens barví do červenofialova. Touto metodou lze indikovat přítomnost glykogenu, polymer glukosy a dalších sacharidů obsahujících vicinální hydroxylové skupiny (1 – 2 – glykol). Pro GBED je charakteristické nedostatečně zbarvené

pozadí a variabilní množství abnormálních PAS pozitivních globulárních či krystalických intracelulárních inkluzí v kosterní i srdeční svalovině. Při vyšetření post mortem mohou být nalezeny globulární inkluze v buňkách myokardu, v srdečních myocytech, v nervové tkáni a v játrech (Valberg et al., 2001; Sponseller et al., 2003; Ludvíková Jahn, 2005; Turgeon, 2005).

Sponseller et al. (2003) uvádí, že stupeň akumulace abnormálního glykogenu v různých tkáních je pravděpodobně závislý na věku postiženého hříběte. To by značně komplikovalo stanovení diagnózy u velmi mladých hříbat. U čerstvě narozených hříbat byly inkluze přítomny pouze v Purkyňových vláknech a srdečních myocytech, zatímco u hříbat starších jednoho měsíce byly inkluze patrné již i v kosterním svalstvu a játrech.

V diagnostice lze využít i běžných hematologických nálezů, mezi které patří leukopenie (nízký počet bílých krvinek), perzistentní zvýšení sérové kreatinkinázy (CK), aspartátaminotransferázy (AST) a gama – glutamyltransferázy (GMT) (Valberg et al., 2001; Ludvíková a Jahn, 2005; Finno et al., 2009).

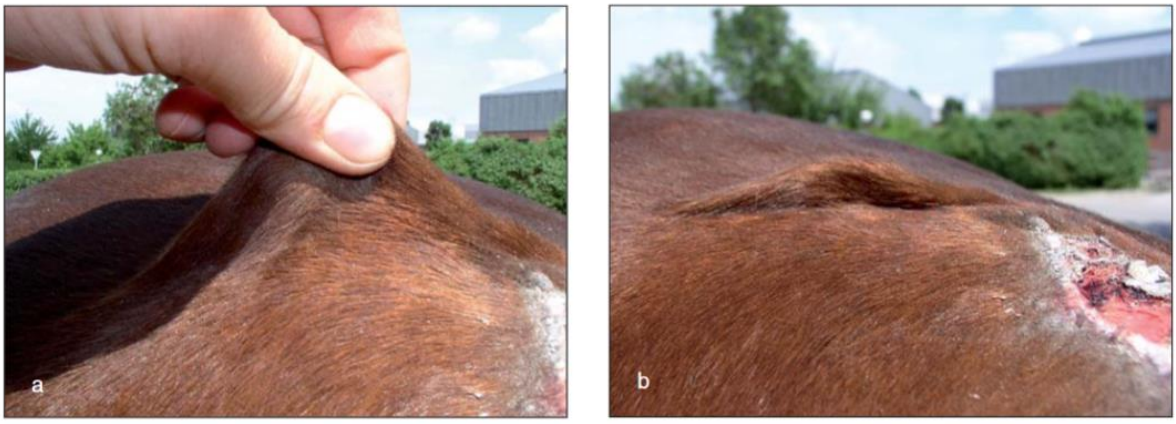
Nejpřesnější diagnóza je stanovena na základě genetického testování, které je vykonáváno licentovanými laboratořemi, např. veterinární genetickou laboratoří na University of the California, Davis. Pro tento test by měly být poskytnuty žíně s neporušenými kořínky nebo fetální jaterní tkáň (Valberg and Mickelson, 2006).

3.4.2.3 Léčba

V současné době neexistuje žádná vhodná léčba. Hříbata umírají nebo jsou humánně usmrcena do 8 týdnů věku. Včasná diagnostika a následná eutanázie může ušetřit značné finanční náklady pro majitele hříbat (Valberg and Mickelson, 2006).

3.4.3 Hereditární regionální dermální asténie koní (HERDA)– Hereditary Equine Regional Dermal Asthenia

Hereditární regionální dermální asténie je vrozené degenerativní onemocnění kůže s autozomálně recesivní dědičností. V odborné literatuře bývá porucha označována také jako hyperelasticita kůže, dermatosporaxis nebo kožní asténie. V humánní medicíně je tato dysplazie (porucha vývoje nebo růstu) pojivové tkáně vyznačující se volnou, abnormálně křehkou a hyperextenzibilní neboli nadměrně natažitelnou kůží popisována jako Ehlers – Danlosův syndrom (Borges et al., 2005; Rashmir – Raven and Spier, 2015).



Obr. 28 – Hyperelastická a volná kůže (a), která se ani po několika minutách od vytažení nevyrovná (b)
Zdroj: Litschauer et al., 2010

Pod Ehlers – Danlosovým syndromem se však skrývá celá skupina různorodých dědičných onemocnění pojivové tkáně, která vznikají v důsledku mutace genů ovlivňujících syntézu kolagenu nebo genů kódujících enzymy a proteiny, které modifikují kolagenová vlákna a ovlivňují povahu extracelulární matrix. Na základě defektního genu, klinických příznaků a biochemických vlastností bylo klasifikováno více než 10 podtypů tohoto syndromu. Kožní asténie byly popsány u laboratorních, domácích a hospodářských zvířat, především u skotu, ovcí, králíků, koček, psů a norků. U posledních tří jmenovaných druhů zvířat vykazuje onemocnění autozomálně dominantní dědičnost (Brounts et al., 2001; Rashmir – Raven et al., 2004; Litschauer et al., 2010; Marshall et al., 2011).

U koní byl první případ popsán v roce 1978. Nejčastěji bývají postiženi příslušníci plemene quarter horse a jeho kříženci s plemeny paint horse a appaloosa. Ojedinělé případy byly hlášeny také u hannoverského koně, anglického plnokrevníka a haflinga (White et al., 2004; Rashmir – Raven and Spier, 2015). Rasmir – Raven et al. (2004) uvádí, že na základě analýzy rodokmenu pětasedmdesáti náhodně vybraných postižených jedinců byla zjištěna souvislost onemocnění s plemenným hřebcem Poco Bueno a jeho otcem Kingem P – 234. Sedmdesát dva koní mělo v rodokmenu tyto plemeníky přítomny do šesté generace. Není proto divu, že výskyt cuttingové linie Poco Bueno v rodokmenu osmapadesátkrát zvyšuje pravděpodobnost narození recesivního homozygota.

Frekvence heterozygotů se v rámci plemene quarter horse odhaduje na 3,5 % a v rámci jeho specializovaných cuttingových linií dokonce na 28,3 % (Grady et al., 2009). Tryon et al. (2007) odhaduje frekvenci přenašečů v rozmezí od 1,8 do 6,5 %.

Grady et al. (2009) uvádí, že 14 ze 100 nejlepších cuttingových hřebců je nositeli genové mutace. Z tohoto důvodu je HERDA jedním z nejčastěji hlášených dědičných onemocnění u koní (Rashmir – Raven and Spier, 2015).

3.4.3.1 Genetická podstata

Hyperelasticitu kůže způsobuje bodová mutace v genu kódující cyklofilin B, který je lokalizován na chromozomu ECA1. Podstatou je substituce purinové báze guaninu za adenin, což má za následek zařazení jiné aminokyseliny. Cyklofilin B je peptidylprolyl izomeráza neboli enzym, který katalyzuje cis-trans izomerizaci peptidových vazeb prolinových zbytků v polypeptidových řetězcích. Trans konfigurace je potřebná k vytvoření triple – helikální molekuly kolagenu (Shaw, 2002; Bowser et al., 2014).

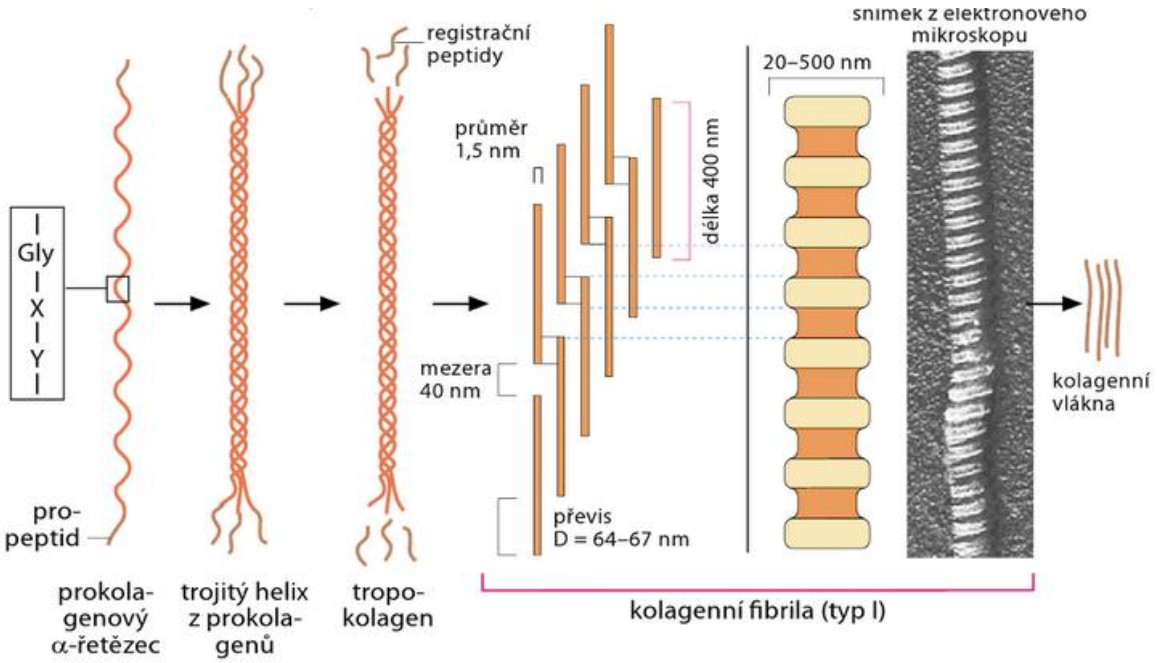
Kolagen je důležitým strukturálním proteinem, který je součástí extracelulární matrix a tvoří tak nezbytnou podporu pro většinu tkání v těle. Je syntetizován řadou typů buněk. Pro jeho tvorbu jsou důležité především tyto tři aminokyseliny: glycin (33,5 %), prolin (12 %) a hydroxyprolin (10 %). Základní stavební jednotkou kolagenu je tropokolagen, který vzniká z prokolagenu proteolytickým odštěpením registračních peptidů v extracelulárním prostoru. Tropokolagen je bílkovina tvořená třemi spirálovitě stočenými polypeptidovými řetězci, které tvoří levotočivou šroubovici. Tři levotočivé helikální polypeptidy vytvářejí pravotočivý trojitý helix (trojšroubovice) (Murray et al., 2002; Dylevský, 2007; Koolman and Röhm, 2012).

Dylevský (2009) uvádí, že na základě úpravy spirál tropokolagenu a zastoupení jednotlivých aminokyselin se rozlišuje pět základních typů kolagenu. Existují však systémy, které třídí kolagen do více než deseti skupin, převážně na základě rozdílných biochemických parametrů. Koolman and Röhm (2012) např. uvádí, že doposud bylo popsáno 28 různých typů rozlišených římskými číslicemi. Földi et al. (2014) však tvrdí, že je rozlišováno pouze 19 typů kolagenu.

Devadesát procent veškerého kolagenu je tvořeno kolagenem typu I. Kolagen typu III se obecně vyskytuje v souvislosti s kolagenem typu I a nachází se v dermis, krevních cévách a intestinálním traktu (Földi et al., 2014).

Kolagen struktury trojitého helixu je rozšířený strukturní prvek, který se vyskytuje nejen v kolagenu, ale i v mnoha jiných proteinech. Skládá se ze tří dlouhých polypeptidových řetězců, v jejichž sekvenci se stále opakují aminokyseliny – Gly – Xaa – Yaa –, přičemž každá třetí je glycin. Na pozicích X a Y se velmi často nachází prolin nebo hydroxyprolin (Engel and Bächinger, 2005; Koolman and Röhm, 2012).

Syntéza kolagenu začíná vznikem kolagenových prekurzorů (preprokolagenů) v ribozomech endoplazmatického retikula. Odštěpením signálního proteinu vzniká prokolagen, z něhož se v extracelulárním prostoru vlivem prokolagenpeptidáz odštěpují registrační peptidy a vznikají molekuly tropokolagenů, které jsou schopny polymerovat a vytvářet protofibrily. Ty se spojují v kolagenní mikrofibrily, z nichž se dalším spojováním tvoří fibrily a ze svazků kolagenních fibril se následně formují kolagenní vlákna (Dylevský, 2007; Koolman and Röhm, 2012; Földi et al., 2014). Jejich specifickou vlastností je pevnost v tahu, která je srovnatelná s pevností ocelového lana. Působením tažné síly se prakticky neprodlouží. Kolagenní vlákna jsou schopná odolávat tlaku, protože jsou v každé pojivové tkáni uspořádána ve směru největšího tahového napětí (Lüllmann – Rauch, 2012).



Obr. 29 – Struktura kolagenu typu I

Zdroj: Koolman and Röhm, 2012

Mutace nemění samotnou aktivitu cyklofilinu B, ale zpožďuje skládání kolagenu, mění jeho uspořádání a ovlivňuje sekreci i modifikaci regionu cyklofilinu B, který identifikuje nesprávně složené proteiny v endoplazmatickém retikulu. Dochází tak ke globálním změnám ve fibrilárních molekulách kolagenu a k poruchám organizace vláken, která ovlivňují mechanické vlastnosti fibrózních tkání (Bowser et al., 2014).

Výsledky studií ukázaly, že kůže koní postižených hereditární regionální dermální asténií vykazuje dvoj až trojnásobné snížení pevnosti v tahu, značně odlišný modul pružnosti a podstatně vyšší množství hydrolyzovaného kolagenu. Koncentrace glykosaminoglykanů však zůstává stejná (Grady et al., 2009).

3.4.3.2 Klinické příznaky

Klinické příznaky se začínají obvykle projevovat v souvislosti se zařazením koní do tréninku, což bývá mezi prvním a druhým rokem života. Většina případů je tak diagnostikována až s prvním osedláním. U vážně postižených jedinců se klinické příznaky mohou vyvinout již krátce po narození. Existují však i kazuistiky, kde se příznaky objevily až ve 4, 5 nebo 6 letech (Tryon et al., 2005; Grady et al., 2009; Litschauer et al., 2010; Rashmir – Raven and Spier, 2015)

Pro HERDU je charakteristická mimořádně křehká hyperelastická tenká kůže, která může být velice snadno poškozena. V postižených oblastech se vyvíjejí chronické a špatně hojitelné otevřené rány, které mají za následek rozsáhlé atrofické kožní jizvy. Velmi často je doprovází hematomy, seromy (nahromadění tekutiny v prázdném prostoru tkáně) a volné záhyby kůže. Léze se nejčastěji objevují podél hřbetu, méně pak na krku a na nohách (Borges et al., 2005; Tryon et al., 2005; White et al., 2007; Grady et al., 2009; Litschauer et al., 2010).

Obr. 30 – Léze charakteristická u koní postižených hereditární regionální dermální asténií
Zdroj: Litschauer et al., 2010

Tryon et al. (2005) uvádí, že u samců postižených regionální dermální asténií nedošlo po kastraci k rozvoji klinických příznaků ani k tvorbě kožních lézí. To naznačuje, že porucha mechanismu hojení ran nemusí postihovat všechny tkáně.

Bowser et al. (2014) testovali hypotézu, že šlachy, vazy a velké cévy jsou stejně jako kůže bohaté na fibrilární kolagen, proto by i ony mohly vykazovat obdobné abnormální biomechanické vlastnosti, které vykazuje kůže u jedinců s hereditární regionální dermální asténií. Od šesti postižených a šesti zdravých koní odebrali šlachu povrchového a hlubokého ohybače, kůži z předních končetin a břicha, plicnici a oblouk aorty, u nichž navzájem porovnali pevnost v tahu (TS) a modul pružnosti (EM). Hodnoty modulu pružnosti i pevnosti v tahu všech výše uvedených tkání byly u koní s HERDOU výrazně nižší než u zdravých jedinců. To znamená, že šlachy, vazy, kůže a velké cévy jsou u postižených jedinců výrazně slabší a náchylnější k poškození.

Podezření, že mutace způsobující HERDU může kromě kůže ovlivňovat i další kolagenní struktury v těle, měli již v roce 2010 Litschauer et al. (2010). Ti popsali případ quarter horse postiženého HERDOU, který trpěl v posledním roce svého života opakující se laminitidou. Rentgenové snímky předních končetin odhalily subluxaci obou kopytních kloubů. Příčinou byla laxita vazů v důsledku narušené struktury kolagenu, což vedlo k abnormálnímu namáhání kopytní kosti. Žádné další případy laminitidy nebo onemocnění kloubů u koní v této

souvislosti prozatím popsány nebyly. Hypermobilita kloubů je často hlášená v souvislosti s Ehlers – Danlosovým syndromem u lidí i psů.

Závěrem lze říci, že ačkoliv je HERDA označována jako regionální onemocnění kůže, bylo prokázáno, že ovlivňuje i jiné tkáně v těle, včetně rohovky, srdeční chlopně, velkých cév, šlach a vazů (Rashmir – Raven and Spier, 2015).

3.4.3.3 Diagnostika

Diagnóza je stanovena na základě historie, věku, klinických příznaků, analýzy rodokmenu a histopatologického vyšetření, při kterém mohou být nalezeny následující abnormality: nepravidelná velikost a tvar kolagenových vláken, jejich fragmentace a dezorientace a ztenčení dermis. V některých případech je popisováno tzv. ‚zonální dermální oddělení', kdy je od sebe prázdnými prostory oddělena střední a hlubší vrstva dermis. Právě v hlubší vrstvě dermis bývají nejčastěji identifikovány výše uvedené změny (Brounts et al., 2001; Rasmir – Raven et al., 2004; University Of Utah Research Foundation, 2007; Litschauer et al., 2010).

Možnou variantou identifikace onemocnění z histopatologického vzorku je využití metody diferenciálního barvení nesoucí označení Massonův trichrom. Principem je barevné odlišení jednotlivých struktur, které poskytuje okamžitou orientaci ve vzorku a následné vyhodnocení případných abnormalit. Jádra buněk se vlivem hematoxylinu barví do tmavě fialové až černé, cytoplazma buněk vlivem fuchsinu či erytrozinu do odstínů červené a kolagen světlou zelení do zelené nebo šafránem do žluté barvy (Goldner, 1938; Litschauer et al., 2010). Litschauer et al. (2010) však tvrdí, že tato metoda nemusí být zcela spolehlivá, a proto by měla být definitivní diagnóza stanovena na základě testu DNA.

3.4.3.4 Léčba

V současné době neexistuje žádná účinná farmaceutická léčba ani terapie. Vzhledem k tomu, že koně s hereditární regionální dermální asténií nejsou vhodní pro jezdecký sport ani chov, přistupuje se i s ohledem na ekonomické ztráty a závažnost lézí k jejich eutanázii (Tryon et al., 2005).

3.4.4 Junkční epidermolysis bullosa (JEB)– Junctional epidermolysis bullosa

Epidermolysis bullosa (EB) je souhrnné označení pro heterogenní skupinu mechanobulózních onemocnění, která ovlivňují integritu pokožky a sliznic. Vyznačují se sníženou mechanickou odolností kůže a tvorbou puchýřů zejména v místech, která jsou vystavena vysokému tření jako např. dutina ústní a končetiny (Graves et al., 2008; Vokurková a kol., 2015). Vokurková a kol. (2015) také uvádí, že v současné době je pro onemocnění mezi laickou i odbornou veřejností používáno české označení ‚nemoc motýlích křídel'.

EB byla pojmenována již v roce 1866, ale základy moderní klasifikace byly položeny až v šedesátých letech dvacátého století. V humánní medicíně jsou rozlišovány 4 typy podle toho, v jaké úrovni kůže dochází ke vzniku puchýřů. U lidí je známo více než 1000 různých mutací včetně čtrnácti strukturních genů, u nichž bylo prokázáno, že vedou k projevu klinického fenotypu EB. Nejzávažnější formou je Herlitzova junkční epidermolysis bullosa, pro kterou jsou charakteristické rozsáhlé mukokutánní puchýře při narození, následná eroze kůže i sliznic a hypoplazie zubní skloviny (Baird et al., 2013; Vokurková a kol., 2015).

Toto autozomálně recesivní onemocnění bylo popsáno u řady druhů zvířat včetně psů, ovcí, skotu, koní, koz, koček a myší (Milenkovic et al., 2003; Graves et al., 2008; Baird et al., 2013). Dle Milenkovic et al. (2003) byl první případ u koní popsán v roce 1935. Baird et al. (2003) však tvrdí, že tomu bylo již v roce 1913. V těchto letech bylo onemocnění označováno termínem epitheliogenesis imperfekta (Milenkovic et al., 2003). Ten byl dle Gravese et al. (2008) používán k obecnému popisu vrozených vad epitelu kůže u zvířat.

JEB postihuje především belgické tažné koně, dále bretoňské a buloňské koně, americké jezdecké koně a plemeno comtois (Finno et al., 2009). Finno et al. (2009) také uvádí, že frekvence heterozygotů u belgických tažných koní se v Severní Americe pohybuje kolem 17 % a v Evropě u bretoňského, belgického koně a plemene comtois v rozmezí od 8 do 27 %. Graves et al. (2008) dokládá, že 9 ze 175 náhodně vybraných amerických jezdeckých koní byli přenašeči defektního genu.

3.4.4.1 Genetická podstata

Laminin 332 (dříve laminin-5) je heterotrimerní protein bazální membrány kůže a jiných epiteliálních tkání, který se skládá ze tří glykoproteinových podjednotek (řetězců) a3, b3 a c2, jenž jsou kódovány geny LAMA3, LAMB3 a LAMC2. Laminin 332 má zásadní význam

pro spojení vrstev epidermis a dermis, spouští syntézu nové kožní tkáně a podílí se na tvorbě, funkci a aktivaci kožních buněk. Příčinou EB je mutace jednoho z výše uvedených genů. V roce 2002 byla nalezena podstata mutace, která způsobuje JEB u belgických tažných koní, bretoňských koní a plemene comtois. Ta spočívá v inzerci cytosinu v exonu 10 genu LAMC2, což vede k posunu čtecího rámce s následnou tvorbou předčasného stop kodonu. Následkem je zkrácení řetězce c2 Lamininu 332. V roce 2009 bylo zjištěno, že epitheliogenesis imperfecta je u amerického jezdeckého koně ve skutečnosti junkční epidermolysis bullosa, kterou způsobuje delece 6589 bp (párů bází) v genu LAMA3 lokalizovaném na chromozomu ECA8. Tento typ odpovídá Herlitzově junkční epidermolysis bullose u lidí (Ghalbzouri, 2008; Tsuruta et al., 2008; Capelli et al., 2015).

3.4.4.2 Klinické příznaky

Postižená hříbata se rodí živá, ale brzy po porodu se v místech, která jsou vystavena zvýšenému tlaku a tření, vytvářejí rozsáhlé kožní léze charakterizované jako nepravidelné zarudlé vředy a puchýře. Nejčastěji bývají postiženy distální části končetin, ústa, pochva, konečník a rohovka (tzv. rohovkový vřed). Hříbata mohou mít při narození viditelné dočasné řezáky, které se za normálních okolností prořezávají v 8 až 14 dnech věku. Řezáky jsou bílé s nepravidelnými pilovitými hranami a porušenou sklovinou. Absence slizničního epitelu v dutině ústní, dystrofie zubů a ústní léze vedou k poruchám příjmu potravy. Tvorba vředů a granulační tkáně v oblasti korunky může způsobit oddělení kopytního pouzdra od vnitřních struktur. Velmi častou smrtelnou komplikací jsou sekundární infekce (Milenkovic et al., 2003; Graves et al., 2008; Finno et al., 2009; Baird et al., 2013; Capelli et al., 2015).

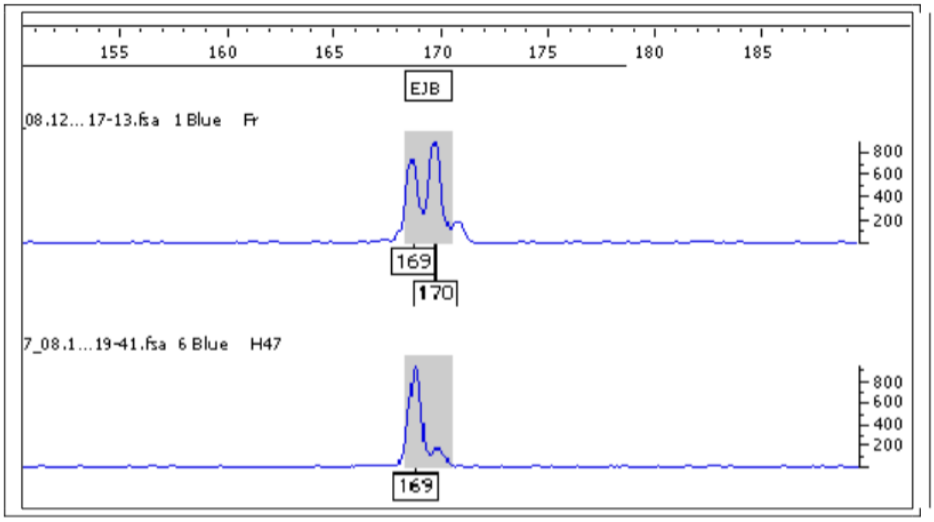
Obr. 31 – Čtyřdenní hříbě italského tažného koně postižené JEB, léze jsou přítomny na všech čtyřech končetinách.
Zdroj: Capelli et al., 2015

Obr. 32 – Klinické příznaky u hříbat postižených JEB – kožní léze na končetinách a kloubech (nahoře), léze v dutině ústní (dole vlevo) a oddělení kopytního pouzdra od vnitřních struktur (dole vpravo)
Zdroj: Milenkovic et al., 2003

3.4.4.3 Diagnostika

Jednoduchou, účinnou a rychlou metodou pro diagnostiku JEB u koní je polymerázová řetězová reakce (PCR z anglického polymerase chain reaction), která se vykonává na vzorku DNA. V něm jsou fluorescenčně označeny dva oligonukleotidové primery (krátká sekvence nukleové kyseliny, která poskytuje výchozí bod pro syntézu DNA), které lemují segment DNA obsahující mutaci. Primery jsou orientovány tak, že syntéza DNA probíhá v celém označeném segmentu. Amplifikovaný (množený) fragment u zdravých jedinců dosahuje délky 169 bp (párů bází). Počet vrcholů alel závisí na tom, zda je testovaný jedinec heterozygot nebo homozygot (zdravý i postižený). U zdravých jedinců je jeden vrchol při 169 bp, u postižených jedinců také jeden vrchol, ale při 170 bp. U heterozygotů se nachází dva vrcholy při 169 a 170 bp, neboť jedna alela je normální a druhá obsahuje mutaci v podobě vloženého cytosinu (Saiki et al., 1988; Georgescu et al., 2008). Diagnóze mohou pomoci i histologické nálezy z kožní biopsie, na kterých je patrné odloučení epidermis (pokožka) od dermis (škára) a subepidermální štěrbiny bez zánětlivých změn. Elektronovým mikroskopem bylo prokázáno, že oddělování

dermo – epidermálního spojení (velmi tenká struktura umístěná na průsečíku dermis a epidermis) nastává v lamina lucida (jedna ze dvou vrstev bazální laminy, která odděluje epitelovou tkáň od pojivové) s destrukcí hemidesmosomů (Shapiro and McEwen, 1995; Finno et al., 2009).



Obr. 33 – Profil heterozygotního přenašeče (nahoře) a zdravého jedince (dole)
Zdroj: Georgescu et al., 2008

3.4.4.4 Léčba

Neexistuje žádná vhodná léčba. Hříbata jsou buď humánně utracena nebo podléhají sekundárním bakteriálním infekcím (Finno et al., 2009).

3.4.5 Syndrom levandulového hříběte (LFS)– Lavender foal syndrome

Syndrom levandulového hříběte (Lavender foal syndrome), též coat color dilution lethal (CCDL, letální zeslabení barvy srsti), je vzácné onemocnění s autozomálně recesivní dědičností, které postihuje především hříbata plnokrevných arabských koní egyptského původu. Ta se rodí s abnormálně zesvětlenou barvou srsti a ihned po porodu vykazují nejrůznější neurologické poruchy. Obdobné onemocnění bylo popsáno i u lidí, myší a potkanů (Bierman et al., 2010; Brooks et al., 2010).

Obr. 34 – Hříbě postižené LFS s charakteristickou abnormálně zesvětlenou barvou srsti
Zdroj: Page et al., 2006

Arabští koně byli pro svoji popularitu a ušlechtilost ve velké míře exportováni z Egypta do Spojených států amerických, kde přispěli k rozvoji mnoha moderních plemen koní, například quarter horse, anglického plnokrevníka, morgana či peršerona, kteří se tak mohli stát potencionálními nosiči mutované alely. I z tohoto důvodu se většina případů vyskytuje právě ve výše uvedených oblastech. Přesto, že egyptská linie arabských koní má svůj vlastní registr, jednotlivci jsou zapisováni i do hlavní plemenné knihy (Brooks et al., 2010; Gabreski et al., 2011).

3.4.5.1 Genetická podstata

Kandidátní geny, jejichž mutace je zodpovědná za LFS, byly identifikovány na základě nemocí u lidí a myší, které vykazovaly obdobný fenotyp. Jedná se o geny MYO5A a RAB27A kódující výsledné proteiny – myosin Va a Ras − associated protein RAB27a, které spolu s melanofilinem tvoří ternární komplex (vzniklý ze tří částí). Protein RAB27 je lokalizován na membráně melanosomů a s myozinem Va je propojen prostřednictvím melanofilinu. Myosin Va se dále uplatňuje jako transportní protein v mozku, kde na dendritech zprostředkovává pohyb mRNA, glutamátových receptorů a sekrečních granulí. Narušení biogeneze, intracelulárního pohybu melanozomů a příbuzných organel by mohlo vysvětlit příznaky pozorované u jedinců s mutací genů RAB27A a MYO5A, která u lidí způsobuje takzvaný

Griscelliho syndrom – geneticky podmíněné vrozené onemocnění spojené s poruchou pigmentace a imunity vykazující obdobný fenotyp jako LFS u koní. Závažnost jeho fenotypového projevu se mění v závislosti na postiženém genu a umístění mutace. Podle těchto kritérií byl Griscelliho syndrom rozdělen do tří skupin: mutace genu MYO5A v typu 1, RAB27A v typu 2 a MLPH u typu 3. Klinické příznaky se u jednotlivých typů nepatrně liší. Mutace genu RAB27A u lidí a myší narušuje exocytózu T – lymfocytů, což vede k imunodeficienci a infiltraci leukocytů do životně důležitých orgánů, včetně mozku. Mutace MYO5A vykazuje primární neurologické poruchy (poruchy hybnosti, křeče, epileptické záchvaty), avšak činnost imunitního systému zůstává zachována. Na základě tohoto rozdílu byl vybrán gen MYO5A jako hlavní kandidátní gen pro LFS (Nagashima et al., 2002; Brooks et al., 2010).

Amplifikace pomocí polymerázové řetězové reakce a sekvencování 39 exonů genu MYO5A hříběte postiženého tímto syndromem, odhalila tři jednonukleotidové polymorfismy, jeden polymorfní mikrosatelit v intronové sekvenci a deleci báze v exonu 30 MYO5A, který se nachází na chromozomu ECA1. Právě tato delece vede k posunu čtecího rámce a předčasnému ukončení transkripce nově vytvořeným stop kodonem (Bierman et al., 2010; Brooks et al., 2010).

Molekulárně genetické testy ukázaly, že genotyp všech postižených hříbat byl v markeru MYO5A recesivně homozygotní. To znamená, že toto onemocnění vykazuje s největší pravděpodobností autozomálně recesivní dědičnost (Brooks et al., 2010).

3.4.5.2 Klinické příznaky

Klinické příznaky se objevují ihned po porodu. U novorozených hříbat se projevuje celá řada neurologických obtíží, mezi které patří tetanický syndrom, samostatně zaznamenané ztuhlé pohyby končetin, ventrální šilhání, nystagmus a opistotonus (pozice těla s obloukovitým prohnutím dozadu do ‚luku', způsobené křečí zádového svalstva). Takto postižená hříbata nejsou schopna vstát a koordinovat svůj pohyb, a i přes silný sací reflex často zůstávají ležet na boku. V některých případech může být pozorována mírná leukopenie. Kromě těchto abnormalit je významným fenotypovým příznakem zesvětlená barva srsti, která je popisována jako stříbrná, cínová, světle kaštanová nebo levandulová (Page et al., 2006; Brooks et al., 2010; Gabreski et al., 2011; Chowdhary, 2013).

Obr. 35 – Na fotografii je patrný opistotonus a zesvětlená barva srsti u hříběte postiženého LFS.
Zdroj: Brooks et al., 2010

3.4.5.3 Diagnostika

Počáteční diagnostika bývá obtížná. Není − li barva srsti typická pro syndrom levandulového hříběte odhalena, může být onemocnění diagnostikováno nesprávně, a to především z důvodu velkého množství diferenciálních diagnóz. Podobné klinické příznaky může vykazovat neonatální encefalopatie, neonatální sepse či syndrom perinatální asfyxie, u kterého však dochází ke stabilizaci neurologických příznaků do 72 hodin po porodu a k následnému uzdravení až v 80 % případů (Page et al., 2006; Bierman et al., 2010; Brook et al., 2010; Chowdhary, 2013).

Při klinicko – patologické analýze krve, séra, moči a mozkomíšního moku postižených hříbat nebyly odhaleny žádné specifické abnormality (Chowdhary, 2013). Histopatologie a vyšetření post mortem nezjistily žádné mikroskopické ani makroskopické léze centrální nervové soustavy specifické právě pro LFS, což podpořilo tvrzení, že toto onemocnění je biochemickou, funkční nebo fyziologickou poruchou. Jediná makroskopická léze pozorovaná post mortem byla neobvykle zbarvená srst, přičemž zesvětlení barvy není způsobenou nedostatečnou produkcí pigmentu, ale selháním transportu melanozomů do keratinocytů (Page et al., 2006; Bierman et al., 2010). Page et al. (2006) ovšem uvádí, že při zkoumání vzorků kůže tří nemocných hříbat žádné mikroskopické abnormality nenalezl.

Page et al. (2006) dále uvádí klíčové vlastnosti odlišující LFS od jiných příčin neonatálních neurologických poruch. Mezi ně patří závažné neurologické deficity přítomné při narození bez známek perinatální asfyxie, normální krevní obraz i biochemické výsledky séra a nedostatečná reakce na příslušnou terapii.

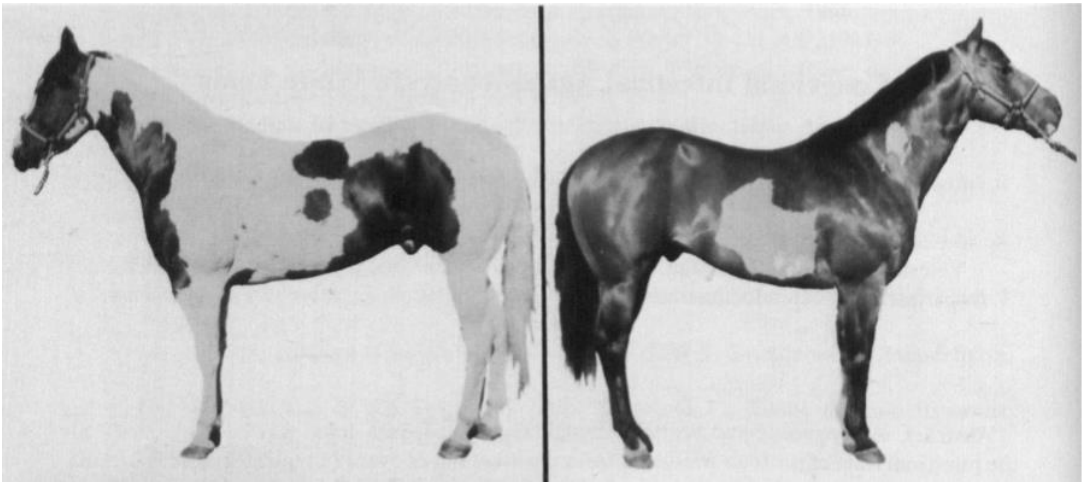
3.4.5.4 Léčba

Pro toto onemocnění se využívá pouze podpůrná léčba, která spočívá v potlačení křečových záchvatů podáním antikonvulziv, jako je diazepam a fenobarbital, v enterální výživě nasogastrickou sondou a v nitrožilní aplikaci tekutin, popřípadě v podání antibiotické profylaxe. Protože se klinický stav hříbat s LFS navzdory jakékoliv léčbě zhoršuje, přistupuje se z humánního hlediska k jejich eutanázii (Chowdhary, 2013).

Z důvodu neexistující léčby je nutná profylaxe, kterou představují genetické testy. Testování je snadné, velmi přesné a stanovuje se ze vzorku EDTA krve nebo 20 – 30 chlupových kořenů z hřívy nebo ocasu. Testována musí být všechna chovná zvířata, aby se zabránilo vzniku nových případů a možnému šíření mutované alely (LABOKLIN GmbH und Co.KG, 2017b). Brooks et al. (2010) uvádí, že 10,3 % arabských koní egyptského původu (6 z celkového vzorku 58 koní) a 1,8 % arabských koní jiného původu než egyptského (1 z celkového vzorku 56 koní) bylo identifikováno jako nosič mutované alely.

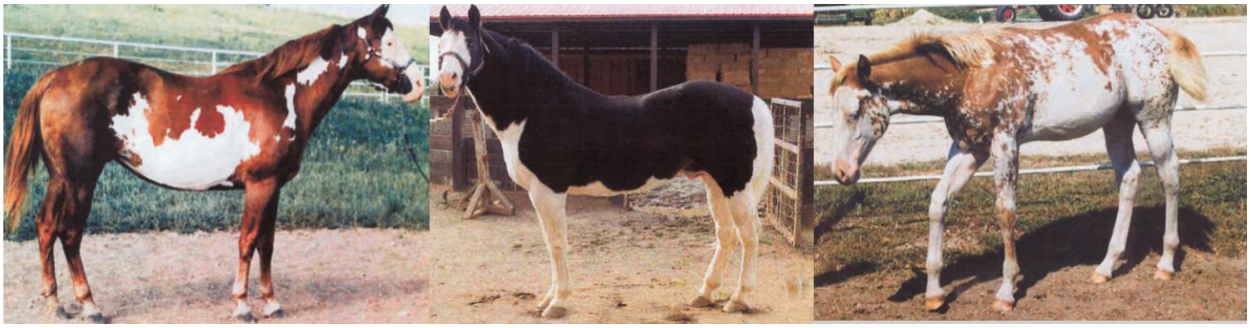
3.4.6 Letální syndrom bílých hříbat (OLWFS)– Overo lethal white foal syndrome

Toto kongenitální onemocnění s autozomálně dominantní dědičností je spojováno především s plemeny koní, u kterých je žádoucím projevem fenotypu zbarvení strakoš. American Paint Horse Association rozlišuje dle tvaru, velikosti a umístění bílých vzorů na těle dva základní typy strakatosti – overo a tobiano. Pro tobiano jsou charakteristické vysoké odznaky na všech čtyřech končetinách a ohraničené kruhové či oválné bílé skvrny různého rozsahu, které přecházejí přes hřbet s vertikální orientací. Ocas je často dvoubarevný. U typu overo se rozlišují tři podtypy označované jako frame overo, sabino a splashed white. Obecně jsou pro overo typické rozsáhlé bílé odznaky na hlavě a jasně ohraničené bílé skvrny s horizontálním uspořádáním nepřecházející přes hřbet ani kříž. Končetiny bývají pigmentované a ocas jednobarevný. American Paint Horse Association registruje i zbarvení tovero, které nese vlastnosti obou výše uvedených základních typ – tobiana a overa (Vrotsos et al., 2001; Lightbody, 2002; Parry, 2005).



Obr. 36 – Porovnání typu tobiano (vlevo) a overo (vpravo)

Zdroj: Vonderfecht et al., 1983



Obr. 37 – Tři podtypy overa, zleva frame overo, splashed white, sabino

Zdroj: Vrotsos et al., 2001

Obr. 38 – Tovero nesoucí znaky overa (rozsáhlé bílé odznaky na hlavě) i tobiana (vysoké odznaky na končetinách, dvoubarevný ocas a hříva)
Zdroj:
<http://www.whitehorseproductions.com/images/horsecolor/toveros/cool_bayou_breeze_grullo_tovero_stallion.jpg>

Letální syndrom bílých hříbat neboli aganglionóza megakolonu postihuje především hříbata plemene paint horse a quarter horse. Ojedinělé případy však byly popsány také u amerických miniaturních koní, pintů, anglických plnokrevníků a kříženců arabských. Kromě koní je aganglionóza popisována u hlodavců, koček, prasat a lidí. V humánní medicíně se toto onemocnění nazývá Hirschprungova choroba a je pro ni charakteristická nepřítomnost střevních gangliových buněk (tzv. aganglionóza) v distální části gastrointestinálního traktu. U koní se projevuje bílým plášťovým zbarvením se zanedbatelným výskytem skvrn (popřípadě i s jejich naprostou absencí) a rozsáhlou střevní aganglionózou, která vede ke střevní obstrukci (McCabe et al., 1990; Yan et al., 1998; Vrotsos et al., 2001; Parry, 2005; Finno et al., 2009).

Syndrom vzniká narušením vývinu, migrace nebo diferenciace multipotentních buněk neurální lišty během embryonálního vývoje. Neurální lišta je dočasnou embryonální strukturou, která se u obratlovců zakládá během vývinu centrálního nervového systému. Při uzavírání neurální trubice část buněk migruje do celého těla, kde se diferencuje do více než 50 druhů buněk. Buňky neurální lišty jsou zdrojem pro neurony, neurogliové buňky periferního nervového systému, buňky dřeně nadledvin, melanocyty či odontoblasty, které produkují zubovinu (dentin). Účastní se i vývinu srdce (Sláviková a kol., 2013).

3.4.6.1 Genetická podstata

Genetický defekt zodpovědný za OLWFS spočívá v dinukleotidové mutaci (TC → AG), která má za následek substituci izoleucinu za lysin v kodonu 118 endotelin B receptor genu (EDNRB). Ten je lokalizován na chromozomu ECA17. Endotelin B receptor a endotelin 3 jsou nezbytné pro normální vývoj melanocytů a střevních ganglií (Yan et al., 1998; Finno et al., 2009).

Yan et al. (1998) uvádí, že nejvíce postižených hříbat se rodí v důsledku páření jedinců se zbarvením overo. Postižená hříbata jsou vzhledem k Lys (lysinu) homozygotní (Lys118/Lys118), nosiči (rodiče postižených hříbat) jsou heterozygotní (Ile118/Lys 118) (Finno et al., 2009). Dle studie Vrotsos et al. (2001) je 73 % všech koní se zbarvením overo nositeli mutované alely Lys118. Z toho lze předpokládat cca 13 % výskyt hříbat postižených OLWFS.

3.4.6.2 Klinické příznaky

Pro postižená hříbata je charakteristická bílá nebo téměř bílá srst, která vzniká v důsledku absence kožních melanocytů (Parry, 2005). Vrotsov et al. (2001) uvádí, že pigmentace je v těchto případech omezena pouze na sítnici a že u některých jedinců mohou být v ocasu a hřívě přítomny malé pigmentované oblasti.

Obr. 39 – Klisna frame overo a její hříbě postižené OLWFS
Zdroj: Vrotsos et al., 2001

Narozená hříbata mají zhoršenou inervaci střevního traktu kvůli absenci gangliových buněk (submukózní a myecentrické pleteně) v kaudální části tenkého střeva, ve slepém střevě a tračníku (McCabe et al., 1990; Parry, 2005; Finno et al., 2009). Nejvíce postiženým úsekem je kyčelník (ileum) (Finno et al., 2009). Absence gangliových buněk má za následek permanentní spazmus hladké svaloviny a vymizení peristaltických pohybů v postižené části střeva (Fuňáková a kol., 2014). Konečným důsledkem je neprůchodnost střeva a akumulace jeho obsahu (Sláviková a kol., 2013).

Hříbata vykazují po porodu normální chování i aktivitu, ale do 12 hodin po příjmu mleziva se u nich začínají vyvíjet klinické příznaky s postupující progresí (zhoršení příznaků). Neschopnost vyloučení mekonia vyúsťuje v těžkou koliku, která je vysoce rezistentní vůči podávaným analgetikům. Objevuje se abdominální distenze (roztažení), která je způsobena nahromaděním plynu v postižených úsecích trávicího traktu. Tento stav je velice bolestivý a může vést až k ruptuře střev (Santschi et al., 1998; Lightbody, 2002; Parry, 2005; Finno et al., 2009). Finno et al. (2009) uvádí, že kromě nedostatku kožních melanocytů a přítomnosti intestinálních lézí mají některá hříbata z nedostatku pigmentu modrou duhovku nebo jsou hluchá.

Hirschsprungova choroba u lidí se od OLWFS liší tím, že při ní nedochází k poruchám vývoje melanocytů a lze ji chirurgicky řešit (resekcí postiženého úseku, vytvořením střevní anastomózy) (Parry, 2005; Fuňáková a kol., 2014).

3.4.6.3 Diagnostika

Bílé hříbě, u kterého nedochází k vyloučení mekonia a u kterého se začínají rozvíjet kolikové příznaky, je téměř patognomické (charakteristické pro určitou chorobu) pro OLWFS. Ne všechna bílá hříbata vykazující kolikové příznaky však musí být postižena tímto syndromem. Proto je nutné u hříbat s abdominální bolestí břicha vyloučit další příčiny novorozeneckých kolik, mezi které patří především retence mekonia (zadržení smolky) a vrozená neprůchodnost střev (Parry, 2005; Finno et al., 2009). Ke stanovení správné diagnózy lze využít i ultrazvukové nebo rentgenové vyšetření s použitím kontrastní látky. Definitivní diagnóza je stanovena na základě genetického testování rodičů nebo hříběte (Finno et al., 2009). Parry (2005) však uvádí, že neexistuje žádný ante mortem test, který by diagnostikoval OLWFS ještě před úmrtím hříběte.

Mezi histopatolologické nálezy patří malé množství aktivních vlasových folikulů, nepřítomnost melaninu v kůži a absence gangliových buněk v postižených úsecích střev (Lightbody, 2002).

3.4.6.4 Léčba

Z důvodu neexistující účinné léčby jsou všechny případy smrtelné (Lightbody, 2002; Parry, 2005). Byly zdokumentovány pokusy o chirurgickou resekci postižených úseků střevního traktu, ale vzhledem k rozsáhlým lézím byly tyto snahy neúspěšné. Nejsou – li hříbata humánně utracena, umírají obvykle do 48 hodin po narození z důvodu střevní obstrukce (neprůchodnosti), která vede k ruptuře střev (McCabe et al., 1990; Parry, 2005).

Důležitá je profylaxe, která spočívá v genetickém testování jedinců. Analýza DNA se stanovuje z krve, která musí být dodána do laboratoře během 24 hodin, nebo z 15 až 20 chlupových kořenů hřívy a ocasu. Před zavedením testu DNA byli heterozygoti identifikováni podle fenotypického projevu, tedy podílu bílé srsti. Obecně platilo, že čím větší tento podíl byl, tím větší byla pravděpodobnost, že je daný jedinec heterozygot, tedy skrytý nositel onemocnění. Tato metoda však nebyla přesná (Lightbody, 2002).

3.4.7 Těžká kombinovaná imunodeficience (SCID) – Severe combined immunodeficiency

Těžká kombinovaná imunitní nedostatečnost je nejzávažnějším typem primárních imunodeficiencí. Jedná se o smrtelné autozomálně recesivní onemocnění způsobené výrazným nedostatkem T a B lymfocytů. Vyskytuje se především u arabských koní a jejich kříženců, dále u myší, psů a lidí (Lavoie, Hinchcliff et al., 2009; Arbani et al., 2015).

Roku 1973 byla SCID poprvé popsána u dvou hříbat arabského plnokrevníka. U prvního hříběte propukla ve čtyřech týdnech věku klinicky evidentní pneumonie. Bakteriologická zkouška nosního exsudátu odhalila přítomnost *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* a *Streptococcus pyogenes*. Třítýdenní rozsáhlá antibiotická a podpůrná léčba byla neúčinná a hříbě zemřelo. Nejpozoruhodnějším hematologickým zjištěním byla přítomnost pouhých 162 až 580 lymfocytů na mm^3, přičemž fyziologická hodnota se pohybuje v rozmezí 2000 až 6000 lymfocytů na mm^3. U druhého hříběte se v 9 týdnech věku objevil kašel s hnisavým výtokem z nosu. Celkový počet bílých krvinek (WBC) při prvotním vyšetření byl 3000 na mm^3 (fyziologická hodnota je 5,500 – 12,500 WBC na mm^3) s pouhými 30 lymfocyty na mm^3.

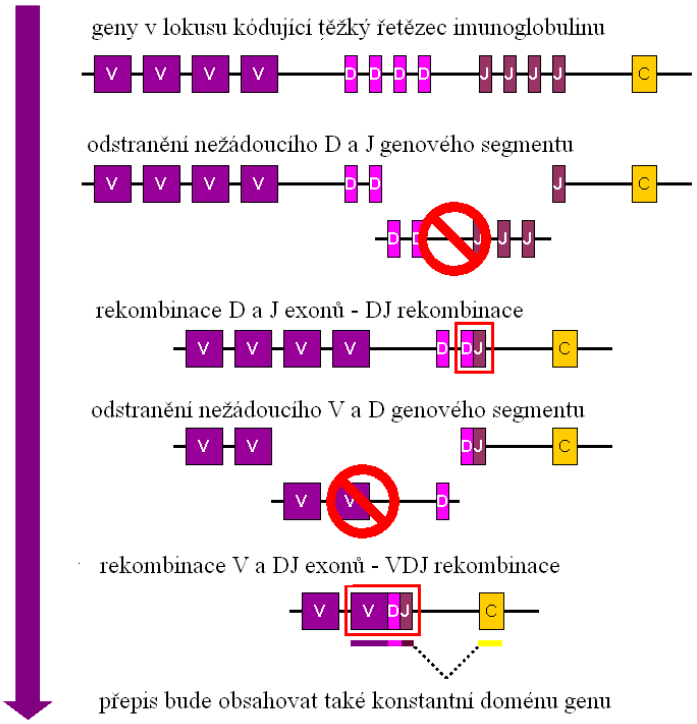
Antibiotická léčba nepomáhala a po 3 týdnech progresivní pneumonie požádali majitelé hříběte o jeho eutanazii. Z výsledků bylo patrné, že hříbata měla velmi malé množství zralých T a B lymfocytů. Ty jsou složkou specifické imunity, která řídí buněčně zprostředkovanou imunitu (T lymfocyty) a tvorbu protilátek (B lymfocyty). V důsledku humorální i buněčné imunitní nedostatečnosti podlehla nespecifickým sekundárním infekcím (McGuire and Poppie, 1973; Perryman, 2004).

3.4.7.1 Genetická podstata

Molekulární podstatu této poruchy objevil v roce 1997 Shin et al. (1997). Jedná se o deleci pěti párů bází a předčasný stop kodon v genu, který kóduje katalytickou podjednotku DNA – dependentní proteinkinázy (DNA – PKcs). Ta je důležitá pro molekulární mechanismus V(D)J rekombinace, kterým je sestavována variabilní doména imunolgobulinů a genů pro TCR (T – buněčný receptor).

Imunoglobuliny jsou proteiny složené ze dvou těžkých (H) a dvou lehkých (L) řetězců. Mohou být funkčně odděleny do variabilní (V) domény, která váže antigen, a konstantní (C) domény, která určuje efektorové funkce, jakou je například aktivace komplementu (Schroeder and Cavacini, 2010). V doména lehkých řetězců imunoglobulinů je kódována dvěma genovými segmenty. První segment kóduje prvních 95 – 101 aminokyselin lehkého řetězce a je označován jako genový segment V, protože kóduje většinu V domény. Druhý segment kóduje zbytek V domény (až 13 aminokyselin) a je označován jako spojovací neboli J genový segment. V oblast těžkého řetězce je kódovaná třemi genovými segmenty. Kromě segmentů V a J je tu ještě genový segment D, který leží mezi výše uvedenými segmenty. Proces rekombinace, který vytváří kompletní V doménu těžkého řetězce, je označován jako VDJ rekombinace (Janeway et al., 2001).

VDJ rekombinací vzniká rozmanitý soubor specifických imunitních receptorů, které jsou nezbytné k rozpoznávání množství antigenů a jsou důležité pro správné fungování imunitního systému. Nedostatek DNA – PKcs způsobí deaktivaci V(D)J rekombinace, což má za následek silnou imunodeficienci spojenou se zvýšenou buněčnou radiosenzitivitou (zvýšená náchylnost k ionizujícímu záření) (Wiler et al., 1995; Shin et al., 1997; Mansilla – Soto and Cortes, 2003; Piro et al., 2008).



Obr. 40 – Zjednodušené schéma V(D)J rekombinace těžkého řetězce imunoglobulinu
Zdroj: <https://www.slideshare.net/pratishthashinde/immune-system-evolution-new>

Delece způsobuje mutaci s posunem čtecího rámce v kodonu 3155 a dochází k vypuštění 967 aminokyselin z C – terminus, který zahrnuje celou fosfatidylinositol 3 – kinázovou doménu (Wiler et al., 1995).

Téhož roku Bailey et al. (1997) zjistili fluorescenční in situ hybridizací (FISH), že zmutovaný gen odpovědný za SCID je u koní umístěn na chromozomu ECA9p12.

Perryman and Torbeck (1980) prokázali u SCID autozomálně recesivní dědičnost, která se klinicky projevuje pouze v recesivně homozygotním stavu. Teplan a kol. (2006) uvádí, že bývají postižena obě pohlaví.

Nemocní jedinci se nejčastěji rodí v důsledku spáření dvou navenek zdravých heterozygotů. Ti jsou však skrytými přenašeči, neboť je v jejich genetické sestavě přítomna zmutovaná recesivní alela. Pravděpodobnost narození fenotypově zdravých jedinců je sice 75 %, z genotypového hlediska je však nutné zmínit padesátiprocentní pravděpodobnost vzniku heterozygotů, kteří mohou v šíření zmutované alely populací pokračovat (Teplan a kol., 2006).

3.4.7.2 Klinické příznaky

Vzhledem ke stavbě placenty, která je u klisen epitelchoriální a fetomaternální kontakt je tak méně aktivní, nezíská hříbě během březosti od své matky téměř žádné protilátky. Z tohoto důvodu je imunitní systém novorozených hříbat agamaglobulinemický. Mateřské mlezivo obsahuje kromě bílkovin, minerálních látek, tuku a laktozy i velké množství imonoglobulinů – IgA, IgE, IgM, IgG, a proto je velmi důležité, aby se hříbě co nejdříve po narození napilo kolostra a získalo tak prvotní pasivní imunitu (Wagner et al., 2006a; Toman a kol., 2009).

V prvních třech měsících života je tedy hříbě před patogeny chráněno imunoglobuliny získanými od své matky prostřednictvím kolostra (mlezivo) (Perryman, 2004). Během této doby musí získat aktivní specifickou imunitu, neboť hladina pasivně přenesených imunoglobulinů klesá velmi rychle, po třech týdnech po porodu na padesát procent, po čtyřech měsících jsou mateřské protilátky sotva detekovatelné (Frape, 2004).

A právě v tomto období se u hříbat postižených SCID začíná projevovat porucha imunitního systému. Kolem dvou měsíců věku začínají propukat v důsledku narušené buněčné i humorální imunity bakteriální infekce, nejčastěji bronchopneumonie. V některých případech může být onemocnění doprovázeno průjmem, který je spojován s přítomností *Cryptosporidium parvum* a koronavirů. Kromě bakteriálních infekcí se často vyskytuje i pneumocystoza a adenoviry, které napadají plíce a slinivku (Felippe, 2016).

3.4.7.3 Diagnostika

Před vývojem testu DNA byla SCID diagnostikována klinicky, a to až po smrti jedince. Perryman and Torbeck (1980) stanovili kritéria, podle kterých se určovalo, zda bylo hříbě imunodeficiencí postiženo či nikoliv. Mezi ně patří lymfopenie (méně než 1000 lymfocytů/mm^3 krevní plazmy), nedostatek imunoglobulinu M v krvi, který se účastní všech typů imunních reakcí a aktivuje komplement, a dále lymfocyty nereagující na stimulaci antigenu phytolectin in vitro.

Phytolectiny jsou zvláštní třídou proteinů vyskytujících se u rostlin, především luskovin, které mají vysokou afinitu pro cukry a spojují se s nimi na stejném principu jako protilátka s antigenem. Jsou označovány jako fytohemaglutininy z důvodu jejich schopnosti aglutinovat erytrocyty a stimulovat lymfocyty (Suh and Yun, 1985).

K výše stanoveným kritériím je nutné zařadit i hypoplastické změny sleziny, brzlíku a lymfatických uzlin, které spočívají ve ztrátě zárodečných (germinálních) center lymfatických uzlin a periarteriálních (nacházející se v okolí tepny) lymfocytárních pochev sleziny. Brzlík podléhá tzv. tukové infiltraci, kdy až 90 % jeho objemu je tvořeno tukovou tkání (MgGurie and Poppie, 1973; Perryman and Torbeck, 1980; Lund, 2007; Felippe, 2016).

Od roku 1997 je testování SCID snadné a velmi přesné. Jedinci je odebrán vzorek poskytující jeho genetickou informaci (krevní vzorek, vlasové folikuly, slizniční buňky z dutiny ústní), ze kterého se vyhodnotí, zda je či není přenašečem choroby. V posledních letech je tento test dostupný i v ČR. Pokud se ukáže, že je testovaný kůň nosičem defektního genu, test je zdarma. Oproti některým evropským zemím, kde je test na SCID požadován při licentaci hřebců, se v ČR testování pouze doporučuje, a to především u rizikových skupin. Mezi ně patří klisny, jimž během půl roku po narození uhynulo hříbě, a koně, jejichž rodič je známý přenašeč (Novotná, 2010; LABOKLIN GmbH und Co.KG, 2017c).

Cílem je snížit počet postižených hříbat vycházejících ze spojení dvou přenašečů. Díky testování jedinců na SCID je možné se této kombinaci zcela vyhnout. Pokud je přenašečem hřebec, doporučuje se požadovat po majitelích klisen SCID test a připouštět pouze klisny SCID negativní. To samé platí v případě klisny přenašečky (Novotná, 2010).

Nejjednodušší by bylo přenašeče z chovu zcela vyřadit. Tím by se SCID z populace arabských koní odstranila (Novotná, 2010). Bernoco and Bailey (1998) uvádí, že frekvence přenašečů arabských koní ve Spojených státech amerických činí 8,4 %.

To je však poměrně vysoké číslo. Když bychom všechny tyto jedince z plemenitby vyloučili, mohlo by se stát, že by některé cenné linie zcela vymizely. Navíc genová základna arabských koní je úzká a jejím dalším zúžením by mohlo nastat rozšíření ostatních genetických chorob. Za uvedených opatření (křížení pouze se SCID negativními jedinci) lze přenašeče v chovu ponechat (Novotná, 2010).

3.4.7.4 Léčba

Vzhledem k závažným infekcím dýchacích cest s oportunními organismy a intracelulárními patogeny je léčba hříbat trpících imunodeficiencí velice náročná. Antibiotická léčba a transfuze krevní plazmy poskytují pouze omezenou kontrolu nad nemocí a k úmrtí obvykle dochází do pěti měsíců věku (Felippe, 2016).

Roku 1986 došlo k transplantaci kostní dřeně u dvaatřicetidenního hříběte trpícího SCID s cílem vytvořit imunologickou reakci. Dárcem byl pravý sourozenec. Po čtyřiceti dnech od transplantace překročily cirkulující lymfocyty hodnotu 1000 buněk/mm^3 krve a po sto sedmdesáti dnech dosáhly počty T a B lymfocytů normálních hodnot. Více než 300 dnů po transplantaci hříbě zůstávalo zdravé a vykazovalo normální růst. V období po transplantaci nebyl zjištěn žádný prokazatelný důkaz reakce štěpu proti hostiteli. Hříbě zemřelo v pěti letech, avšak na příčinu nesouvisející se SCID ani s transplantací (Bue et al., 1986; Lund, 2007).

Jelikož se však jedná o náročnou a nákladnou terapii, přistupuje se ve většině případů k eutanazii (MgGurie and Poppie, 1973).

3.5 Nejvýznamnější genetické choroby s autozomálně dominantní dědičností

3.5.1 Hyperkalemická periodická paralýza (HYPP) – Hyperkalemic periodic paralysis

Myopatie lze rozdělit do několika skupin. První kategorie zahrnuje samotné poškození svalové tkáně, tzv. rhabdomyolýzu, která se projevuje zejména svalovou ztuhlostí a bolestivými křečemi. Do druhé skupiny se zařazují myopatie spojené s atrofií a slabostí, které jsou vyvolány neurogenními příčinami (nemoc motorického neuronu, botulismus), myogenními příčinami a příčinami spojenými s Cushingovým syndromem. Do třetí kategorie patří defekty vyplývající ze změn vodivosti svalových membrán, které vedou k myotonii nebo trvalé svalové kontrakci. Jedna z těchto poruch se nazývá hyperkalemická periodická paralýza. Vzniká v důsledku mutace genu kódujícího protein, který ovlivňuje funkci sodíkových kanálů v kosterních svalech (Spier, 2006).

Hyperkalemická periodická paralýza (HYPP) je svalová porucha s autozomálně dominantní dědičností vyskytující se především u plemen quarter horse, appaloosa a paint horse. Postihuje obě pohlaví, zástupce uvedených plemen i jejich kříženec (Kalová a Jahn, 2003; Spier, 2006). Podobné hereditární onemocnění u lidí se označuje jako Gamstorpova nemoc (Naylor, 1994). Ta byla popsána švédskou lékařkou v padesátých letech 20. století. V roce 1985 identifikoval J.H. Cox hyperkalemickou periodickou paralýzu u koní. Ukázalo se, že jde o přirozeně se vyskytující genetickou mutaci předávanou selektivním šlechtěním (Pang et al., 2011; Meyer et al., 1999). V prosinci 1992 byla nemoc spojena s populárním plemeníkem quarter horse, hřebcem Impressive, narozeným 15.4. 1969 (Naylor, 1994; Spier, 2006). Naylor (1994) uvádí, že v roce 1989 byl původ více než 2 % (tj. 55 521) všech registrovaných quarter

horse vysledován právě k tomuto hřebci. Kalová a Jahn (2003) tvrdí, že počet všech jedinců, kteří mají ve svém rodokmenu plemeníka Impressive, se odhaduje na 100 000. Z toho je více jak polovina postižena HYPP.

Obr. 41 – plemenný hřebec Impressive
Zdroj: <http://breedersguideonline.com/5-panel-testing/>

3.5.1.1 Genetická podstata

Onemocnění je způsobeno bodovou mutací genu SCN4A nacházejícím se na chromozomu ECA11. Genetická podstata spočívá v substituci cytosinu za guanin (tzv. transverzi), což má za následek záměnu fenylalaninu za leucin v alfa podjednotce sodného kanálu (Brosnahan et al., 2010). Ten je zodpovědný za normální svalovou kontrakci. Výsledkem je nesprávná funkce sodíkového kanálu a zvýšená propustnost buněčných membrán, která způsobuje snížení membránového potenciálu postižených svalových vláken. Ten je u zdravých koní roven -70 mV, u koní s HYPP stoupá na -55 mV. Vlivem funkčních změn sodno – draselné pumpy dochází k hromadění Na^+ uvnitř buněk a k vyplavování K^+ vně buněk. Trvalá depolarizace vede k rozvoji hyperkalemie a klinických projevů různé intenzity (Kalová a Jahn, 2003). U těžkých záchvatů nastává inaktivace sodíkového kanálu projevující se svalovou slabostí (Naylor, 1994).

HYPP vykazuje úplnou autozomálně dominantní dědičnost. To znamená, že přítomnost jediné mutované dominantní alely stačí k rozvoji příslušného fenotypu. Přestože byla vyloučena vazba na pohlaví, samci bývají afektováni častěji než samice. Příčina toho jevu je zatím neznámá. Při křížení zdravého jedince (nn) s jedincem heterozygotním (Nn) vzniká padesáti procentní pravděpodobnost narození zdravých potomků (nn) a padesáti procentní

pravděpodobnost narození heterozygotních potomků (Nn). Jsou – li oba rodiče heterozygotní (Nn), pak čtvrtina potomků bude zdravá (nn), čtvrtina dominantně homozygotní (NN) a polovina heterozygotní (Nn). Po křížení postiženého homozygotního jedince (NN) s jedincem zdravým (nn) se narodí sto procent heterozygotů (Nn) (Naylor, 1994; Kalová a Jahn, 2003).

3.5.1.2 Klinické příznaky

Nástup klinických příznaků je často nepředvídatelný a bez prokazatelné příčiny. Jedinci s dominantně homozygotní sestavou alel vykazují závažnější klinické příznaky, které se objevují již v raném věku. U heterozygotů je průběh mírnější a klinická manifestace propuká ve většině případů mezi druhým a čtvrtým rokem. Prvními příznaky bývají mírné záchvaty, které se projevují třesem svaloviny, pocením koně, a nakonec až jeho ulehnutím. To může být často zaměněno za příznaky kolikového onemocnění. Pocení a svalová fascikulace (samovolné záškuby svalových vláken) jsou pozorovány nejčastěji na bocích, laterální straně krku, oblasti ramen a mohou se postupně rozšířit až na celé tělo. Další stupeň záchvatu se projevuje mrkáním, zíváním, neschopností udržet hlavu ve vztyčené poloze, spazmem obličejových svalů a vyhřeznutím třetího víčka. Záchvaty bývají vyvolány různými faktory jako je náhlá změna v dietě, příjem stravy s vysokým obsahem draslíku, půst, nepravidelné krmení, nedostatečné uvolnění po zátěži, stres spojený s odstavem a transportem, březost, souběžná onemocnění a anestézie nebo těžká sedativa. S postupující progresí nastává problém s polykáním slin a zvyšuje se srdeční frekvence. Někteří jedinci vykazují dechové problémy vyplývající z ochrnutí dýchacích svalů. Především u homozygotních mladých koní je pozorován sípavý nádech, obstrukce horních cest dýchacích a paralýza hrtanu. U většiny pacientů se rozvíjí svalová slabost, která může vyvrcholit až v parézu pánevních končetin, kdy kůň zaujímá charakteristický psí posed. Záchvaty trvají až 60 minut a mohou v kterékoliv fázi spontánně ustat. Po jejich odeznění se pacienti navrací do původního stavu s minimálními poruchami chůze. U některých jedinců se časné příznaky nemusí vůbec objevit (Kalová a Jahn, 2003; Spier, 2006).

Obr. 42 – Psí posed
Zdroj: <https://www.acvs.org/large-animal/colic-in-horses>

3.5.1.3 Diagnostika

Diagnóza je stanovena na základě klinických příznaků, anamnézy, analýzy rodokmenu a zvýšené koncentrace draslíku během záchvatu. Posledním krokem v diagnostickém postupu bývá genetické vyšetření, které vykonávají pouze dvě laboratoře na světě – v Kalifornii a v Kanadě (Kalová a Jahn, 2003). Test DNA se vykonává ze vzorku EDTA krve nebo 20 – 30 chlupových kořenů z hřívy nebo ocasu (LABOKLIN GmbH und Co.KG, 2017a).

Hyperkalemická periodická paralýza je velmi často nesprávně diagnostikována jako kolikový syndrom, a to v důsledku velmi podobných klinických příznaků. Zvýšená pozornost by proto měla být věnována jedincům predisponovaným k tomuto onemocnění, kteří vykazují opakované ‚kolikové' příhody. K odlišení kolikového syndromu a HYPP může posloužit vzorek krevního séra. U pacientů s HYPP dochází během záchvatu ke zvýšení koncentrace draslíku na 6 až 12 mmol/l. Takto zvýšená hladina přetrvává maximálně dvě hodiny po odeznění záchvatu, proto je důležité odebrat vzorek co nejdříve. Správnou diagnostiku komplikuje celá řada diferenciálních diagnóz, mezi které lze, včetně výše zmíněného kolikového syndromu, zařadit i rhabdomyolýzu, laminitidu, onemocnění srdce, tetanus, obstrukci jícnu či dýchacích cest a neurologická onemocnění. Další možností diagnostiky je použití klinického testu a elektromyografie. Klinický test spočívá v perorální aplikaci chloridu draselného. V průběhu nadcházejících šesti hodin je pacient pečlivě sledován kvůli možnému nástupu záchvatu, který je u postiženého jedince vyvolán prudkým zvýšením koncentrace draslíku v séru.

Vzhledem k tomu, že závažnost záchvatu nelze odhadnout, není tento test považován za bezpečný (Naylor, 1994; Kalová a Jahn, 2003; Spier, 2006).

3.5.1.4 Léčba

Kalová a Jahn (2003) rozdělují terapii do tří skupin – urgentní terapie během akutního záchvatu, udržovací terapie a terapie preventivní.

Nastupující akutní záchvat lze v některých případech přerušit lehkou zátěží, např. lonžováním. Pohybem se zvýší hladina adrenalinu, který aktivuje sodno – draselnou pumpu a stimuluje tak návrat draslíku do buněk. Užitečné může být i podání obilovin nebo kukuřičného sirupu pro stimulaci inzulinu, jehož působením se zprostředkuje pohyb draslíku přes buněčnou membránu. V mírnějších případech lze indikovat sirup glukózový, epinefrin (3 ml 1:1000/500 kg, intramuskulárně) nebo acetazolamid (3 mg/kg, perorálně), který je diuretikum specificky vylučující draslík. Pokud u koně pozorujeme vážnější klinické příznaky, především ulehnutí a stridor, je nutné aplikovat intravenózně 23 % kalciumglukonát, na který většina koní reaguje okamžitě a postaví se. V případě nulového účinku je podán bikarbonát (1 mmol/kg). V případě dušnosti se přistupuje k tracheotomii (Kalová a Jahn, 2003; Spier, 2006).

Mechanismus udržovací terapie vedoucí k omezení až odstranění klinických příznaků spočívá ve vyplavování Ca^{2+} z endoplazmatického retikula kosterních svalů a je jím dosaženo aplikací acetazolamidu (2,2 mg/kg, 2x denně) nebo thiazidových diuretik (hydrochlorthiazid 0,5 – 1,0 mg/kg, 2x denně) (Kalová a Jahn, 2003).

Preventivní terapie je založena především na pravidelném denním režimu, krmení a pravidelné kontrolované zátěži. Doporučuje se krmit často a v malých dávkách krmivy s nízkým obsahem draslíku, tedy celým jádrem (oves, ječmen, kukuřice), kvalitním senem a trávou. Důležité je vyvarovat se zkrmování melasy, sójového oleje, vojtěšky (ve velkém množství), minerálních přídavků a solných lizů. U některých pacientů bylo s jejich stoupajícím věkem pozorováno snížení frekvence i závažnosti záchvatů (Kalová a Jahn, 2003; Spier, 2006).

Ve většině případů je prognóza příznivá, ale závažné a opakující se záchvaty můžou být pro daného jedince fatální (Spier, 2006).

Obr. 43 – Kůň po akutním záchvatu
Zdroj: <https://www.horsejournals.com/ethical-horse-breeding-equine-genetic-diseases>

3.5.2 Maligní hypertermie (MH) – Malignant hyperthermia

Maligní hypertermie (MH) je vzácné a život ohrožující farmakogenetické (manifestující se na základě geneticky podmíněné dispozice a působení farmak) onemocnění kosterního svalstva, které se projevuje jako nekontrolovatelná hypermetabolická reakce organismu na silná těkavá tzv. volatilní anestetika, jako je halothan, sevofluran, desfluran, a depolarizující svalová relaxancia, např. sukcinylcholin (Rosenberg et al., 2007; Schneiderbanger et al., 2014). Je považována za jednu z hlavních příčin úmrtí v průběhu anestezie (Brandt et al., 1999). Maligní hypertermie související s mutací genu RYR1 byla popsána u lidí, prasat, psů a u některých plemen koní, především quarter horse, appaloos, pony i anglických a arabských plnokrevníků (Aleman et al., 2004; Aleman et al., 2009). U lidí, psů a koní vykazuje autozomálně dominantní dědičnost, u prasat autozomálně recesivní dědičnost (Aleman, 2008).

Nejranější zmínky o nevysvětlitelných komplikacích a vzestupech tělesné teploty v souvislosti s anestezií pochází již z konce 19. století. První doložené případy byly hlášeny v časopise Journal of American Medical Association v roce 1900 (Morio et al., 1996). V této době byly během narkózy zaznamenány četné kazuistiky úmrtí spojené s perioperační (v období okolo operace) horečkou. Tyto nejasnosti přetrvávaly až do roku 1960, kdy profesor Denborough se svým týmem na základě konkrétního případu definovali maligní hypertermii

jako anesteziologickou komplikaci s familiárním charakterem. V následujících letech byly podobné případy z celého světa pečlivě dokumentovány. Od roku 1966, kdy byly v Torontu odhaleny hlavní patofyziologické mechanismy, začala úmrtnost díky zvýšenému povědomí anesteziologů a zlepšenému monitorování pacienta v průběhu anestezie pomalu klesat (Denborough et al., 1962; Britt, 1987; Bednařík, 2001; Schneiderbanger et al., 2014). Úmrtnost v 70. letech však stále přesahovala hranici 80 procent (Bandschapp and Girard, 2012). V roce 1975 byla malá dávka léku s názvem dantrolen sodný, u kterého v roce 1967 objevil profesor Snyder relaxační vlastnosti, testována doktorem Harrisem na prasatech plemene landrace. Cílem bylo zjistit, zda tato látka dokáže zvrátit nekontrolovatelnou reakci na anestetika (Britt, 1987; Allen, 1992).

Podezření na výskyt maligní hypertermie u koní vznikala sice již v šedesátých letech 20. století po zavedení inhalační anestezie ve veterinárním lékařství, ale první případ byl oficiálně zdokumentován až v roce 1975 (Aleman, 2008; Aleman et al., 2009).

3.5.2.1 Genetická podstata

V humánní medicíně je toto onemocnění označované jako MHS (z anglického malignant hyperthermia susceptibility) a bylo pro něho identifikováno šest odlišných lokusů – MHS1 až MHS6 (Aleman, 2008). Genetická podstata spočívá v konkrétní bodové mutaci na receptoru ryanodine1 (RYR1) a receptoru dihydropiridin (CACNA1SA). Kromě uvedeného receptoru RYR1, který převládá v kosterním svalstvu, jsou u savců známy další dvě izoformy ryanodinového receptoru: RYR2, který je primárně exponován v srdečním svalu, a RYR3, který byl nalezen v centrálním nervovém systému a v kosterní i hladké svalovině. Od roku 1990 je mutace genu RYR1 nacházejícím se na chromozomu 19q13.1 spojena s predispozicemi k MH. Schneiderbanger et al. (2014) však uvádí, že příčina v mutaci genu RYR1 byla zjištěna pouze u 50 % z 35 pacientů trpících MHS. Hinchcliff et al. (2012) tvrdí, že u koní došlo k objevení mutace (R2454G) na receptoru RYR1 až v roce 2004.

Dysfunkce RYR1 má za následek nadměrné uvolňování vápníku do myoplazmy (cytoplazma svalových buněk), které vede k hypermetabolickému stavu a následné buněčné smrti (Aleman et al., 2009). V důsledku zvýšené intracelulární koncentrace kalciových iontů dochází k výrazné a dlouho trvající kontrakci myofilament bez následné relaxace. Rozvíjí se již zmíněný hypermetabolický stav se zvýšenou spotřebou kyslíku, s nadprodukcí laktátu, oxidu uhličitého a tepla. Klesající hladina adenosintrifosfátu, který je marně využíván na snížení koncentrace intracelulárního vápníku, vede k selhání membránové integrity a uvolňování

draslíku a kreatinkinázy. Výsledkem je silná protrahovaná kontrakce svalových vláken projevující se svalovou ztuhlostí (rigiditou) (Rosenberg et al., 2007; Schneiderbanger et al., 2014).

3.5.2.2 Klinické příznaky

Experimentální důkazy z izolovaných a transfekovaných buněk naznačují, že příznaky a symptomy MH souvisí s nekontrolovatelným uvolňováním intracelulárního vápníku ze sarkoplazmatického retikula (SR) kosterního svalstva. Klinická manifestace, která je ve většině případů vyvolána halotanem nebo jeho kombinací s kofeinem či sukcinylcholinem, se vyznačuje zvýšeným aerobním a anaerobním metabolismem. Zvýšení svalového metabolismu vede k prudkému vzestupu tělesné teploty, která může překročit hranici 43 °C. U koní s MH se dále rozvíjí tachykardie, tachypnoe, arytmie, svalové kontrakce a ztuhlost. Pozorováno bývá i silné pocení a intermitentní prolaps třetího víčka. Nejčastější laboratorní abnormality zahrnují acidózu, vysoký krevní tlak, hyperkapnii (vzestup koncentrace oxidu uhličitého v arteriální krvi), zvýšené hodnoty kreatinkinázy v séru a poruchy elektrolytové rovnováhy. Svalová biopsie může poukázat na nespecifické myopatické změny, např. hyperkontrakci vláken, vyčerpání glykogenu, degeneraci či nekrózu. Tyto klinické a laboratorní příznaky se shodují s příznaky pozorovanými u lidí a prasat. Ke klinickým projevům maligní hypertermie může přispívat i přítomnost souběžných onemocnění a myopatií, například nutriční myodegenerace, způsobená nedostatkem vitaminu E, a PSSM (polysacharidy střádající myopatie – myopatie způsobená abnormálním nahromaděním glykogenu a jeho zvláštní patologické formy ve svalových vláknech) (Aleman et al., 2005; Ludvíková a Jahn, 2005; Aleman, 2008; Aleman et al., 2009; Schneiderbanger et al., 2014).

Obr. 44 – Smrtelný stav – vyhřeznutí třetího víčka, kontraktura čelisti a žvýkacích svalů, retrakce (stažení) ušních boltců, silné pocení
Zdroj: Aleman, 2008

3.5.2.3 Diagnostika

Stanovení diagnózy před použitím anestezie je obtížné. U pacientů trpících nespecifickými myopatiemi, trvale zvýšenou hladinou sérové kreatinkinázy nebo u nichž na základě rodinné či osobní anamnézy existuje podezření na genetické predispozice k MH, je možné stanovit diagnózu prostřednictvím in vitro kontrakčního testu (IVCT). U koní se nejčastěji vykonává na vzorku vnějšího mezižeberního svalu získaného otevřenou biopsií, který je vystaven stanoveným koncentracím halotanu nebo kofeinu. Pokud dojde k rozvoji kontraktury, jejíž síla přesahuje uvedené prahové hodnoty, je pacient diagnostikován jako MHS (MH susceptible – dispozice k MH). Bohužel tento test není snadno dostupný a vyžaduje vyškolené pracovníky, vhodná zařízení a čerstvé vzorky. V posledním desetiletí má stále větší význam analýza DNA realizovaná prostřednictvím vzorku krve (EDTA) nebo chlupových kořínků, díky které lze odhalit mutaci v genu RYR1. Řada studií se dále zaměřuje na vývoj méně invazivních zkušebních postupů pro stanovení predispozic k MH, například sledování intramuskulární hladiny laktátu podle mikrodialýzy (Aleman, 2009; Schneiderbanger et al., 2014).

3.5.2.4 Léčba

Prognóza závisí na rychlosti zahájení vhodné léčby. Ta spočívá v okamžité eliminaci spouštěcích činitelů, kteří musí být nahrazeni intravenózními opioidy, sedativy či nedepolarizujícími myorelaxancii, a následném zahájení hyperventilace čistým kyslíkem. Důležité je pohotové podání dantrolenu, což je hydantoinový derivát působící jako specifický antagonista receptoru RYR1, který inhibuje uvolňování vápníku ze sarkoplazmatického retikula. Tento lék byl uveden v intravenózní formě do běžné praxe až v roce 1979. Po zavedení dantrolenu se úmrtnost u lidí snížila z přibližně 70 % – 80 % na 5 % (Urwyler and Hartung, 1994; Schneiderbanger et al., 2014). Úmrtnost koní je vyšší, odhaduje se na 34 % (Aleman et al., 2009). U pacientů je dále nutné snížit jejich tělesnou teplotu aktivním chlazením a uskutečnit biochemickou analýzu krevních plynů, elektrolytů, transaminázy, laktátu a myoglobinu. Pacienti musí být pečlivě sledováni po dobu 48 – 72 hodin, protože může dojít k opětovnému vzplanutí syndromu. Realizovány by měly být i testy na diseminovanou intravaskulární koagulaci, což je život ohrožující stav s nepříznivou prognózou charakterizovaný zvýšenou krvácivostí a vznikem mikrotrombů, a rozbor moči kvůli možnému selhání ledvin, které je častou komplikací (Hufová et al., 2001; Rosenberg et al., 2007).

3.5.3 Polysacharidy střádající myopatie (PSSM) – Polysaccharide Storage Myopathy

Polysacharidy střádající myopatie (PSSM z anglického Polysaccharide Storage Myopathy) je nervosvalové onemocnění s autozomálně dominantním způsobem dědičnosti, při kterém dochází k abnormálnímu nahromadění glykogenu a jeho patologické formy ve svalových vláknech. Tato metabolická myopatie je jedním z onemocnění, které se projevuje syndromem akutní rabdomyolýzy (SAR), známém též pod názvem paralytická myoglobinurie, sváteční nemoc, nemoc pondělního rána, černé močení nebo tying – up (Valentine et al., 1997; Ludvíková a Jahn, 2005; Finno et al., 2009).

Syndrom akutní rabdomyolýzy (SAR) se objevuje v souvislosti s onemocněními, u kterých dochází k narušení kontinuity svalové membrány (sarkolemy) a úniku myoglobinu a intracelulárních enzymů (CK – kreatinkináza) mimo svalové vlákno. Nástup klinických příznaků, mezi které patří především bolestivé svalové křeče a myogloburinemie, je obvykle vázán na předcházející fyzickou zátěž. V klinické praxi se lze setkat i s myopatiemi, u nichž dochází k rozpadu svalových vláken a nástupu klinických příznaků pozvolna během několika dní. Obvykle se jedná o nutriční myodegenerace, které jsou způsobené nedostatkem selenu a vitamínu E v organismu. Dříve byla rabdomyolýza považována za jediné onemocnění

popisované jako azoturie (zvýšené množství dusíkatých látek v moči). V současné době je známo, že rabdomyolýza je syndromem projevujícím se u několika různých nozologických jednotek, které se i přes podobnost v klinické manifestaci podstatně liší svojí etiopatogenezí (Ludvíková a Jahn, 2005; Valberg, 2009; Baird et al., 2010). Dle Valberg et al. (1999) byly navrženy následující příčiny spouštějící SAR: hypotyreóza (snížená tvorba a sekrece hormonů štítné žlázy), nedostatek elektrolytů, laktátová acidóza, poruchy ukládání glykogenu a poruchy svalstva. Ludvíková a Jahn (2005) uvádí, že etiopatogeneze akutní rabdomyolýzy není dodnes spolehlivě objasněna.

První souvislosti nadměrného ukládání glykogenu s epizodami rabdomyolýzy byly objeveny Carlstromem v roce 1932 (McCue et al., 2006). PSSM jako onemocnění projevující se rekurentní zátěžovou rabdomyolýzou bylo identifikováno až o 60 let později, v roce 1992. Od této doby bylo PSSM diagnostikováno u více než 50 plemen koní (Aleman, 2008; Söderqist et al., 2013).

3.5.3.1 Genetická podstata

V roce 2008 byla celogenomovou asociační analýzou identifikována konkrétní příčina PSSM, kterou je bodová mutace v genu GYS1 nacházejícím se na chromozomu ECA10. Přesněji se jedná o substituci deseti párů bází v genu GYS1 kódující enzym, který je zodpovědný za syntézu svalového glykogenu. Vlivem mutace je tento enzym neustále aktivní, čímž dochází k neregulované syntéze glykogenu a k narušení jeho aerobního metabolismu (Finno et al., 2009; Baird et al., 2010; Valberg, 2010). Baird et al. (2010) uvádí, že mutace vznikla v Evropě již před více než 1200 lety.

Velice významný objev učinila studie McCue et al. (2008), kteří genetickým testováním stovek koní postižených PSSM odhalili, že mutace v genu GYS1 není jedinou příčinou tohoto onemocnění.

V současné době jsou známy dvě formy polysacharidové myopatie. Forma PSSM způsobená mutací genu GYS1 je označována jako typ 1 (PSSM1), zatímco forma nebo formy PSSM, které nejsou způsobené touto mutací a jejichž původ je dosud neznámý, jsou označovány jako typ 2 (PSSM2) (Baird et al., 2010).

Typ 1 (PSSM1) se vyskytuje minimálně u dvaceti různých plemen koní včetně quarter horse, paint horse, appaloosy, peršerona, belgického koně, haflinga, morgana, mustanga,

tennesseeského mimochodníka či koně hannoverského. Výskyt tohoto typu se odhaduje na 87 % u chladnokrevných koní, na 24 % u koní plemene quarter horse a na 18 % u koní teplokrevných (McCue et al., 2008; Valberg, 2010). Loving (2009) uvádí, že u některých jedinců plemene quarter horse se spolu s mutací genu GYS1 objevuje i mutace genu RYR1 způsobující další svalovou poruchu – maligní hypertermii.

Typ 2 (PSSM2) postihuje především quarter horse, anglické a arabské plnokrevníky a některá teplokrevná plemena. Představuje asi 73 % případů PSSM u quarter horse a jemu příbuzných plemen a 80 % případů PSSM u teplokrevných plemen (McCue et al., 2008; Valberg, 2010). Loving (2009) uvádí, že u žádných anglických a arabských plnokrevníků a klusáků není tyig – up (syndrom akutní rabdomyolýzy) a nadměrné ukládání glykogenu způsobeno mutací GYS1.

3.5.3.2 Klinické příznaky

Průměrný věk nástupu klinických příznaků se mezi jednotlivými plemeny liší. U plemene quarter horse se klinické příznaky začínají objevovat kolem 5. roku, u teplokrevných koní mezi 7. a 11. rokem a u chladnokrevných koní kolem 8. roku. U mnoha chladnokrevných koní probíhá však onemocnění asymptomaticky (bezpříznakově). Nástup klinických příznaků je obvykle vázán na předcházející fyzickou zátěž, a to zejména tehdy, pokud kůň před výkonem několik dní odpočíval (Ludvíková a Jahn, 2005; Finno et al., 2009; Söderqist et al., 2013).

Oba typy PSSM se projevují syndromem akutní rabdomyolýzy, pro kterou je charakteristická myalgie (bolestivost svalů), pocení, neochota k pohybu, svalová ztuhlost a zvýšená frekvence dýchání. Postiženy bývají především svaly zádě, hřbetu a plecí, které jsou oteklé a při palpaci výrazně tvrdé. U některých jedinců se vyskytují mírné koliky a myoglobinurie (tmavé zbarvení moči). U teplokrevných koní bývá pozorována bolestivost hřbetu, neochota ke shromažďování, kulhání na pánevní končetiny, poruchy chůze a svalové atrofie (zmenšení tkáně vyvolané úbytkem buněk). U subakutních a chronických myopatií může být jediným příznakem neochota k pohybu či shromáždění, snížený výkon nebo pouhá bolestivost svalů (Ludvíková a Jahn, 2005; Finno et al., 2009; Valberg, 2009; Söderqist et al., 2013).

Spouštěcím faktorem rabdomyolýzy je především nedostatek pravidelné fyzické zátěže (např. trénink), vysoký podíl polysacharidů v krmné dávce nebo prodloužená doba odpočinku mezi jednotlivými tréninkovými dávkami (Aleman, 2008). Záchvaty obvykle začínají

po 10 – 20 minutách práce v kroku a klusu, u jedinců s typem PSSM1 mohou však nastat i spontánně (Finno et al., 2009; Valberg, 2009). Při záchvatu se myoglobin uvolněný ze svalového vlákna dostává krevním oběhem do ledvin, kde působí nefrotoxicky. Toxický účinek se zvyšuje při dehydrataci a acidóze, neboť rozpustnost myoglobinu v kyselé moči je výrazně nižší. Následkem může být akutní renální selhání a smrt jedince (Ludvíková a Jahn, 2005).

Onemocnění postihuje dominantní homozygoty i heterozygoty (McCue et al., 2008). Finno et al. (2009) uvádí, že mezi dominantními homozygoty a heterozygoty nebyl zjištěn žádný klinický rozdíl. Nicméně se zdá, že u homozygotů je projev klinických příznaků výraznější.

3.5.3.3 Diagnostika

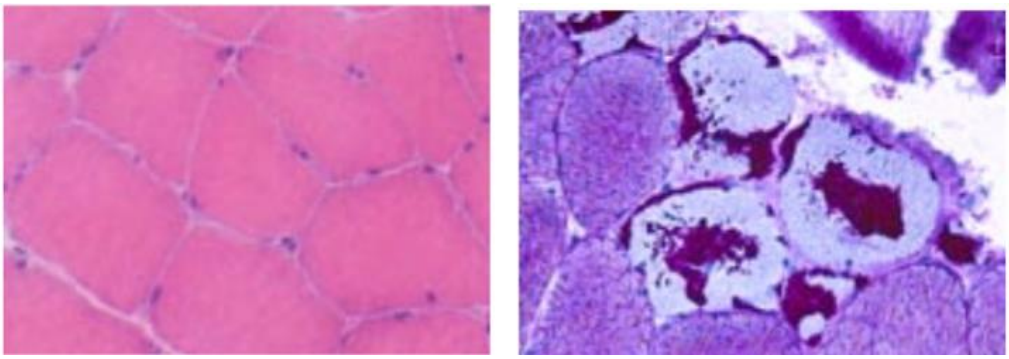
Diagnostika probíhá na základě klinických příznaků, aktivity svalových enzymů v krevním séru nebo plazmě, biopsie svalu a genetického testování (Ludvíková a Jahn, 2005; Söderqist et al., 2013).

Podpůrnou metodou diagnostiky PSSM je stanovení aktivity kreatinkinázy (CK) a aspartát aminotransferázy (AST), které lze detekovat v krevním séru nebo plazmě. Jedná se o intracytoplazmatické enzymy podílející se na energetickém metabolismu svalových vláken. Zvýšená aktivita CK v rozmezí několika dnů indikuje pokračující poškozování svalových vláken a zvýšení hodnot AST bez současného zvýšení CK poukazuje na možné poškození jiných orgánů, např. jater (Ludvíková a Jahn, 2005).

U postižených jedinců plemene quarter horse dochází k trvalému zvýšení hodnot CK a AST a k trojnásobnému zvýšení aktivity CK během 4 hodin po ukončení fyzické zátěže (max. 15 minut v kroku a klusu). Aktivita CK a AST u těchto koní dosahuje průměrných hodnot 2809 a 1792 U/l (jednotek na litr) v tomto pořadí, přičemž fyziologické hodnoty jsou 205 – 555 a 90 – 565 U/l (Söderqist et al., 2013). Finno et al. (2009) tvrdí, že u chladnokrevných i teplokrevných koní postižených PSSM jsou hodnoty CK a AST fyziologické.

Typ 1 může být diagnostikován na základě genetického testu, pro který lze použít krev nebo chlupové cibulky (Söderqist et al., 2013). U paintů a quarterů, kteří vykazují opakované a těžké záchvaty rabdomyolýzy, se doporučuje testovat i na mutaci genu RYR1 způsobující maligní hypertermii. Pokud je genetický test negativní, je nutné potvrdit diagnózu PSSM2

nebo jiné potenciální svalové poruchy biopsií svalu (Loving, 2009). Finno et al. (2009) uvádí, že definitivní diagnózu na základě biopsie lze stanovit u koní starších 2 let. U jedinců mladších 2 let nemusí být akumulace glykogenu ve svalových vláknech ještě patrná.



Obr. 45 – Příčný řez kosterního svalu barveného PAS u zdravého koně (vlevo) a u koně trpícího PSSM (vpravo)
Zdroj: <http://www.vetmed.ucdavis.edu/ceh/local_resources/pdfs/pubs-HR23-2-bkm-sec.pdf>

3.5.3.4 Léčba

Terapie by měla spočívat v zabránění dalšího poškozování svalových vláken, obnově elektrolytové a tekutinové rovnováhy a udržení fyziologických renálních funkcí. U jedinců s akutními záchvaty je indikován několikahodinový klid na boxe, jenž by neměl přesahovat 48 hodin. Delší odpočinek by mohl vést k opětovným episodám rabdomyolýzy. Nutné je zkontrolovat stav hydratace, neboť přetrvávající dehydratace může způsobit akutní selhání ledvin. U pacientů s těžším průběhem je zapotřebí zabezpečit dostatečnou hydrataci fyziologickým roztokem podávaným perorálně nebo intravenózně. Aplikace nesteroidních antiflogistik a analgetik (NSAID) spolu s klidem na boxe může být u mírně postižených jedinců jedinou terapií. Z důvodu nefrotoxického účinku NSAID je důležité u pacientů s výraznějším postižením zhodnotit stav hydratace a u dehydratovaných koní bezprostředně zahájit hydratační terapii. Při nedostatečné produkci moči nebo anurii je nutná terapie diuretiky (např. furosemid v dávce 0,5 – 1 mg/kg i. v. nebo i. m. v intervalu 12 hodin) (Ludvíková a Jahn, 2006; Finno et al., 2009).

Preventivní opatření proti vzniku záchvatů zahrnuje dodržování diety a správných zásad tréninkového režimu, mezi které patří: poskytnutí dostatečného času na adaptaci na novou dietu

před zahájením tréninku, omezení intenzity a doby trvání tréninku a zajištění pravidelné práce s minimálním počtem odpočinkových dní. Dietní opatření by mělo být zaměřeno na snížení škrobu a zvýšení tuku jako alternativního zdroje energie v krmné dávce (Finno et al., 2009; Valberg, 2009; Söderqist et al., 2013).

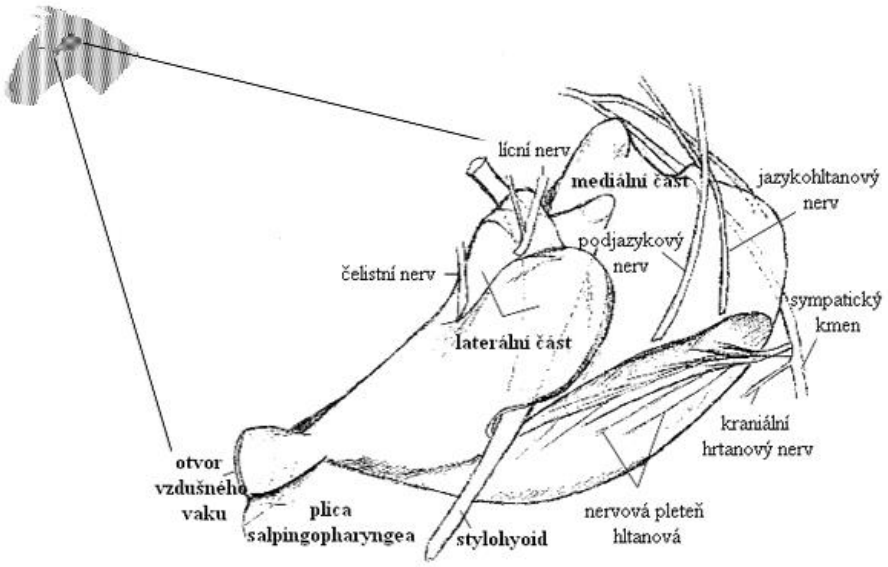
Finno et al. (2009) uvádí, že při dodržování výše uvedených zásad (dodržování diety a speciálního tréninkového režimu) se až u 80 % koní snižují klinické projevy onemocnění.

3.6 Nejvýznamnější genetické choroby s jiným typem dědičnosti

3.6.1 Nadmutí vzdušných vaků (GPT) – Guttural pouch tympany

Vzdušné vaky jsou specifickou anatomickou strukturou, kterou popsal u koně, jako prvního živočišného druhu, roku 1764 francouzský veterinární lékař Claude Bourgelat. Od té doby byly objeveny také u tapírů, damanů, nosorožců, jihoamerický lesních myší a u některých druhů netopýrů (Baptiste, 2000; Blazyczek et al., 2004b; Dobešová a kol., 2009).

Jedná se o párové, vzduchem plněné divertikly (vychlípenina stěny dutého orgánu) Eustachovy trubice, jejichž objem se liší v závislosti na velikosti koně a obvykle činí 300 – 500 ml. U koní jsou vzdušné vaky umístěny za kaudálním okrajem mandibuly, ventrálně pod křídlem atlasu. Jejich kostěný podklad tvoří kaudo – rostrálně procházející stylohyoid (velká větev jazylky), který formuje dutinu na část laterální a dvakrát objemnější část mediální. I přes to, že jsou vaky pod musculus longus capitis (hluboký krční sval; odstup – processus costalis vce 6 – 2; úpon – synchondrosis sphenooccipitalis) od sebe odděleny pouze tenkou membránou, ke komunikaci mezi nimi nedochází. Jejich vlastní dutina je v přímém kontaktu s životně důležitými strukturami, jakými jsou například arteria carotis interna (vnitřní krkavice), IX., X., XI., XII. hlavový nerv, ganglion cervicale craniale (kraniální krční ganglion – konec sympatického kmene) nebo sympatikus. Stěny jsou vystlány řasinkovým epitelem, přítomny jsou také lymfatické uzliny a mukózní žlázky, které produkují hlenovitý sekret (Baptiste, 2000; Perkins et al., 2003; Mitchell et al., 2006; Dobešová a kol., 2009).



Obr. 46 – Důležité anatomické struktury vzdušného vaku koní
Zdroj: <http://www.itarget.com.br/newclients/abraveq2012/down/2012/weva/437.pdf>

Každý vak komunikuje s hltanem přes faryngeální ústí Eustachovy trubice. V její kaudální části se vyskytuje měkká tkáňová struktura (slizniční řasa) známá jako plica salpingopharyngea, která leží těsně pod chrupavčitým otvorem vzdušných vaků a jejíž nadměrnou či abnormální funkcí může dojít k zástavě proudění vzduchu ze vzdušných vaků do nosohltanu. Tím dochází k patologickému stavu označovanému jako nadmutí vzdušných vaků. Dalším možným vysvětlením příčiny projevu tohoto vzácného onemocnění může být i neuromuskulární dysfunkce (týkající se nervů a svalů) či infekce horních cest dýchacích. Ve většině případů však nebyly při endoskopickém vyšetření žádné anatomické abnormality pozorovány a přesná etiologie tohoto onemocnění tak zůstává neznámá (Perkins et al., 2003; Dobešová a kol., 2009; Zeitz et al., 2009; Wilson, 2010; Metzger et al., 2012).

I přes to, že je fyziologická funkce vzdušných vaků předmětem diskuzí již dvě století, nebyla doposud objasněna. Nejčastěji uváděnou hypotézou v současnosti je, že vzdušné vaky mohou sloužit k selektivnímu ochlazování mozkové tkáně, zejména během intenzivní zátěže (Mitchell et al., 2006; Dobešová a kol., 2009).

Nejvíce případů bylo hlášeno u arabských a anglických plnokrevníků, německých teplokrevníků a v chovech quarter horse, appaloosa, paint horse či amerického sedlového koně (Zeitz et al., 2009). Dle studie Blazyczek et al. (2004b) bylo v letech 1994 až 2001 nadmutí vzdušných vaků diagnostikováno u 51 hříbat, z nichž 22 hříbat bylo příslušníkem arabského

plnokrevníka. Ve sledovaném souboru bylo třikrát více klisniček než hřebečků, přičemž klisničky mohou být postiženy až čtyřikrát častěji než hřebečci. U hříbat arabského plnokrevníka byly shromážděny informace o jejich rodokmenu a následnou analýzou bylo zjištěno, že některá hříbata pocházela ze stejné rodiny. To přineslo podezření na možný genetický vliv.

3.6.1.1 Genetická podstata

Komplexní segregační analýza představuje obecný postup pro hodnocení přenosu zvláštnosti v rodokmenech. Může být aplikována na jakoukoliv strukturu rodokmenu a pracuje jak s kvalitativními, tak kvantitativními znaky (Jarvik, 1998). Pomocí komplexní segregační analýzy byla prokázána polygenní nebo smíšená monogenně – polygenní dědičnost u arabských koní. Pro německé teplokrevné koně bylo navrženo řízení recesivními geny (Zeitz et al., 2009; Reuss, Chesen et al., 2015).

V roce 2009 bylo u 143 koní z pěti arabských a pěti německých teplokrevných rodin skenování kompletního genomu pro GPT a výzkum genetické struktury 257 mikrosatelitů. Mikrosatelity, též jednoduché opakující se sekvence nebo krátké tandemové repetice, představují úseky DNA, které jsou složené z krátkých repetativních jednotek o délce 1 – 6 párů bází. Jsou rozšířené jak v eukaryotickém, tak v prokaryotickém genomu, a vykazují vysokou úroveň polymorfismu alel (v populaci existují pro určitý znak minimálně 2 genetické varianty – alely). Mají vysokou mutační rychlost a obvykle se vyskytují v nekódujících oblastech. Mikrosatelity představují důležitý typ genetického markeru (známá sekvence DNA, jenž může být jednoduše identifikována), který hraje důležitou roli při generování genetické variability, při určování paternity, individuální identifikaci jedince v mnoha odvětvích, a i při studiu dědičných onemocnění, případně při hledání jejich příčin (Tóth et al., 2000; Bhargava and Fuentes, 2010). Pomocí vícebodové neparametrické vazebné analýzy byla zjištěna významná vazba na chromozomech ECA2 a ECA15 pro QTL (z anglického Quantitative Trait Locus, lokus kvantitativních vlastností) (Zeitz et al., 2009). Tato metoda lokalizuje pouze oblast genomu vázanou s chorobou a dosahuje velikosti 30 cM (centimorgan, měrná jednotka frekvence rekombinance, kdy 1cM = 1 % pravděpodobnost, že dojde k rekombinaci) (Glazier et al., 2002). Haplotypy (skupina alel, které jsou ve vazbě, tudíž jsou preferenčně předávaný potomkům pohromadě) včetně dvou až čtyř mikrosatelitů uvnitř QTL na ECA2 a ECA15 byly u obou pohlaví i plemen spojené s projevem GPT. Dvou až čtyřnásobně vyšší výskyt GPT u klisen byl vysvětlen přítomností pohlavně specifických QTL.

Metzger et al. (2012) uvádí, že u německých teplokrevníků byla evidována velmi vysoká vazba při 41 – 43 Mb (megabáze = milion bází) na ECA3, což naznačuje, že hlavní gen pro GPT se může nacházet v tomto segmentu nebo v jeho blízkosti. Existuje možnost, že lokusy kvantitativních vlastností mohou skrývat geny napojené prostřednictvím regulačních účinků na jiné geny. V postavení kandidátních genů na ECA15 je TTC27 či BIRC6 důležitý pro životaschopnost buněk.

3.6.1.2 Klinické příznaky

Nadmutí jednoho nebo obou vzdušných vaků se nejčastěji projevuje u hříbat od prvních týdnů života do jednoho roku věku. V počáteční fázi onemocnění se vyskytuje unilaterální nebo bilaterální nebolestivý otok v příušní oblasti, ale s progresivním nadýmáním vaků dochází k projevům nových symptomů. Objevuje se dušnost, hnisavý výtok z nozder či faryngeální stridor (hvízdavý, pískavý, chrčivý zvuk). Postupné zúžení hltanu vede také k častému polykání, dysfagii (poruchy polykání) a aspirační pneumonii. Komplikací pak může být bakteriální infekce a sekundární empyém (dutina vyplněná hnisem) (Zeitz et al., 2009; Blazyczek et al., 2004a; Reuss, Chesen et al., 2015).

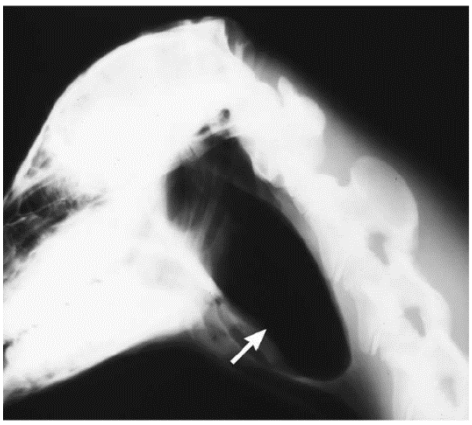
Obr. 47 – bilaterální retrofaryngeální (v oblasti za hltanem) otok u hříběte s GPT

Zdroj:

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-84782015000601062>

3.6.1.3 Diagnostika

Diagnóza je snadno stanovitelná pouze na základě klinických příznaků. Krevní obraz pacientů dosahuje, vyjma jedinců s aspirační pneumonií, fyziologických hodnot. Nejtěžší úkol spočívá v určení, zda se jedná o unilaterální nebo bilaterální formu GPT, neboť při unilaterálním postižení velmi často dochází k otoku i na kontralaterální straně. Endoskopie je nejčastější metodou, která se používá jak pro stanovení konkrétní diagnózy, tak i pro vyšetření horních cest dýchacích. Pokud je zasažen pouze jeden ze vzdušných vaků, pak průchod endoskopu do postižené oblasti způsobí její kompletní dekompresi. V případě, že endoskopem vyšetřovaná strana dekomprimuje, ale kontralaterální strana nikoliv, pak jsou postiženy oba vzdušné vaky. Jestliže k žádné změně ve vnějším vzhledu ani jednoho ze vzdušných vaků nedojde, pak se s největší pravděpodobností jedná o jednostranné postižení na kontralaterální straně. Druhou metodou je zavedení Chambersova katetru pod endoskopickým vedením do nejnadmutějšího místa vzdušného vaku. Velmi riskantní je vnější dekomprese vzdušného vaku jehlou. Tato metoda se z důvodu vysoké pravděpodobnosti iatrogenního poškození (poškození vyvolané lékařem, jeho neuváženým jednáním, špatným vyšetřením či chybným léčením) neurovaskulárních struktur vzdušného vaku nedoporučuje. Velmi důležité je rentgenologické vyšetření, které může pomoci při diagnostice zejména v případech, kdy závažnost onemocnění znemožňuje endoskopické vyšetření. Problémem této diagnostiky je, že léze zjištěné na rentgenových snímcích jsou jen zřídka kdy patognomonické (charakteristické pro určitou chorobu), proto jsou zapotřebí další diagnostické testy nebo chirurgická explorace (zkusný chirurgický zákrok umožňující zpřesnění diagnózy) (Perkins et al., 2003; Wilson, 2010).



Obr. 48 – Laterální projekce hlavy hříběte s GPT, šipka ukazuje na viditelnou distenzi vzdušného vaku, který je naplněn vzduchem.
Zdroj: Hardy and Le´ veille, 2003

3.6.1.4 Léčba

Konzervativní léčba spočívá v nasazení antibiotických a protizánětlivých preparátů a v dekompresi vzdušného vaku pomocí zavedeného katetru. Tento zákrok má výrazný vliv na rozvoj empyému a při několikatýdenní nepřetržité katetrizaci dochází k trvalé deformaci a zjizvení chrupavky v hltanovém ústí. Z těchto důvodů nemá tento přístup v dlouhodobém výhledu naději na úspěch (Freeman, 2006).

Jediným schůdným řešením tohoto onemocnění je chirurgický zákrok, který se ve většině případů vykonává v celkové anestezii. Doporučená korekce u jednostranného postižení spočívá ve fenestraci (proděravění) střední přepážky prostřednictvím endoskopie nebo transendoskopické laserové operace, což umožní odvod zachyceného vzduchu z postiženého vaku přes kontralaterální hltanový otvor. Prognóza tohoto zákroku je příznivá. Recidiva kolísá v rozmezí od 30 do 33 %. U oboustranného postižení spočívá korekce ve fenestraci střední přepážky a jednostranné excizi plica salpingopharyngea, pokud došlo k její redundanci. Zachycený vzduch opouští oba vzdušné vaky prostřednictvím modifikovaného hltanového otvoru. Komplikací tohoto zákroku je iatrogenní poranění hlavových nervů (Tate et al. 1995; Bell, 2007; Freeman, 2006; Wilson, 2010).

Bell (2007) uvádí případ dvouměsíční teplokrevné klisničky s bilaterálním GPT, u které se po chirurgickém zákroku objevila nervosvalová dysfunkce hltanu z důvodu poškození glosofaryngeálního (jazykohltanového) a podjazykového nervu. Klisnička začala vykazovat těžkou dysfagii, kvůli které musela být vyživována žaludeční sondou. K žádnému zlepšení během 11 měsíců nedošlo. Klisna byla menší než její vrstevníci a stav její tělesné kondice odpovídal 2. nejhoršímu stupni na devítibodové škále. I přes to, že k propuknutí aspirační pneumonie nedošlo, prognóza byla nepříznivá a klisna musela být usmrcena.

U operovaných pacientů je prognóza příznivá, bohužel mnohdy se musí vykonat i více než jeden chirurgický zákrok. Blazyczek et al. (2004b) ve své studii uvádí, že třicet pět z padesáti hříbat potřebovalo pouze jednu chirurgickou intervenci a všech padesát hříbat bylo úspěšně vyléčeno po dvou chirurgických ošetřeních. Z dvaceti koní starších dvou let byli čtyři koně v tréninku, pět využíváno v drezurních, skokových a všestrannostních soutěžích, tři byli využíváni v chovu a čtyři jako rekreační koně. Další čtyři koně byli utraceni z důvodů nesouvisejících s onemocněním GPT.

Nejistá prognóza je u pacientů trpících aspirační pneumonií a dysfágií vyvolanou poškozením nervů při chirurgických zákrocích (Freeman, 2006; Blazyczek et al., 2004b).

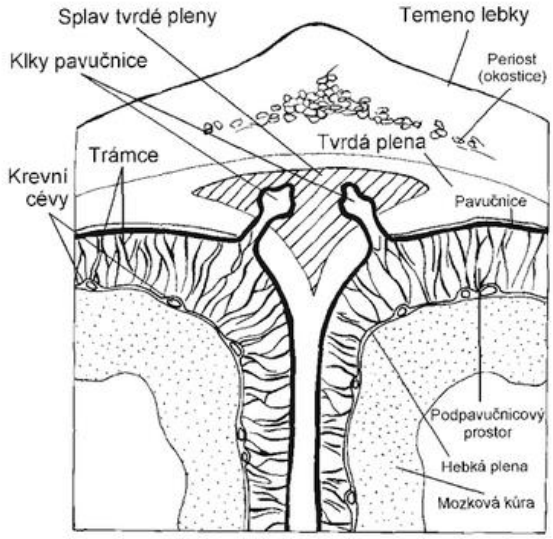
3.6.2 Hydrocefalus – Hydrocephalus

Fríský kůň pochází ze severního holandského pobřeží. Plemeno je charakteristické svým specifickým vzhledem, černou barvou srsti, vysokou karpální akcí a všestranností. Aktuálně je na celém světě registrováno více než 60 000 koní, přičemž plemenná kniha čítá 15 000 jedinců. V ČR bylo k roku 2016 evidováno 745 koní, což je o 493 více než v roce 2008. I když je aktuální velikost populace příznivá, v minulosti prošel chov fríských koní několika kritickými obdobími. Jedno z nich bylo na počátku 20. století, přesněji v roce 1913, kdy nastaly obavy, že je plemeno odsouzeno k zániku. Existovali pouze tři hřebci původního fríského koně vhodní pro další chov. Malá uzavřená populace měla za následek příbuzenskou plemenitbu, čímž došlo k výraznému zúžení genofondu. Vypočtený koeficient příbuznosti překročil stanovený limit 1 % na generaci. Tento limit nás informuje o udržení genetické variability v rámci plemene a tím omezení potenciálních negativních účinků inbreedingu, který může mít za následek inbreední depresi a vyšší výskyt genetických vad. V posledních letech se ukázalo, že právě fríský kůň má vlivem omezeného genofondu nejvyšší prevalenci vrozeného hydrocefalu (Dušek a kol., 1999; Sipma et al., 2013; Ducro et al., 2015, Dvořáková, 2015; Anonym, 2017; Dvořáková, 2017, pers. comm.).

Najbrt et al. (1982) uvádí, že první částí, která vzniká při vývoji nervové soustavy je ústřední nervstvo. To se u savců vyvíjí z embryonální neurální trubice, do jejíž stěny se usazují nervové a gliové buňky. Odtud se pak šíří do ostatních částí těla. Kraniální část neurální trubice se rozšiřuje ve váčky, jejichž zbytnělá stěna vytváří mozek. Zvětšením stěny kaudální části neurální trubice vzniká hřbetní mícha. Dutiny neurální trubice se přetvářejí v dutiny centrálního nervového systému. V mozku se tyto dutiny nazývají mozkové komory, ve hřbetní míše ústřední míšní kanálek. Vystlány jsou ependymem neboli jednovrstevnou výstelkou z plochých buněk a vyplněny jsou bezbarvým, čirým, vodnatým mozkomíšním mokem.

Povrch ústředního nervstva kryjí vazivové obaly, tzv. mozkové pleny. Směrem od povrchu je to tvrdá plena, pavučnice a hebká plena. Vnější povrch tvrdé pleny mozku těsně přiléhá na vnitřní periost mozkovny. Mezi vnitřním povrchem tvrdé pleny a pavučnicí se nachází prostor pro uložení krevních cév (žilních splavů – sinů). Pavučnice se výběžky či trámci na jejím vnitřním povrchu napojuje na hebkou plenu, která je v přímém styku s mozkem. Prostor mezi hebkou plenou a pavučnicí se nazývá podpavučnicový prostor, z něhož vybíhají

výběžky do sinů tvrdé pleny. Je vyplněn mozkomíšním mokem, který se zde může resorbovat zpět do krve (Reece, 2011; Najbrt et al., 1982).



Obr. 49 – Jednotlivé mozkové pleny a klky pavučnice
Zdroj: Reece, 2011

Laterální (postranní) mozkové komory jsou párové dutiny uvnitř levé a pravé mozkové polokoule. S třetí mozkovou komoru jsou propojeny prostřednictvím mezikomorového otvoru. Třetí mozková komora, nacházející se v mezimozku, je se čtvrtou mozkovou komorou spojena pomocí kanálu středního mozku. Čtvrtá mozková komora je uložena v zadním mozku pod mozečkem a nad prodlouženou míchou a kaudálně pokračuje jako centrální míšní kanál. S podpavučnicovým prostorem komunikuje prostřednictvím tří otvorů – Magendiova otvoru a Luschkaeových otvorů. Na dně všech čtyř mozkových komor se nachází cévní pleteň (tzv. plexus choroideus), což je síť kapilár secernující mozkomíšní mok (Reece, 2011).

Mozkomíšní mok (likvor) je tvořen cévní pletení především v postranních komorách a třetí komoře. Z postranních komor cirkuluje přes interventrikulární foramina (foramina Monro) do třetí komory, odtud Sylviovým kanálkem do čtvrté komory a následně do podpavučnicového prostou mozku a páteřní míchy. Tento prostor opouští mozkomíšní mok skrze specializované klky, kterými se podpavučnicový prostor vychlipuje do mozkových žilných splavů. Tvorba mozkomíšního moku probíhá nepřetržitě (Reece, 2011; Langmeier et al., 2009)

Hydrocefalus (též vodnatelnost mozku) je definován jako aktivní distenze (rozšíření) komorového systému mozku, která je způsobena buď zvýšenou produkcí mozkomíšního moku na úrovni choroid plexus (cévní pleteň) nebo jeho sníženou absorpcí v arachnoidálních klcích. U zvířat je nejčastější příčinou hydrocefalu jako vývojového onemocnění obstrukce na úrovni Sylviového kanálku, Luschkaeových nebo interventrikulárních otvorů (Monro foramina) (Sipma et al., 2013; Ducro et al., 2015).

Hydrocefalus lze dělit podle toho kde dochází k hromadění mozkomíšního moku na interní nebo externí. U fríských koní se nejčastěji vyskytuje komunikativní (externí) hydrocefalus se sníženým vstřebáváním mozkomíšního moku do systémového oběhu u žilních splavů v důsledku abnormálního zúžení jugular foramen. I přes to, že u koní byl popsán pouze hydrocefalus dědičné povahy, u lidí je tento syndrom častým následkem infekcí či traumat (Sipma et al., 2013; Ducro et al., 2015).

Kongenitální hydrocefalus se vyskytuje i u dalších živočišných druhů včetně myší, potkanů, psů a lidí, u nichž se vyskytuje s prevalencí 5 až 8 postižených dětí na 10 000 narozených (Sipma et al., 2013). Ducro et al. (2015) uvádí, že několik případů bylo zaznamenáno i u amerických a orlovských klusáků, amerických miniaturních koní, hanoverských koní, finských chladnokrevníků, anglických plnokrevníků a Frackowiak et al. (2006) do tohoto výčtu ještě doplňuje koně Převalského.

Obr. 50 – Laterální pohled na lebku hříběte amerického miniaturního koně postiženého hydrocefalem
Zdroj: Ferris et al., 2011

3.6.2.1 Genetická podstata

U lidí je genetická heterogenita (přítomnost více forem určitého znaku) vrozeného hydrocefalu vysvětlována mutací genu CCDC88C na chromozomu 14 a genu MPDZ na chromozomu 9. Nejběžnější příčinou kongenitálního hydrocefalu je mutace genu L1CAM vykazující autozomálně recesivní dědičnost. Tento typ se vyskytuje až u 15 % pacientů (Ducro et al., 2015).

U koní nebyla genetická podstata doposud zcela objasněna. V roce 2015 byl identifikován gen B3GALNT2 jako kandidátní gen, jehož bodová mutace způsobuje nejen anomálie mozku, ale také dystrofii svalů. Nachází se na chromozomu ECA1 (Ducro et al., 2015).

Ojala and Ala – Huikku (1992) zkoumali způsob dědičnosti hydrocefalu u amerického klusáka na rodinném rodokmenu o třech generacích. Hřebec první generace zplodil sedm postižených a tři zdravé potomky obou pohlaví (druhá generace). Ve třetí generaci se narodilo další nemocné hříbě. Otcem matky tohoto hříběte byl hřebec z první generace. Následné výsledky ukázaly, že vnitřní hydrocefalus u amerických klusáků je s největší pravděpodobností způsoben dominantní mutací. Naproti tomu Ducro et al. (2015) uvádí, že hydrocefalus u fríských koní vykazuje autozomálně recesivní dědičnost, přičemž ve zkoumaném souboru jedinců nebyla nalezena žádná genetická heterogenita.

3.6.2.2 Klinické příznaky

Postižená hříbata se obvykle rodí mrtvá nebo umírají během porodu v důsledku masivního zvýšení nitrolebečního tlaku. Časté jsou i porody předčasné. (McAuliffe, 2014). Pokud hříbě přežije porod, vykazuje nejrůznější klinické příznaky, které souvisí s redukcí mozkové kůry. Lze pozorovat nedostatečný sací reflex, slepotu, nedostatečnou afinitu ke klisně a depresi. U většiny narozených hříbat je patrná extrémně zvětšená hlava ve tvaru kopule, která však může být i důsledkem zpomaleného intrauterinního růstu nebo nezralosti (Weese and Munroe, 2011).

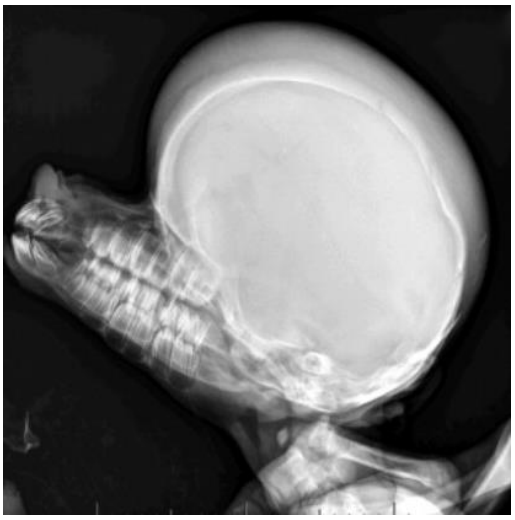
Obr. 51 – Levý laterální pohled na lebku mrtvě narozeného hříběte fríského koně – typický příklad vrozeného hydrocefalu u koní
Zdroj: Sipma et al., 2013

3.6.2.3 Diagnostika

Vývojové abnormality jsou obvykle snadno rozpoznatelné. Lebeční deformity však nemusí být přítomny ve všech případech, proto je nutné využít dalších diagnostických metod, které mohou vyloučit i případné diferenciální diagnózy (hypoxicko-ischemická encefalopatie, meningitida) (Weese and Munroe,2011; McAuliffe, 2014). K diagnostice hydrocefalu se využívá především počítačová tomografie (CT) nebo magnetická rezonance (MRI), které se u hříbat vykonávají v celkové anestezii (Oey et al., 2011).

Oey et al. (2011) uvádí, že pouhá analýza mozkomíšního moku není schopna toto vzácné vrozené onemocnění detekovat, rentgenologickým vyšetřením lze odhalit pouze distenzi (rozšíření) lebeční oblasti a akumulaci tekutiny, což je ve většině případů patrné již z klinického vyšetření, a ultrasonografické vyšetření nelze použít z důvodu téměř kompletního uzavření kostních struktur. Ultrasonografické vyšetření prostřednictvím fontanel (vazivová destička mezi lebečními kostmi novorozenců) je jednoduchou a levnou technikou, která má velmi dobré výsledky u lidí a miniaturních psů. U novorozených hříbat je nejpřesnější a nejcitlivější metodou pro diagnostiku onemocnění centrálního nervového systému

magnetická rezonance, která je schopna rozeznat vývojové abnormality od zánětlivých poruch centrální nervové soustavy (bakteriální meningitida).



Obr. 52 – Rentgenový snímek hříběte s těžkou lebeční deformací a patrnou akumulací tekutiny
Zdroj: Ferris et al., 2011

Mezi makroskopické nálezy patří rozsáhlá dorzální distenze (rozšíření) lebky s neúplnou osifikací, malformace kosti skalní a zvětšení spánkové, čelní a temenní kosti. Tyto vývojové abnormality mají za následek změnu jednotlivých rozměrů lebky. Výška lebky u hříbat s hydrocefalem dosahuje v průměru 15,1 cm, což je o 8,1 cm více než průměrná hodnota u zdravých hříbat. Průměr hlavy měřený zleva doprava je až 3x větší (21 cm) než průměr u zdravých jedinců (8,5 cm). Značné rozšíření ventrikulárních dutin vede k redukci mozkové kůry do podoby tenkého pláště nervové tkáně s tloušťkou menší než 5 mm (fyziologická hodnota u zdravých jedinců je 5 cm) (Sipma et al., 2013).

Dle studie Oey et al. (2011) bylo u hříběte s hydrocefalem na základě posmrtného vyšetření odhaleno na 300 ml čirého mozkomíšního moku v lebeční dutině. Malý mozek a mozkový kmen byly normálně vyvinuty.

3.6.2.4 Léčba

Oey et al. (2011) uvádí záznam pokusu o vytvoření umělého odvodu mozkomíšního moku do hrudní dutiny hříběte. Tato operace však nebyla úspěšná. Kvůli nedostatku realistických operačních možností, komplikacím v podobě plicních onemocnění a špatným prognózám jsou postižená hříbata humánně utrácena.

4 Závěr

I přes značné množství dostupných informací není každý chovatel koní ochoten nebo schopen orientovat se v problematice dědičných onemocnění. Základní znalosti jsou však pro úspěšný chov nezbytné. Chovatelé by zejména při řízené plemenitbě měli znát genotyp svých chovných jedinců. Pokud je chovatelsky cenné zvíře označeno jako heterozygot, který představuje ve většině případů skrytého přenašeče onemocnění, nemusí být v současné době z plemenitby vyřazen. V takové situaci je však zodpovědnost na chovateli, aby sestavil vhodný rodičovský pár a zabránil narození postiženého hříběte.

Rozšíření geneticky podmíněných onemocnění v populaci koní je značné, vyskytují se u rozličných koňských plemen po celém světě a postihují nejrůznější tělní orgány a orgánové soustavy. Chovatelé mají několik možností, jak jejich výskytu zabránit:

- geneticky testovat své chovné jedince
- využívat zcela zdravá zvířata v chovu
- nepářit navzájem dva heterozygoty
- selektovat jedince s klinickými příznaky onemocnění, která nejsou smrtelná
- selektovat jedince, kterým se již nemocní potomci narodili.

5 Seznam literatury

Aleman, M. 2008. A review of equine muscle disorders. Neuromuscular Disorders. 18 (4). p. 277 – 287.

Aleman, M. 2009. Malignant Hyperthermia. In: Robinson, N.E., Sprayberry, K.A. (eds.). 2009. Current Therapy in Equine Medicine. 6th edition. Saunders Elsevier. St. Louis. p. 936 – 938 ISBN: 978-1-4160-5475-7.

Aleman, M., Brosnan, R.J., Williams, D.C., LeCouteur, R.A., Imai, A., Tharp, B.R., Steffey, E.P. 2005. Malignant Hyperthermia in a Horse Anesthetized with Halothane. Journal of Veterinary Internal Medicine. 19 (3). p. 363 – 367.

Aleman, M., Joyce, R., Brian, M.A., Lecouteur, R.A., Stott, J.L., Pessah, I.N. 2004. Association of a mutation in the ryanodine receptor 1 gene with equine malignant hyperthermia. Muscle Nerve. 30 (3). p. 356 – 365.

Aleman, M., Nieto, J.E., Magdesian, K.G. 2009. Malignant Hyperthermia Associated with Ryanodine Receptor 1 (C7360G) Mutation in Quarter Horses. Journal of Veterinary Internal Medicine. 23 (2). p. 329 – 334.

Allen, P.D., López, J.R., Sánchez, V., Ryan, J.F., Sreter, F.A. 1992. EU 4093 decreases intracellular [Ca2+] in skeletal muscle fibers from control and malignant hyperthermia-susceptible swine. Anesthesiology. 76 (1). p. 132 – 138.

Anonym. General information [online]. KFPS. 2017 [cit. 2017-04-02]. Dostupné z <http://english.kfps.nl/TheKFPS/Theassociation/Generalinformation.aspx>.

Arbani, R.S., Tarang, A., Rafeie, F., Potki, P., Seighalani, R., Baniyaghoub, S., Vahidi, M.F., Ajamian, F. 2015. Genetic Monitoring for Severe Combined Immunodeficiency Disease (SCID) Carriers in Arabian Horses of Iran. Journal of Agricultural Science. 17 (3). p. 615 – 622.

Bailey, E., Reid, R.C., Skow, L.C., Mathiason, K., Lear, T.L., Mcguire, T.C. 1997. Linkage of the gene for equine combined immunodeficiency disease to microsatellite markers HTG8 and HTG4; synteny to FISH mapping to ECA9. Animal Genetics. 28 (4). p. 268 – 273.

Baird, J.D., Lee, V.M., Penedo, M.C.T. 2013. Junctional Epidermolysis Bullosa in Belgian Draft Horses in North America: Results of Genetic Testing (2002 – 2012). AAEP PROCEEDINGS. 59. p. 510 – 512.

Baird, J.D., Valberg, S.J., Anderson, S.M., McCue, M.E., Mickelson, J.R. 2010. Presence of the glycogen synthase 1 (GYS1) mutation causing type 1 polysaccharide storage myopathy in continental European draught horse breeds. Veterinary Record. 167 (20). p. 781 – 784.

Bandschapp, O. Girard, T. Malignant hyperthermia [online]. Swiss medical weekly. 31st July 2012 [cit. 2017-04-03]. Dostupné z <https://smw.ch/en/article/doi/smw.2012.13652/>.

Baptiste, K.E., Naylor J.M., Bailey J., Barber E.M., Post K., Thornhill J. 2000. A function for guttural pouches in the horse. Nature. 403 (6768). p. 382 – 383.

Bednařík, J. 2001. Nemoci kosterního svalstva. Triton. Praha. 470 s. ISBN: 80-7254-187-0.

Bell, CH. 2007. Pharyngeal neuromuscular dysfunction associated with bilateral guttural pouch tympany in a foal. The Canadian veterinary journal. 48 (2). p. 192 – 194.

Berg, J.M., Tymoczko, J.L., Stryer, L. 2002. Biochemistry. 5th edition. W.H. Freeman. New York. 1050 p. ISBN: 978-0-7167-4684-3.

Bernoco, D., Bailey, E. 1998. Frequency of the SCID gene among Arabian horses in the USA. Animal Genetics. 29 (1). p. 41 – 42.

Bhargava, A., Fuentes F.F. 2010. Mutational dynamics of microsatellites. Molecular Biotechnology. 44 (3). p. 250 – 266.

Bierman, A., Guthrie, A.J., Harper, C.K. 2010. Lavender foal syndrome in Arabian horses is caused by a single – base deletion in the MYO5A gene. Animal Genetics. 41 (2). p. 199-201.

Blanco, A., Moyano, R., Vivo, J., Flores – Acuña, R., Molina, A., Blanco, C., Monterde, J.G. 2006. Purkinje cell apoptosis in arabian horses with cerebellar abiotrophy. Journal of veterinary medicine. A, Physiology, pathology, clinical medicine. 53 (6). p. 286 – 287.

Blazyczek, I., Hamann, H., Deegen, E., Distl, O., Ohnesorge, B. 2004a. Retrospective analysis of 50 cases of guttural pouch tympany in foals. Veterinary Record. 154 (9). p. 261 – 264.

Blazyczek, I., Hamann, H., Ohnesorge, B., Deegen, E., Distl, O. 2004b. Inheritance of guttural pouch tympany in the arabian horse. Journal of Heredity. 95 (3). p. 195 – 199.

Borges, A.S., Conceição, L.G., Alves, A.L., Fabris, V.E., Pessoa, M.A. 2005. Hereditary equine regional dermal asthenia in three related Quarter horses in Brazil. Veterinary Dermatology. 16 (2). p. 125 – 130.

Bowling, A.T. 1996. Horse Genetics. CABI. Oxfordshire. 224 p. ISBN: 0851991017.

Bowling, A.T., Ruvinsky, A. 2000. The Genetics of the Horse. CABI. Oxfordshire. 512 p. ISBN: 0851999255.

Bowser, J.E., Elder, S.H., Pasquali, M., Grady, J.G., Rashmir – Raven, A.M., Wills, R., Swiderski, C.E. 2014. Tensile properties in collagen – rich tissues of Quarter Horses with hereditary equine regional dermal asthenia (HERDA). Equine Veterinary Journal. 46 (2). p. 216 – 222.

Brandt, A., Schleithoff, L., Jurkat – Rott, K., Klinger, W., Baur, Ch., Lehmann – Horn, F. 1999. Screening of the Ryanodine Receptor Gene in 105 Malignant Hyperthermia Families: Novel Mutations and Concordance with the in Vitro Contracture Test. Human Molecular Genetics. 8 (11). p. 2055 − 2062.

Brault, L.S., Cooper, C.A., Famula, T.R., Murray, J.D., Penedo, M.C. 2011. Mapping of equine cerebellar abiotrophy to ECA2 and identification of a potential causative mutation affecting expression of MUTYH. Genomics. 97 (2). p. 121 – 129.

Brault, L.S., Penedo, M.C. 2011. The frequency of the equine cerebellar abiotrophy mutation in non – Arabian horse breeds. Equine Veterinary Journal. 43 (6). p. 727 – 731.

Brito, L.F.C., Sertich, P.L., Durkin, K., Chowdhary, B.P., Turner, R.M., Greene, L.M., McDonnell, S. 2008. Autosomic 27 Trisomy in a Standardbred Colt. Journal of Equine Veterinary Science. 28 (7). p. 431 – 436.

Britt, B.A. 1987. Malignant Hyperthermia. Martinus Nijhoff Publishing. Boston. 420 p. ISBN: 978-1-4612-9233-3.

Brooks, S.A., Gabreski, N., Miller, D., Brisbin, A., Brown, H.E., Streeter, C., Mezey, J., Cook, D., Antczak, D.F. 2010. Whole – Genome SNP Association in the Horse: Identification of a Deletion in Myosin Va Responsible for Lavender Foal Syndrome. PLoS Genetics. 6 (4).

Brosnahan, M.M., Brooks, S.A., Douglas, F.A. 2010. Equine Clinical Genomics: A Clinician's Primer. Equine veterinary journal. 42 (7). p. 658 – 670.

Brounts, S.H., Rashmir – Raven, A.M., Black, S.S. 2001. Zonal dermal separation: a distinctive histopathological lesion associated with hyperelastosis cutis in a Quarter Horse. Veterinary Dermatology. 12 (4). p. 219 – 224.

Budras, K.D., Sack, W.O., Röck, S. 2003. Anatomy of the Horse: An Illustrated Text. 4th edition. Schlütersche. Hannover. 135 p. ISBN: 3-89993-003-7.

Bue, C.M., Davis, W.C., Magnusson, N.S., Mottironi, V.D., Ochs, H.D., Wyatt, C.R., Perryman, L.E. 1986. Correction of equine severe combined immunodeficiency by bone marrow transplantation. Transplantation. 42 (1). p. 14 – 19.

Capelli, K., Brachelente, Ch., Passamonti, F., Flati, A., Silvestrelli, M., Capomaccio, S. 2015. First report of junctional epidermolysis bullosa (JEB) in the Italian draft horse. BMC Veterinary Research. 11 (55). p. 1 – 4.

Cavalleri, J.M., Metzger, J., Hellige, M., Lampe, V., Stuckenschneider, K., Tipold, A., Beineke, A., Becker, K., Distl, O., Feige, K. 2013. Morphometric magnetic resonance imaging and genetic testing in cerebellar abiotrophy in Arabian horses. BMC Veterinary Research. 9:105.

De Smet, H.J., Paquier, P., Verhoeven, J., Mariën, P. 2013. The cerebellum: its role in language and related cognitive and affective functions. Brain and language. 127 (3). p. 334 – 342.

Denborough, M.A., Forster, J.F.A., Lovell, R.R.H., Maplestone, P.A.,Villiers, J.D. 1962. Anaesthetic deaths in a family. British Journal of Anaesthesia. 34 (6). p. 395 − 396.

Dobešová, O., Bezděková, B., Žert, Z., Jahn, P. 2009. Mykóza vzdušných vaků u koní. Veterinářství. 59 (6). p. 372 – 375.

Ducro, B.J., Schurink, A., Bastiaansen, J.W., Boegheim, I.J., van Steenbeek, F.G., Vos – Loohuis, M., Nijman, I.J., Monroe, G.R., Hellinga, I., Dibbits, B.W., Back, W., Leegwater, P.A. 2015. A nonsense mutation in B3GALNT2 is concordant with hydrocephalus in Friesian horses. BMC Genomics. 16: 761.

Dušek, J., Misař, D., Müller, Z., Navrátil, J., Rajman, J., Tlučhoř, V., Žlumlov, P. 2011. Chov koní. 3. vydání. Brázda. Praha. 400 s. ISBN: 978-80-209-0388-4

Dvořáková, A. 2015. Chov koní z pohledu Ústřední evidence. Náš chov. 75 (1). p .50 – 52.

Dvořáková, A. 10. dubna 2017. pers. comm.

Dylevský, I. 2007. Obecná kineziologie. Grada Publishing. Praha. 192 s. ISBN: 978-80-247-1649-7.

Dylevský, I. 2009. Funkční anatomie. Grada Publishing. Praha. 544 s. ISBN: 978-80-247-3240-4.

Engel, J., Bächinger, H.P. 2005. Stability and Folding of the Collagen Triple Helix. In: Brinckmann, J., Notbohm, H., Müller, P.K. (eds.). Collagen: Primer in Structure, Processing and Assembly. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. Berlin. p. 7 – 33. ISBN: 978-3-540-23272-8.

Ensembl. Whole genome [online]. Ensembl release 88. March 2017 [cit. 2017-04-16]. Dostupné z <http://www.ensembl.org/Equus_caballus/Location/Genome >.

Felippe, M.J.B. (ed.). 2016. Equine Clinical Immunology. 1st ed. Wiley-Blackwell. Hoboken, New Jersey. p 344. ISBN: 978-1-1185-5887-4.

Ferrel, E.A., Gavin, P.R., Tucker, R.L., Sellon, D.C., Hines, M.T. 2002. Magnetic Resonance for Evaluation of Neurologic Disease in 12 Horses. Veterinary Radiology & Ultrasound. 43 (6). p. 510 – 516.

Ferris, R.A., Sonnis, J., Webb, B., Lindholm, A., Hassel, D. 2011. Hydrocephalus in an American Miniature Horse Foal: A Case Report and Review. Journal of Equine Veterinary Science. 31 (11). p. 611 – 614.

Finno, C.J., Spier, S.J., Valberg, S.J. 2009. Equine diseases caused by known genetic mutations. The Veterinary Journal. 179 (3). p. 336 – 347.

Földi, M., Földi, E. (eds.). 2014. Lymfologie. 7. vydání. Grada Publishing. Praha. 720 s. ISBN: 978-80-247-4300-4.

Foley, A., Grady, J., Almes, K., Patton, K., Davis, E. 2011. Cerebellar abiotrophy in a 6 – year − old Arabian mare. Equine Veterinary Education. 23 (3). p . 130 – 134.

Frackowiak, H., Botko, P., Stanislawski, D. A case of hydrocephalus in the Przewalski's Wild horse [online]. Agriculture University of Poznan. 2006 [cit. 2017-04-02]. Dostupné z <http://www.zoo.poznan.pl/images/publikacje/2006.%20A%20case%20of%20hydrocephalus%20in%20the%20Przewalski%E2%80%99%20s%20wild%20horse.pdf>.

Frape, D.L. 2004. Equine nutrition and feeding. 3rd ed. Blackwell Publishing. London. 664 p. ISBN: 978-1-4051-0598-9.

Freeman, D.E. 2006. Guttural pouch tympany − a rare and difficult disease. Equine Veterinary Education. 18 (5). p. 234 – 237.

Fuňáková, M., Jursová, M., Králik, R., Trnka, J. 2014. Hirschsprungova choroba. Pediatria pre prax. 15 (4). p. 170 – 172.

Gabreski, N.A., Haase, B., Armstrong, C.D., Distl, O., Brooks, S.A. 2011. Investigation of allele frequencies for Lavender foal syndrome in the horse. Animal Genetics. 43 (5). p. 650.

Georgescu, S., Manea, M., Dinischiotu, A., Tesio, C., Costache, M. 2008. A method for junctional epidermolysis bullosa diagnostication in draft horses. Biotechnology in Animal Husbandry. 24 (1 – 2). p. 127 – 132.

Ghalbzouri, A.E. Klinická studie imedeen Derma One ™ [online]. Univerzita Leiden. 1. leden 2008 [cit. 2017-03-04]. Dostupné z <https://www.prozdravi.cz/files/z/certifikat/03/imedeen-derma-one-60-tbl-135790.pdf>.

Glazier, A.M., Nadeau, J.H., Aitman, T.J. 2002. Finding Genes That Underlie Complex Traits. Science. 298 (5602). p. 2345 – 2349.

Goldner, J. 1938. A modification of the masson trichrome technique for routine laboratory purposes. The American Journal of Pathology. 66 (3). p. 237 – 243.

Goodwin − Campiglio, L. History of Research on Cerebellar Abiotrophy (CA) [online]. Cerebellar Abiotrophy in Arabian Horses. 2nd April 2009 [cit. 2017-04-10]. Dostupné z <http://www.cerebellar-abiotrophy.org/index.php?option=com_content&view=article&id=35&Itemid=41>.

Grady, J.G., Elder, S.H., Ryan, P.L., Swiderski, C.E., Rashmir – Raven, A.M. 2009. Biomechanical and molecular characteristics of hereditary equine regional dermal asthenia in Quarter Horses. Veterinary Dermatology. 20 (5 – 6). p. 591 – 599.

Graves, K.T., Henney, P.J., Ennis, R.B. 2008. Partial deletion of the LAMA3 gene is responsible for hereditary junctional epidermolysis bullosa in the American Saddlebred Horse. Animal Genetics. 40 (1). p. 35 – 41.

Hájek, Z., Čech, E., Maršál, K. (eds.). 2014. Porodnictví. 3. vydání. Grada Publishing. Praha. 579 s. ISBN: 978-80-247-4529-9.

Hardy, J., Le´ veille, R. 2003. Diseases of the guttural pouches. Veterinary Clinics of North America: Equine Practice. 19 (1). p. 123 – 158.

Hinchcliff, K.W., Kaneps, A.J., Geor, J.R. 2012. Equine Sports Medicine and Surgery. 2nd edition. Saunders Elsevier. Philadeplia. 1320 p. ISBN: 978-0-7020-4771-8.

Holmes, O. 1993. Human neurophysiology. 2nd edition. Chapman & Hall. Cambridge. 504 p. ISBN: 978-0-4124-8920-4.

Hufová, P., Lukl, J., Jančíková, M., Kolembus, P. 2001. Diseminovaná intravaskulární koagulace vyvolaná virovou infekcí. Interní medicína pro praxi. 3 (3). p. 133 – 135.

Chowdhary, B.P. 2013. Equine Genomics. Wiley-Blackwell. Hoboken. 336 p. ISBN: 0813815630.

Janeway, C.A., Travers, P., Walport, M., Shlomchik, M.J. 2001. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. 5th edition. Garland Science. New York. 600 p. ISBN: 978-0-8153-3642-6.

Jarvik, G.P. 1998. Complex Segregation Analyses: Uses and Limitations. The American Journal of Human Genetics. 63 (4). p. 942 – 946.

Johnson, A.L. 2011. Equine cerebellar abiotrophy: Searching the genome for an explanation. Equine Veterinary Education, 23 (3). p. 135 – 137.

Kalina, K. (ed.). 2015. Klinická adiktologie. Grada Publishing. Praha. 696 s. ISBN: 978-80-247-9791-5.

Kalová, L., Jahn, P. 2003. Hyperkalemická periodická paralýza – první diagnostikovaný případ v ČR. Veterinářství. 53. p. 285 – 287.

Katz, D.B., Steinmetz, J.E. 2002. Psychological functions of the cerebellum. Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews. 1 (3). p. 229 – 241.

Kittnar, O. (ed.). 2011. Lékařská fyziologie. Grada Publishing. Praha. 800 s. ISBN: 978-80-247-9528-7.

Klíma, J. (ed.). 2016. Pediatrie pro nelékařské zdravotnické obory. Grada Publishing. Praha. 328 s. ISBN: 978-80-271-9364-6.

Koolman, J., Röhm, K. H. 2012. Barevný atlas biochemie. 4. vydání. Grada Publishing. Praha. 512 s. ISBN: 978-80-247-2977-0.

Králíček, P. 2002. Úvod do speciální neurofyziologie. 2. vydání. Karolinum. Praha. 230 s. ISBN: 80-246-0350-0.

Kuchynka, P. (ed.). 2007. Oční lékařství. Grada Publishing. Praha. 812 s. ISBN: 978-80-247-1163-8.

LABOKLIN GmbH und Co.KG. Hyperkaliämische Periodische Paralyse (HYPP) [online]. Laboklin – labor für klinische diagnostik GmbH und Co.KG. 1. ledna 2017a [cit. 2017-04-03]. Dostupné z <http://www.laboklin.de/index.php?link=labogen/pages/html/de/erbkrankheiten/pferd/pferd_hyperkalaemische_periodische_paralyse-hypp.html>.

LABOKLIN GmbH und Co.KG. Lavender Foal Syndrome (LFS) [online]. Laboklin – labor für klinische diagnostik GmbH und Co.KG. 1. ledna 2017b [cit. 2017-04-03]. Dostupné z <http://www.laboklin.de/index.php?link=labogen/pages/html/de/erbkrankheiten/pferd/pferd_lavender_foal_syndrome-lfs.htm>.

LABOKLIN GmbH und Co.KG. Schwere kombinierte Immundefizienz (SCID) [online]. Laboklin – labor für klinische diagnostik GmbH und Co.KG. 1. ledna 2017c [cit. 2017-04-03]. Dostupné z <http://oldsite.laboklin.de/index.php?link=LABOGEN/pages/html/de/erbkrankheiten/pferd/pferd_schwere_kombinierte_immundefizienz-scid.html>.

Langmeier, M. (ed.). 2009. Základy lékařské fyziologie. Grada Publishing. Praha. 320 s. ISBN: 978-80-247-2526-0.

Lavoie, J.P., Hinchcliff, K.W. (eds.). 2009. Blackwell's five-minute veterinary consult: equine. 2nd ed. Wiley-Blackwell. New Jersey. ISBN: 978-0-8138-1487-2.

Levan, A., Fredga, K., Sandberg, A.A. 1964. Nomenclature for Centromeric Position on Chromosomes. Hereditas, 52 (2). p. 197 – 201.

Lightbody, T. 2002. Foal with Overo lethal white syndrome born to a registered quarter horse mare. The Canadian Veterinary Journal. 43 (9). p. 715 – 717.

Litschauer, B., Palm, F., Aurich, C., Buchner, H.H.F., Horvath – Ungerböck, C. 2010. Hereditary equine regional dermal asthenia in two Quarter horses in Austria. Die Wiener Tierärztliche Monatsschrift. 97 (1). p. 3 – 8.

Loving, N.S. Polysaccharide Storage Myopathy (PSSM): A Genetic Diagnosis [online]. TheHorse. 13th March 2009 [cit. 2017-04-03]. Dostupné z <http://www.thehorse.com/articles/23010/polysaccharide-storage-myopathy-pssm-a-genetic-diagnosis-aaep-2008>.

Ludvíková, E., Jahn, P. 2005. Myopatie u koní a jejich diferenciální diagnostika. Veterinářství. 55. p. 345 – 348.

Ludvíková, E., Jahn, P. 2006. Terapie a prevence syndromu akutní rabdomyolýzy u koní. Veterinářství. 56. p. 161 – 165.

Lüllmann – Rauch, R. 2012. Histologie. 3. vydání. Grada Publishing. Praha. 576 s. ISBN: 978-80-247-3729-4.

Lund, L. Equine Severe Combined Immunodeficiency [online]. Uppsalla. 2007 [cit. 2016-10-06]. Dostupné z <http://ex-epsilon.slu.se/1709/1/Equine_SCID.pdf>.

Mačák, J., Mačáková, J., Dvořáčková, J. 2012. Patologie. 2. doplněné vydání. Grada Publishing. Praha. 376 s. ISBN: 978-80-247-3530-6.

Mansilla – Soto, J., Cortes, P. 2003. VDJ recombination: Artemis and its in vivo role in hairpin opening. The Journal of Experimental Medicine. 197 (5). p . 543 – 547.

Marshall, V.L., Secombe, C., Nicholls, P.K. 2011. Cutaneous asthenia in a Warmblood foal. Australian Veterinary Journal. 89 (3). p. 77 – 81.

Maříková, T., Seemanová, E. 2013. Klinická genetika. Karolinum. Praha. 60 s. ISBN: 978-80-246-2318-4.

McAuliffe, S.B. (ed.). 2014. Knottenbelt and Pascoe's Color Atlas of Diseases and Disorders of the Horse. 2nd edition. Elsevier Health Sciences. 416 p. ISBN: 978-0-7234-3660-7.

McCabe, L., Griffin, L.D., Kinzer, A., Chandler, M., Beckwith, J.B., McCabe, E.R. 1990. Overo lethal white foal syndrome: equine model of aganglionic megacolon (Hirschsprung disease). American Journal of Medical Genetics. 36 (3). p. 336 – 340.

McCue, M.E., Ribeiro, W.P., Valberg, S.J. 2006. Prevalence of polysaccharide storage myopathy in horses with neuromuscular disorders. Equine Veterinary Journal Suppl. 36. p. 340 – 344.

McCue, M.E., Valberg, S.J., Lucio, M., Mickelson, J.R. 2008. Glycogen synthase 1 (GYS1) mutation in diverse breeds with polysaccharide storage myopathy. Journal of Veterinary Internal Medicine. 22 (5). p. 1228 – 1233.

McGuire, T.C., Poppie, M.J. 1973. Hypogammaglobulinemia and thymic hypoplasia in horses: a primary combined immunodeficiency disorder. Infection and immunity. 8 (2). p . 272 – 277.

Metzger, J., Ohnesorge, B., Distl, O. 2012. Genome-wide linkage and association analysis identifies major gene loci for guttural pouch tympany in Arabian and German warmblood horses. PLoS One. 7 (7) :e41640.

Meyer, T.S., Fedde, M.R., Cox, J.H., Erickson, H.H. 1999. Hyperkalaemic periodic paralysis in horses: a review. Equine veterinary journal. 31 (5). p. 362 – 367.

Milenkovic, D., Chaffaux, S., Taourit, S., Guérin, G. 2003. A mutation in the LAMC2 gene causes the Herlitz junctional epidermolysis bullosa (H-JEB) in two French draft horse breeds. Genetics Selection Evolution. 35 (2). p. 249 – 256.

Millon, L.V., Penedo, M.C.T. Chromosomal abnormalities and DNA genotyping in horses [online]. Fedequinas Journal. 2009 [cit. 2017-04-03]. Dostupné z <https://www.morganhorse.com/upload/photos/3231828Chromosomal_abnormalities_modified_for_AMHA.pdf>.

Minegishi, N., Ohta, J., Yamagiwa, H., Suzuki, N., Kawauchi, S., Zhou, Y., Takahashi, S., Hayashi, N., Engel, J.D., Yamamoto, M. 1999. The mouse GATA-2 gene is expressed in the para – aortic splanchnopleura and aorta – gonads and mesonephros region. 93 (12). p. 4196 – 49207.

Minnich, B. Cerebellar Abiotrophy Research Project at the UC Davis Veterinary Genetics Laboratory (VGL) [online]. Arabian Horse Foundation. 2011 [cit. 2017-04-10]. Dostupné z

<http://thearabianhorsefoundation.org/wp-content/uploads/2016/07/11_CA_Research_Project_Summary.pdf>

Mitchell, G., Fuller, A., Maloney, S.K., Rump, N., Mitchell, D. 2006. Guttural pouches, brain temperature and exercise in horses. Biology letters. 2 (3). p. 475 – 477.

Morio, M., Kikuchi, H., Yuge, O. 1996. Malignant Hyperthermia: Proceedings of the 3rd International Symposium on Malignant Hyperthermia, 1994. Springer − Verlag. Tokyo. 256 p. ISBN: 978-4-431-68348-3.

Muntau, A.C. 2009. Pediatrie. Grada Publishing. Praha. 581 p. ISBN: 978-80-247-2525-3.

Murray, R.K., Granner, D.K., Mayes, P.A., Rodwell, V.W. 2002. Harperova biochemie. 4. vydání v ČR. H&H. Praha. 872 s. ISBN: 978-80-731-9013-2.

Nagashima, K., Torii, S., Yi, Z., Igarashi, M., Okamoto, K., Takeuchi, T., Izumi, T. 2002. Melanophilin directly links Rab27a and myosin Va through its distinct coiled-coil regions. FEBS Letters. 517 (1 – 3). p. 233 – 238.

Najbrt, R., Bednář, K., Červený, Č., Kaman, J., Mikyska, E., Štarha, O. 1982. Veterinární anatomie 2. Státní zemědělské nakladatelství. Praha. 596 s. ISBN: (Váz.).

Naylor, J.M. 1994. Equine hyperkalemic periodic paralysis: review and implications. Can Veterinary Journal. 35 (5). p. 279 – 285.

Novotná, M. Genetické choroby plnokrevných arabských koní [online]. ACHPAK ČR. 16. března 2010 [cit. 2016-10-06]. Dostupné z: <http://www.achpak.cz/index.php?clid=74>.

Oey, L., Müller, J.M., von Klopmann, T., Jacobsen, B., Beineke, A., Feige, K. 2011. Diagnosis of internal and external hydrocephalus in a warmblood foal using magnetic resonance imaging. Tierarztl Prax Ausg G Grosstiere Nutztiere. 39 (1). p. 41 – 45.

Ojala, M., Ale – Huikku, J. 1992. Inheritance of hydrocephalus in horses. Equine Veterinary Journal. 24 (2). p. 140 – 143.

Otová, B., Mihalová, R. 2012. Základy biologie a genetiky. Karolinum. Praha. 228 s. ISBN: 978-80-246-2109-8.

Page, P., Parker, R., Harper, C., Guthrie, A., Neser, J. 2006. Clinical, Clinicopathologic, Postmortem Examination Findings and Familial History of 3 Arabians with Lavender Foal Syndrome. Journal of Veterinary Internal Medicine. 20 (6). p. 1491 − 1494.

Pang, D.S.J., Luca, P., Paterson, J.M. 2011. Successful treatment of hyperkalaemic periodic paralysis in a horse during isoflurane anaesthesia. Veterinary anaesthesia and analgesia. 38 (2). p. 113 – 120.

Parry, M.N.A. 2005. Overo Lethal White Foal Syndrome. Compendium. 27 (12).

Perkins, G.A., Pease, A., Crotty, E., Fubini, S.L. 2003. Diagnosing Guttural Pouch Disorders and Managing Guttural Pouch Empyema in Adult Horses. Compendium. 25 (12).

Perryman, L.E. 2004. Molecular pathology of severe combined immunodeficiency in mice, horses, and dogs. Veterinary Pathology. 41 (2). p. 95 – 100.

Perryman, L.E., Torbeck, R.L. 1980. Combined immunodeficiency of Arabian horses: confirmation of autosomal recessive mode of inheritance. Journal of the American Veterinary Medical Association. 176 (11). p. 1250 – 1251.

Piro, M., Benjouad, A., Tligui, N.S., El Allali, K., El Kohen, M., Nabich, A., Ouragh, L. 2008. Frequency of the severe combined immunodeficiency disease gene among horses in Morocco. Equine veterinary journal. 40 (6). p. 590 – 591.

Pongratz, M.C., Kircher, P., Lang, J., Hilbe, M., Ese, M.W. 2010. Diagnostic evaluation of a foal with Cerebellar Abiotrophy using Magnetic Resonance Imaging (MRI). Pferdeheilkunde. 26 (4). p. 559 – 662.

Pycock, J., Samper, J.C., McKinnon, A.O. 2006. Current Therapy in Equine Reproduction. Elsevier Health Sciences. Missouri. 512 p. ISBN: 978-0-7216-0252-3.

Rashmir – Raven, A.M., Spier, S.J. 2015. Hereditary equine regional dermal asthenia (HERDA) in Quarter Horses: A review of clinical signs, genetics and research. Equine veterinary Education. 27 (11). p. 604 – 611.

Rashmir – Raven, A.M., Winand, N.J., Read, R.W., Hopper, R.M., Ryan, P.L., Poole, M.H., Erb, H.N. 2004. Equine hyperelastosis cutis update. American Association of Equine Practitioners. 50. p. 47 – 50.

Reece, W.O. 2011. Fyziologie a funkční anatomie domácích zvířat. 2. rozšířené vydání. Grada Publishing. Praha. 480 s. ISBN: 978-80-247-3282-4.

Reed, S.M., Bayly, W.M., Sellon, D.C. 2010. Equine Internal Medicine. 3rd edition. Elsevier Health Sciences. Saint Louis. 1488 p. ISBN: 978-1-4160-5670-6.

Reuss, S.M., Chesen, A.B.(eds.). 2015. Respiratory Medicine and Surgery, An Issue of Veterinary Clinics of North America: Equine Practice. Elsevier Health Sciences. Philadeplhia. 249 p. ISBN: 978-0-323-35988-7.

Rosenberg, H., Davis, M., James, D., Pollock, N., Stowell, K. 2007. Malignant hyperthermia. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2: 21.

Ross, M.W., Lowe, J.E., Cooper, B.J., Reimers, T.J., Froscher, B.A. 1983. Hypoglycemic seizures in a Shetland pony. The Cornell veterinarian. 73 (2). p. 151 – 169.

Rosypal, S.(ed.). 1998. Přehled biologie. 2. vydání. Scientia. Praha. 642 s. ISBN: 80-7183-110-7.

Ryder, O.A., Epel, N.C., Benirschke, K. 1978. Chromosome banding studies of the Equidae. Cytogenetics and Cell Genetics. 20. p. 323 – 350.

Saiki, R.K., Gelfand, D.H., Stoffel, S., Scharf, S.J., Higuchi, R., Horn, G.T., Mullis, K.B., Erlich, H.A. 1988. Primer – directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. Science. 239 (4839). p. 487 – 491.

Santschi, E.M., Purdy, A.K., Valberg, S.J., Vrotsos, P.D., Kaese, H., Mickelson, J.R. 1998. Endothelin receptor B polymorphism associated with lethal white foal syndrome in horses. Mammalian Genome. 9 (4). p. 306 – 309.

Shapiro, J., McEwen, B. 1995. Mechanobullous disease in a Belgian foal in eastern Ontario. Canadian Veterinary Journal. 36 (9). p. 572.

Shaw, P.E. 2002. Peptidyl-prolyl isomerases: a new twist to transcription. EMBO Reports. 3 (6). p. 521– 526.

Shin, E.K., Meek, K., Perryman, L.E. 1997. A Kinase-Negative Mutation of DNA-PKCS in Equine SCID Results in Defective Coding and Signal Joint Formation. Journal of Immunology. 158 (8). p. 3565 – 3569.

Schneiderbanger, D., Johannsen, S., Roewer, N., Schuster, F. 2014. Management of malignant hyperthermia: diagnosis and treatment. Therapeutics and Clinical Risk Management. 10. p. 355 – 362.

Schneiderka, P. 2014. Hepatální postižení při lipidóze, glykogenóze a amyloidóze. In: Ehrmann, J., Hůlek, P. (eds.). 2014. Heptalogie. 2. vydání. Grada Publishing. Praha. 658 s. ISBN: 978-80-247-8021-4.

Schröder, W., Klostermann, A., Distl, O. 2011. Candidate genes for physical performance in the horse. The Veterinary Journal. 190 (1). p. 39 – 48.

Schroeder, H.W.J., Cavacini, L. 2010. Structure and function of immunoglobulins. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 125 (2 Suppl 2). p. 41 – 52.

Sipma, K.D., Cornillie, P., Saulez, M.N., Stout, T.A.E., Voorhout, G., Back, W. 2013. Phenotypic Characteristics of Hydrocephalus in Stillborn Friesian Foals. Veterinary Pathology. 50 (6). p. 1037 – 1042.

Sláviková, T., Zábojníková, L., Polák, Š., Varga, I. 2013. Neurokristopatie: význam poruchy vývinu buniek neurálnej lišty pri vzniku vrodených chýb na príklade hirschsprungovej choroby. Česko – slovenská Pediatrie. 68 (5). p. 319 – 330.

Smith, B.D. 2009. Large Animal Internal Medicine. 5th edition. Elsevier Health Sciences. Missouri. 1712 p. ISBN: 978-0-323-08839-8.

Söderqist, E., Svanholm, Ch., Olsen, S.N., Leifsson, P.S. 2013. Equine Polysaccharide Storage Myopathy: A Necropsy Study of 60 Danish Horses. Dansk Veterinærtidsskrift. 96 (2). p. 26 – 31.

Spier, S.J. 2006. Hyperkalemic Periodic Paralysis: 14 Years Later. AAEP Proceedings. 53. p. 347 – 350.

Sponseller, B.T., Valberg, S.J., Ward, T.L., Fales – Williams, A.J., Mickelson, J.R. 2003. Muscular weakness and recumbency in a Quarter Horse colt due to glycogen branching enzyme deficiency. Equine veterinary education. 15 (4). p. 182 – 188.

Stožický, F., Sýkora, J. 2016. Základy dětského lékařství. 2. vydání. Karolinum. Praha. 472 s. ISBN: 978-80-246-2997-1.

Suh, T.S., Yun, Y.T. 1985. Agglutination of RBC and Gram Negative Bacilli and the Specificity of Carbohydrata Binding Sites. Korean Journal of Clinical Laboratory Science. 17. p. 38 – 41.

Štejfa, M.(ed.). 2007. Kardiologie. 3. přepracované vydání. Grada Publishing. Praha. 776 s. ISBN: 978-80-247-1385-4.

Tate, L.P., Blikslager, A.T., Little, E.D. 1995. Transendoscopic laser treatment of guttural pouch tympanites in eight foals. Veterinary Surgery. 24 (5). p. 367 – 372.

Teplan, V. (ed.). 2006. Praktická nefrologie. 2. vydání. Grada Publishing. Praha. 536 s. ISBN: 978-80-247-1122-5.

Tesař, V., Viklický, O. (eds.). 2015. Klinická nefrologie. 2. vydání. Grada Publishing. Praha. 560 s. ISBN: 978-80-247-9726-7.

Toman, M. (ed.). 2009. Veterinární imunologie. 2. vydání. Grada Publishing. Praha. 392 s. ISBN: 978-80-247-2464-5.

Tóth, G., Gáspári, Z., Jurka, J. 2000. Microsatellites in different eukaryotic genomes: survey and analysis. Genome Research. 10 (7). p. 967 – 981.

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. 90 (1). p. 93 – 102.

Tryon, R.C., White, S.D., Famula, T.R., Schultheiss, P.C., Hamar, D.W., Bannasch, D.L. 2005. Inheritance of hereditary equine regional dermal asthenia in Quarter Horses. American journal of veterinary research. 66 (3). p. 437 – 442.

Tsuruta, D., Kobayashi, H., Imanishi, H., Sugawara, K., Ishii, M., Jones, J.C. 2008. Laminin-332-integrin interaction: a target for cancer therapy ?. Current Medicinal Chemistry. 15 (20). p. 1968 – 1975.

Turgeon, M.L. 2005. Clinical Hematology: Theory and Procedures. 4th edition. Lippincott Williams & Wilkins. Baltimore. 570 p. ISBN: 978-0-7817-5007-3.

University Of Utah Research Foundation. Diagnosing equine hyperelastosis cutis. USA. Přihláška. US 20070105234 A1. 10. 5. 2007.

Urwyler, A., Hartung, E. 1994. Malignant hyperthermia. Der Anaesthesist. 43 (8). p. 557 – 569.

Valberg, S.J. 2010. The Management of Tying – Up in Sport Horses: Challenges and Successes. Proceedings of the 17th Kentucky Equine Research Nutrition Conference. p. 82 – 93.

Valberg, S.J. Equine Genetic Diseases Genetic Testing for Horses: What is available and when to use it [online]. Virginia Veterinary Medical Association. 2016 [cit. 2017-04-03]. Dostupné z <http://www.vvma.org/resources/Conferences/2016%20VVC%20Notes/Valberg-%20Equine%20Genetic%20Diseases.pdf>.

Valberg, S.J. Polysaccharide storage myopathy [online]. IVIS. 24th September 2009 [cit. 2017-04-03]. Dostupné z <http://www.ivis.org/proceedings/weva/2009/430.pdf?LA=1>.

Valberg, S.J., Mickelson, J. 2006. Glycogen – Branching Enzyme Deficiency. AAEP PROCEEDINGS. 52. p. 351 – 353.

Valberg, S.J., Mickelson, J.R., Gallant, E.M., MacLeay, J.M., Lentz, L., Corte de la, F. 1999. Exertional rhabdomyolysis in Quarter Horses and Thoroughbreds: one syndrome, multiple aetiologies. Equine Veterinary Journal Suppl. 31 (S30). p. 533 – 538.

Valberg, S.J., Ward, T.L., Rush, B., Kinde, H., Hiraragi, H., Nahey, D., Fyfe, J., Mickelson, J.R. 2001. Glycogen branching enzyme deficiency in quarter horse foals. Journal of Veterinary Internal Medicine. 15 (6). p. 572 – 580.

Valentine, B.A., Credille, K.M., Lavoie, J.P., Fatone, S., Guard, C., Cummings, J.F., Cooper, B.J. 1997. Severe polysaccharide storage myopathy in Belgian and Percheron draught horses. Equine Veterinary Journal. 29 (3). p. 220 – 225.

Vokurková, J., Košková, O., Fiala, M., Bartošková, J. 2015. Epidermolysis bullosa z pohledu plastického chirurga. Dermatologie pro praxi. 9 (4). p. 162 – 164.

Vonderfecht, S.L., Bowling, A.T., Cohen, M. 1983. Congenital Intestinal Aganglionosis in White Foals. Veterinary Pathology. 20 (1). p. 65 – 70.

Vrotsos, P.D., Santschi, E.M., Mickelson, J.R. 2001. The Impact of the Mutation Causing Overo Lethal White Syndrome on White Patterning in Horses. AAEP PROCEEDINGS. 47. p. 385 – 391.

Wagner, B., Flaminio, J.B.F., Hillegas, J., Leibol, D.W., Erb, H.N., Antczak, D.F. 2006a. Occurrence of IgE in foals: evidence for transfer of maternal IgE by the colostrum and late

onset of endogenous IgE production in the horse. Veterinary Immunology and Immunopathology. 110 (3 – 4). p. 269 – 278.

Wagner, M.L., Valberg, S.J., Ames, E.G., Bauer, M.M., Wiseman, J.A., Penedo, M.C.T., Kinde, H., Abbitt, B., Mickelson, J.R. 2006b. Allele Frequency and Likely Impact of the Glycogen Branching Enzyme Deficiency Gene in Quarter Horse and Paint Horse Populations. Journal of Veterinary Internal Medicine. 20 (5). p. 1207 – 1211.

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. 15 (7). p. 570 – 577.

Weese, J.S., Munroe, G.A. 2011. Equine Clinical Medicine, Surgery and Reproduction. Manson Publishing Ltd. London. 1056 p. ISBN: 978-1-8407-6608-0.

Wertheim, B., Beukeboom, L.W., van de Zande, L. 2013. Polyploidy in animals: effects of gene expression on sex determination, evolution and ecology. Cytogenet Genome Research. 140 (2 – 4). p. 256 − 269.

White, S.D., Affolter, V.K., Bannasch, D.L., Schultheiss, P.C., Hamar, D.W., Chapman, P.L., Naydan, D., Spier, S.J., Rosychuk, R.A.W., Rees, CH., Veneklasen, G.O., Martin, A., Bevier, D., Jackson, H.A., Bettenay, S., Matousek, J., Campbell, K.L., Ihrke, P.J. 2004. Hereditary equine regional dermal asthenia (‘hyperelastosis cutis’) in 50 horses: clinical, histological, immunohistological and ultrastructural findings. Veterinary Dermatology. 15 (4). p. 207 – 217.

White, S.D., Affolter, V.K., Schultheiss, P.C., Ball, B.A., Wessel, M.T., Kass, P., Molinaro, A.M., Bannasch, D.L., Ihrke, P.J. 2007. Clinical and pathological findings in a HERDA – affected foal for 1.5 years of life. Veterinary Dermatology. 18 (1). p. 36 – 40.

Wiler, R., Leber, R., Moore, B.B., Vandyk, L.F., Perryman, L.E., Meek, K. 1995. Equine Severe Combined Immunodeficiency: A Defect in V(D)J Recombination and DNA – Dependent Protein Kinase Activity. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 92 (25). p. 11485 – 11489.

Wilson, D.A. 2010. Clinical Veterinary Advisor E – Book: The Horse. Elsevier Health Sciences. Missouri. 1104 p. ISBN: 978-1-4160-9979-6.

Yan, G.C., Croaker, D., Zhang, A.L., Manglick, P., Cartmill, T., Cass, D. 1998. A Dinucleotide Mutation in the Endothelin-B Receptor Gene Is Associated with Lethal White Foal Syndrome (LWFS); A Horse Variant of Hirschsprung Disease (HSCR). Human Molecula Genetics. 7 (6). p. 1047 – 1052.

Zeitz, A., Spötter, A., Blazyczek, I., Diesterbeck, U., Ohnesorge, B., Deegen, E., Distl, O. 2009. Whole – genome scan for guttural pouch tympany in Arabian and German warmblood horses. Animal Genetics. 40 (6). p. 917 – 924.

6 Seznam použitých zkratek a symbolů

A – dominantní alela

a – recesivní alela

AA – dominantní homozygot

Aa – heterozygot

aa – recesivní homozygot

AG – dusíkaté purinové báze adenin a guanin

AST – aspartát aminotransferázy

B3GALNT2 – beta – 1,3 – N – acetylgalactosaminyltransferase 2, gen kódující protein

BIRC6 – baculoviral IAP repeat containing 6, gen kódující protein

bp – počet párů bází

CA – cerebellar abiotrophy, cerebrální abiotrofie

CACNA1SA – calcium channel, voltage – dependent, L type, alpha 1 subunit, gen kódující protein

CCDL – coat color dilution lethal, letální zeslabení barvy srsti

CK – creatin kinase, kreatinkináza

cM – centimorgan

CNS – centrální nervová soustava

CT – computed tomography, počítačová tomografie

DNA – deoxyribonucleic acid, deoxyribonukleová kyselina

DNA – PKcs – DNA – dependent protein kinase, DNA – dependentní proteinkináza

EB – epidermolysis bullosa

ECA – koňský chromozom

EDTA – ethylenediaminetetraacetic acid, kyselina ethylendiamintetraoctová

EM – elastic modulus, modul pružnosti

EPM – equinní protozoální myeloencefalitida

FISH – fluorescent in situ hybridisation, fluorescenční in situ hybridizace

GATA2 – GATA binding protein 2, gen kódující protein

GBE – glykogen branching enzyme, glykogen větvící enzym

GBE1 – 1,4 – alpha – glucan branching enzyme 1, gen kódující protein

GBED – glycogen branching enzyme deficiency, deficicnece glykogen větvícího enzymu

GMT – gama-glutamyltransferáza

GPT – guttural pouch tympany, nadmutí vzdušných vaků

GSD IV – glycogen storage disease type IV, glykogenóza typ IV

GYS1 – glycogen synthase 1, gen kódující protein

HERDA – hereditary equine regional dermal asthenia, hereditární regionální dermální asténie

HPDL – 4 − hydroxyphenylpyruvate dioxygenase like, gen kódující protein

HYPP – hyperkalemic periodic paralysis, hyperkalemická periodická paralýza

IgA, IgG, IgE, IgM – typy imunoglobulinů

Ile – aminokyselina, izoleucin

IQ − intelligence quotient, inteligenční kvocient

IVCT – in vitro contracture test, in vitro kontrakční test

JEB – junctional epidermolysis bullosa, junkční epidermolysis bullosa

K^+ − draselný kation

kb – kilobáze

L1CAM – L1 cell adhesion molecule, gen kódující protein

LAMA3 – laminin subunit alpha 3, gen kódující protein

LAMB3 – laminin subunit beta 3, gen kódující protein

LAMC2 – laminin subunit gamma 2, gen kódující protein

LFS – lavender foal syndrome, syndrom levandulového hříběte

Lys – aminokyselina, lysin

Mb – megabáze (milion bází)

MH – malignant hyperthermia, maligní hypertermie

MHS – malignant hyperthermia susceptible, dispozice k maligní hypertermii

MLPH – melanophilin, gen kódující protein

mmol – milimol

MPDZ – multiple PDZ domain crumbs cell polarity complex component, gen kódující protein

MRI – magnetic resonance imaging, magnetická rezonance

mRNA – mediátorová ribonukleová kyselina

MUTYH – mutY DNA glycosylase, gen kódující protein

mV – milivolt, 10^{-3} V

mV –milivolt

MYO5A – myosin VA, gen kódující protein

Na^+ – sodný kation

NSAID – nonsteroidal anti-inflammatory drug, nesteroidní antiflogistika

OLWFS – overo lethal white foal syndrome, letální syndrom bílých hříbat

PAS – periodic acid schiff

PCR – polymerase chain reaction, polymerázová řetězová reakce

PET – positron emission tomography, pozitronová emisní tomografie

PSSM – polysaccharide storage myopathy, polysacharidy střádající myopatie

qPCR – quantitative polymerase chain reaction, kvantitativní polymerázová řetězová reakce

QTL – quantitative trait loci, lokusy kvantitativních znaků

RAB27A – member RAS oncogene family, gen kódující protein

RNA – ribonucleic acid, ribonukleová kyselina

RYR1 – ryanodine receptor 1, též MHS1, gen kódující protein

RYR2 – ryanodine receptor 2, gen kódující protein

SAR – syndrom akutní rabdomyolýzy

SCID – severe combined immunodeficiency, těžká kombinovaná imunodeficience

SCN4 – též G6PC3, glucose – 6 – phosphatase catalytic subunit 3, gen kódující protein

SNP – single nucleotide polymorphism, jednonukleotidový polymorfismus

SR – sarkoplazmatické retikulum

TC – dusíkaté pyrimidinové báze thymin a cytosin

TCR – T-cell receptor, T-buněčný receptor

TESK2 – gen, testis-specific kinase 2

TOE1 – target of EGR1, gen kódující protein

TS – tensile strength, pevnost v tahu

TTC27 – tetratricopeptide repeat domain 27, gen kódující protein

TUNEL – terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling

U – enzymová jednotka

UV – ultraviolet, ultrafialové

WBC – white blood cell, bílé krvinky