

**Česká zemědělská univerzita v Praze**

**Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů**

**Katedra etologie a zájmových chovů**



**Genetická onemocnění vyskytující se u westernových  
plemen koní**

**Bakalářská práce**

**Autor práce: Sára Červenková**

**Obor studia: ABPP**

**Vedoucí práce: Ing. Barbora Hofmanová, Ph.D.**

© 2020 ČZU v Praze



### **Čestné prohlášení**

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci "Genetická onemocnění vyskytující se u westernových plemen 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 neporušil autorská práva třetích osob.

V Praze dne, 31.5.2020

---

## **Poděkování**

Ráda bych touto cestou poděkovala vedoucí práce Ing. Barboře Hofmanové, Ph.D za velkou pomoc, ochotu a odborné vedení.

# Genetická onemocnění vyskytující se u westernových plemen koní

## Souhrn

Tato bakalářská práce pojednává o šesti vybraných geneticky podmíněných onemocněních vyskytujících se u westernových plemen koní. Konkrétně se jedná o letální syndrom bílých hříbat (OLWS), hereditární dermální astenii (HERDA), hyperkalemickou periodickou paralýzu (HYPP), polysacharidovou myopatii (PSSM), maligní hypertemii (EMH) a deficienci glykogen větvičího enzymu (GBED). U každého z těchto onemocnění jsou shrnuty současné poznatky klinických příznaků (věk nástupu, progresse a různá specifika), genetické podstaty, výskyt napříč plemeny, možnosti diagnostiky a případná terapie.

Letální syndrom bílých hříbat souvisí s fenotypem frame overo u rodičů hříbat. Hříbata se rodí celá bílá a během několika hodin hynou na komplikace spojené s neprůchodností střev. Hereditární dermální astenie je onemocnění typické pro vynikající linie quarter horse po hřebci Poco Bueno. Projevuje se neschopností koně nést sedlo, spojené s extrémně tenkou kůží a špatným hojením ran v oblasti hřbetu. Hyperkalemická periodická paralýza je popsána jako opakující se záchvaty svalové slabosti, způsobené špatnou funkcí sodno-draselné pumpy. Je typická pro vynikající linie po hřebci Impressive. Polysacharidová myopatie je metabolické onemocnění svalů projevující se akutní rabdomyolýzou. Záchvat bývá vyvolán po předchozí zátěži. Spouštěčem maligní hypertemie bývá halogenová anestezie, případně zvýšená námaha nebo stres. Projevuje se zvýšeným metabolismem svalů, akutní rabdomyolýzou a bez včasného zásahu veterináře končí smrtí. Deficience glykogen větvičího enzymu je fatální onemocnění způsobující aborty a předčasné porody v druhé třetině březosti. Narozená hříbata, ať už předčasně nebo v očekávaném termínu, se rodí slabá a obvykle se nedožijí více než šesti týdnů.

V současné době je pro westernová plemena koní, tedy quarter horse, paint horse a appaloosa, k dispozici tzv. 6 - panel test. Tento test slouží jednak k potvrzení diagnózy výše uvedených onemocnění, ale také k identifikaci možných přenašečů. Jejich vyřazováním z chovu se přispívá ke snižování výskytu těchto onemocnění.

**Klíčová slova:** kůň, genetická onemocnění, mutace, OLWS, HERDA, HYPP, PSSM, EMH, GBED

# Genetic diseases occurring western breeds of horses

## Summary

This bachelors thesis focuses on six selected genetic diseases afflicting western breeds of horses. We talk about overo lethal white syndrome (OLWS), hereditary equine dermal asthenia (HERDA), hypercalemic periodic paralysis (HYPP), polysaccharide storage myopathy (PSSM), equine malignant hyperthermia (EMH) and glycogen branching enzyme deficiency (GBED). For each disease, the current findings of clinical symptoms (including onset, progression and variant specifications), genetic background, occurrence among breeds, possible diagnosis and treatments are summarized.

Overo lethal white syndrome is connected with frame overo phenotype in parents of affected foals. Affected foals are completely white and they die within few hours because of intestinal obstruction. Hereditary equine dermal asthenia is disease typical for excellent lines of quarter horse with Poco Bueno stallion in their pedigree. Affected horses are unable to work under saddle, they have extremely thin skin with poor wound healing in dorsal area. Hypercalemic periodic paralysis is known as episodes of muscle weakness caused by dysfunction of sodium channel. This disease is typical for excellent lines of horses with Impressive stallion in their pedigree. Polysaccharide storage myopathy is metabolic muscle disease shown by rhabdomyolysis. Iniciation of clinical signs is usually intensive work. Malignant hyperthermia is usually initiated by halogen anesthesia, intensive work or stress. It's shown by higher metabolic activity in muscles, rhabdomyolysis and causes death in case of late intervention of vet. Glycogen branching enzyme deficiency is fatal disease causes abortions and premature birth while second third of gravidity. Foals, doesn't matter if born premature or expected, are weak and die within six weeks of life.

Currently, there is 6 - pannel genetic test for western breeds of horses (quarter horse, paint horse, appaloosa). This test serves for correct diagnosis of this diseases and identification of carriers. If we exclude carriers from breeds we can reduce the incidence of these diseases.

**Keywords:** horse, genetic disease, mutation, OLWS, HERDA, HYPP, PSSM, EMH, GBED

# Obsah

<b>1</b>	<b>Úvod</b> .....	<b>9</b>
<b>2</b>	<b>Cíl práce</b> .....	<b>10</b>
<b>3</b>	<b>Literární rešerše</b> .....	<b>11</b>
<b>3.1</b>	<b>Westernová plemena koní</b> .....	<b>11</b>
3.1.1	Quarter horse.....	11
3.1.2	Paint Horse.....	11
3.1.3	Appaloosa .....	11
3.1.4	Westernové ježdění – současné využití koní .....	12
<b>3.2</b>	<b>Podstata genetických onemocnění</b> .....	<b>13</b>
3.2.1	Dědičnost .....	13
3.2.2	Mutace .....	13
3.2.3	Metody diagnostiky .....	14
<b>3.3</b>	<b>Letální syndrom bílých hříbat (OLWS)</b> .....	<b>14</b>
3.3.1	Klinické příznaky .....	15
3.3.2	Genetická podstata .....	15
3.3.3	Výskyt.....	16
3.3.4	Diagnostika a léčba .....	17
<b>3.4</b>	<b>Hereditární equinní regionální dermální astenie (HERDA)</b> .....	<b>17</b>
3.4.1	Klinické příznaky .....	17
3.4.2	Genetická podstata .....	18
3.4.3	Výskyt.....	19
3.4.4	Diagnostika a léčba .....	20
<b>3.5</b>	<b>Hyperkalemická periodická paralýza (HYPP)</b> .....	<b>20</b>
3.5.1	Klinické příznaky .....	20
3.5.2	Genetická podstata .....	21
3.5.3	Výskyt.....	22
3.5.4	Diagnostika a léčba .....	23
<b>3.6</b>	<b>Polysacharidová mopathie (PSSM)</b> .....	<b>24</b>
3.6.1	Klinické příznaky .....	24
3.6.2	Genetická podstata .....	25
3.6.3	Výskyt.....	25
3.6.4	Diagnostika a léčba .....	26
<b>3.7</b>	<b>Maligní hypertemie (EMH)</b> .....	<b>27</b>
3.7.1	Klinické příznaky .....	28
3.7.2	Genetická podstata .....	29

3.7.3	Výskyt.....	29
3.7.4	Diagnostika a léčba .....	30
<b>3.8</b>	<b>Deficience glykogen větvičího enzymu (GBED).....</b>	<b>31</b>
3.8.1	Klinické příznaky .....	32
3.8.2	Genetická podstata.....	32
3.8.3	Výskyt.....	32
3.8.4	Diagnostika a léčba .....	33
<b>4</b>	<b>Závěr .....</b>	<b>35</b>
<b>5</b>	<b>Literatura.....</b>	<b>36</b>



# 1 Úvod

Westernové ježdění vzniklo v 19. století v Severní Americe během dobytkářské éry. Američtí chovatelé dobytka odváděli velmi náročnou práci a často byli nuceni překonat v sedle dlouhé vzdálenosti. Ke své práci tedy potřebovali koně pohyblivé, klidného temperamentu a s chutí do práce. Také dobře ovladatelné jednou rukou, druhou potřebovali volnou k práci. A tak v průběhu let kovbojové uplatňovali přísnou selekci v chovu svých koní. Z toho vyplynulo, že existují tři plemena koní, která splňují podmínky dobrého pracovního koně. Jsou to american quarter horse, paint-horse a appaloosa.

Dnes představuje westernové ježdění populární odvětví jezdeckého sportu a westernoví koně jsou u mnoha jezdců velmi oblíbení. Postupem času se tak z pracovního koně stal sportovní partner a společník. V zájmu každého chovatele by mělo být poskytnout svému koni kvalitní životní podmínky. Jedním z faktorů, který negativně ovlivňuje welfare koní, jsou geneticky podmíněná onemocnění. Na chovatele postižených koní mají výrazný emocionální i ekonomický dopad. Léčba vede jen ke zmírnění klinických příznaků, nikoli k vyléčení.

Důkladným studiem genetické podstaty těchto onemocnění můžeme předcházet jejich dalšímu šíření. Každý chovatel westernových plemen koní by měl být s nebezpečím dědičných nemocí seznámen. Měl by se vyvarovat importu koní, kteří mohou tato onemocnění šířit na území České republiky a přispívat tak ke zlepšení úrovně chovu na našem území.

## **2 Cíl práce**

Cílem práce je důkladné prostudování vědeckých publikací o genetických onemocněních vyskytujících se u westernových plemen koní a následné shrnutí získaných informací do přehledné literární rešerže. Konkrétně je práce zaměřena na onemocnění letální syndrom bílých hříbat (OLWS), hereditární equinní regionální dermální astenie (HERDA), hyperkalemická periodická paralýza (HYPP), polysacharidová myopatie (PSSM), maligní hypertemie (EHM) a deficiencie glykogen větvičího enzymu (GBED).

## 3 Literární rešerše

### 3.1 Westernová plemena koní

#### 3.1.1 Quarter horse

Název plemene quarter horse je odvozen od jejich původního využití v dostizích na čtvrt míle. Toto plemeno je jedním z nejstarších a nejpobulárnějších plemen v Americe. Jeho historie sahá do 17. století. Vzniklo křížením předchůdců anglických plnokrevníků s koňmi, které s sebou do Ameriky přivezli španělští dobyvatelé, což byli koně andaluští, berberští a arabští (Hermesen, 2007).

Tito koně dokáží vyvinout velkou rychlost, kterou však udrží jen na krátkou vzdálenost. Proto od poloviny 19. století, kdy se začaly provozovat dostihy na delší vzdálenost, se quarteři přestali využívat jako dostihoví koně. I přesto se toto plemeno dál těšilo velké oblibě, zejména pro svou klidnou a vyrovnanou povahu a pracovní všestrannost. Nejvíce pak byli tito koně využíváni na ranči pro práci s dobyt看em pro jejich „cow sense“, tedy přirozený cit pro práci s dobyt看em (Edwards, 2002).

Quarter horse má výtečné a silné utváření těla. Hlava je menší a široká v čele, krk a zád' výrazně osvalené. Kouhoutková výška je 148 – 160cm a mohou mít kteroukoli jednu barvu.

Společnost Quarter Horse Association, která byla založena v roce 1940 má nyní největší plemenný registr na světě, který obsahuje více než 3 miliony registrovaných koní (Pickeral, 2004).

#### 3.1.2 Paint Horse

Paint horse je je v podstatě quarter horse se strakatým zbarvením srsti. Toto plemeno s vlastní plemenou knihou vzniklo v reakci na skutečnost, že quarteři, kteří neměli čisté zbarvení srsti, nesměli být zapsáni do plemenné knihy. Aby tedy mohla být registrována i strakatá hříbata, vznikla American Paint Horse Association (Hermesen, 2007).

#### 3.1.3 Appaloosa

Plemeno appaloosa je potomkem koní dovezených do Ameriky španělskými dobyvateli. Plemeno vzniklo chovem koní u indiánů Nez Percé v severozápadní oblasti USA. Tito indiáni byli jedni z prvních původních obyvatel, kteří zahájili selektivní chov. Od padesátých let 18. století měli tito indiáni kvalitní stáda koní a získali v chovu značnou reputaci. Během devatenáctého století plemeno appaloosa málem vymizelo, když americká armáda zajala indiány Nez Percé a pobila téměř všechny jejich koně. V roce 1938 skupina chovatelů plemeno obnovila s použitím několika potomků původních indiánských koní. Plemeno appaloosa je úzce

spřízněno s plemenem quarter horse a to jak historicky, tak i geneticky. Organizace Appaloosa Horse Club má více než půl milionu registrovaných koní, jejichž obliba stále roste (Edwards, 2002).

Plemeno je chováno pro svůj atraktivní skvrnitý barevný ráz (což indiánům sloužilo jako maskování), vytrvalost, rychlost a atletickou stavbu těla. Je výborným všestranným koněm s mírnou, ale občas i energickou povahou. Kohoutková výška je 140 – 155cm. Hlava je malá s rovným profilem, krk dlouhý, hřbet krátký a kompaktní. Jejich skvrnitá srst má šest barevných rázů, které jsou označovány jako leopard (základní bílá barva s barevnými skvrnami po celém těle), frost a marble (základní tmavá barva prokvétá bílou), spotted blanked a white blanked (kůň je zbarven základní tmavou a na zádi se vyskytuje žíhaná bílá). Koně mají většinou řídkou hřívu a ocas a kopyta jsou často černobíle vertikálně pruhovaná (Pickeral, 2004).

### **3.1.4 Westernové ježdění – současné využití koní**

Různé disciplíny westernových soutěží poukazují na všestrannost westernového koně. Můžeme je rozdělit na čtyři hlavní skupiny: halterclas, drezurní, rychlostní a pracovní (Hermesen, 2007).

Při halterových disciplínách se na koních nejedí, pouze se předvádějí na ohlávce. Rozděluje se na haltershow a showmanship at halter. Při haltershow hodnotí rozhodčí exteriér koně. Koně, kteří se této soutěže účastní, by měli být standardem pro stavbu těla westernového koně. Showmanship at halter nehodnotí koně jako takové, ale spíše jejich upravenost a zručnost účastníka při předvádění koně. Tato disciplína je určena pro mládež a amatéry (Pickeral, 2004).

Westernová drezura se dělí na několik disciplín. Jsou to western pleasure, western horsemanship, western riding, trail, reining a hunterclas. Při disciplíně western pleasure musí dát kůň najevo radost z pohybu. Jezdci musí předvést walk (krok), jog (pracovní klus), lope (krátký cval), reverse (otočení o 180° na povel rozhodčího) a couvání. Posuzuje se klidné chování koně a rychlost reakce na pobídku. Při western horsemanshipu se posuzuje sed a jezdecká vyspělost jezdce ve všech chodech koně a při lehkém parkuru (překročení kladin). Western riding naproti tomu posuzuje schopnosti koně během série cviků (například cvalové přeskoky nebo série kuželů) a parkuru. Při trailu je důležitá důvěra koně k jezdcovi. Dráha sestává z překážek, na které může jezdec narazit v přírodě nebo při práci (například otevření/zavření ohrady, couvání mezi kladinami apod.). Jednou z nejzajímavějších westernových disciplín je reining. Během této zkoušky musí jezdec prokázat naprosté ovládnutí svého koně a všech jeho pohybů předvedením velmi náročných cviků jako je sliding stop (zastavení z vysokého tempa), spin (rychlé otáčení dokola), cvalové přeskoky a rychlé změny tempa (Edwards, 2002).

Mezi rychlostní westernové disciplíny patří například barrel race (závod okolo barelů), pole bending (závod okolo tyčí) a team penning (skupinový závod v nahánění dobytka).

Working classes (pracovní disciplíny) jsou založené na práci s dobytkem. Při těchto disciplínách je velmi důležitá souhra jezdce a koně. Nejběžnější pracovní disciplínou je cutting, kdy ze skupiny telat musí kůň s jezdcem jedno oddělit a vyhnat (Hermesen, 2007).

## 3.2 Podstata genetických onemocnění

### 3.2.1 Dědičnost

Autosomální dědičnost je podmíněna geny uloženými na autozomech (nepohlavních chromozomech). Onemocnění se tedy projevuje se stejnou frekvencí u samců i samic. Na základě alelických interakcí rozlišujeme autosomálně dominantní a autosomálně recesivní dědičnost (Elston, 1990).

Autosomálně dominantní onemocnění se projeví u dominantního homozygota i u heterozygota v daném lokusu. V případě neúplné dominance jsou u heterozygotů pozorovány méně závažné příznaky než u homozygotů. U recesivních homozygotů se onemocnění neprojeví a nejsou ani přenašeči.

Autosomálně recesivní onemocnění se projeví jen u recesivního homozygota v daném lokusu (Snustad, 2017).

Monogenní onemocnění jsou řízena jedním genem, tzv. majorgenem. Tímto způsobem se dědí kvalitativní znaky (např. zbarvení), které nejsou ovlivněny vnějším prostředím.

Naproti tomu polygenní onemocnění jsou řízena větším počtem genů malého účinku, tzv. polygeny, které podmiňují kvantitativní znaky (např. úroveň osvalení). Tyto znaky jsou ovlivněny i vnějším prostředím (Elston, 1990).

### 3.2.2 Mutace

Příčinou zmíněných onemocnění jsou bodové mutace. Ty jsou způsobeny nukleotidovou substitucí, tzn. výměnou nukleotidů v nukleových kyselinách. Substitucí se pak obvykle změní kodon pro určitou aminokyselinu. Označuje se jako mutace měnící smysl kodonu. Ta probíhá dvěma způsoby (Elston, 1990).

Buď tranzicí, která představuje výměnu purinového nukleotidu za purinový (A→G), nebo pyrimidinového nukleotidu za pyrimidinový (C→T).

Nebo probíhá transverzí, výměnou purinového nukleotidu za pyrimidinový, nebo naopak, pyrimidinového za purinový (A, G→C, T).

Substitucemi pak vzniká buď kodon s pozměněným smyslem, takže kóduje jinou aminokyselinu než tu, kterou kódoval původně. Nebo kodon s mutací nesmyslnou, kdy se kodon změní v nesmyslný (terminační) (Snustad, 2017).

### 3.2.3 Metody diagnostiky

Při diagnostice bodových mutací se obvykle provádí analýza nukleových kyselin, která dokáže zachytit a identifikovat mutaci zodpovědnou za onemocnění. Podmínkou je znalost lokalizace genu a jeho standardní sekvence.

Většina metod využívá k detekci PCR (polymerázovou řetězovou reakci). Jejím základním principem je opakovaná řízená denaturace dvouřetězcové DNA a následná renaturace osamocených řetězců se specifickými oligonukleotidy, které jsou v reakční směsi v nadbytku. Tyto oligonukleotidy slouží následně jako primery pro syntézu nového řetězce DNA (Heid et al., 1996).

Jednou z možností diagnostiky bodové mutace je analýza heteroduplexů, která je založena na detekci chybného párování bazí. Principem je rozdílná elektroforetická mobilita dsDNA v případě dokonalé a nedokonalé komplementarity.

SSCP (single strand conformation polymorphism) metoda je založena na analýze ssDNA (jednovláknová DNA). V případě přítomnosti mutace na vyšetřovaném úseku DNA, zaujme odlišnou konformaci. Vlákna je možné vizualizovat (Snustad, 2017).

DGGE (denaturing gradient gel electrophoresis) vychází z rozdílného bodu tání v závislosti na složení dsDNA.

RT-PCR umožňuje testovat větší úseky. Výchozím materiálem je izolovaná RNA, která je konvertována do cDNA pomocí reverzní transkriptázy a amplifikovaná PCR. Zachytí aberantní sestřih nebo aktivaci kryptického místa sestřihu (Heid et al., 1996).

PTT (protein truncation test) se využívá zejména pro detekci mutací které způsobují vznik předčasného terminačního kodonu a tím zkrácení proteinového produktu. Z izolované mRNA je velikost proteinového produktu testována elektroforeticky, po předchozí transkripci, PCR a translaci, a srovnána s délkou standardního produktu (Snustad, 2017).

Sekvenování se využívá zejména v závěru vyšetřování a odhalí odchylky v nukleotidovém sekvenování DNA.

Dalšími možnostmi jsou: chemické nebo enzymatické štěpení heteroduplexů, záchyt velkých delecí, real time PCR (která monitoruje množství produktu DNA v každém cyklu PCR) a využití DNA čipů (Heid et al., 1996).

## 3.3 Letální syndrom bílých hříbat (OLWS)

Letální syndrom bílých hříbat neboli OLWS (z anglického overo lethal white syndrome) je geneticky podmíněné onemocnění, vyskytující se u hříbat, obvykle narozených po rodičích zbarvení Frame overo. Dominantní alela frame Fr, která je zodpovědná za zbarvení frame overo, je v homozygotní sestavě letální a narozená hříbata jsou postižená OLWS. Hříbata se rodí téměř nebo zcela bílá s modrýma

očima a během několika hodin po narození hynou na komplikace způsobené neprůchodností střev (Santschi et al., 1998).

Obdobné onemocnění je známo také u lidí jako Hirschprungova choroba (HSCR), která je způsobena záměnou TC→AG nukleotidů 353-354 genu EDNRB. Nemoc postihuje 1 z 5000 novorozenců. Projevuje se neprůchodností střev, způsobenou nedostatečnou inervací střevní stěny. Na rozdíl od OLWS u koní lze toto onemocnění vyléčit chirurgickým zákrokem, při kterém se postižený úsek střeva odstraní (Yan et al., 1998).

### **3.3.1 Klinické příznaky**

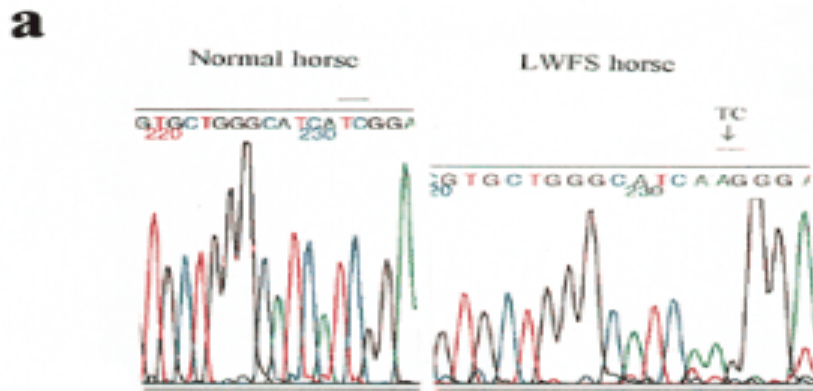
Březost i porod matky postiženého hříbete probíhají obvykle bez jakýchkoli komplikací. Postižená hříbata se rodí netypicky zbarvena. Jsou celá bílá a mají modré oči. Narozená hříbata působí zprvu jako zdravá. Projevují se aktivně a zhruba do dvou hodin začínají spontánně pít. Ale neodchází žádná střevní smolka a během 12-18 hodin začne hříbě projevovat první známky koliky, provázené silnými bolestmi břicha a válením se. Hříbě vykazuje zrychlený srdeční rytmus i dechovou frekvenci. Peristaltika je nepatrná a střevní smolka je přítomna až hluboko v rektu. Na podání podpůrné léčby k uvolnění smolky a zmírnění bolesti, reagují hříbata dočasným zklidněním, ale příznaky koliky přetrvávají dál. Proto se doporučuje eutanázie (Lightbody, 2002).

U usmrcených hříbat se pak obvykle provádí pitva a histologické vyšetření. Hříbata postrádají pigmentaci v kůži, kde je zároveň i málo chlupových folikulů. Břišní dutina je nafouklá, játra i plíce naplněné. Kolon, až na chybějící ganglia, bez patogeneze. Malý kolon a rektum vykazují bledou sliznici a většina trávicího traktu je naplněná vzduchem (Metallinos et al., 1998).

### **3.3.2 Genetická podstata**

Příčinná mutace byla nalezena v genu pro endotelinový receptor B. Gen EDNRB reguluje tvorbu buněk neurální lišty, z níž se diferencují střevní ganglia a melanocyty. Strakatost typu frame overo je ovlivněna dominantní alelou frame Fr, která vzniká dinukleotidovou substitucí TC→AG v kodonu 118 genu EDNRB, způsobující záměnu aminokyseliny isoleucinu za lysin (ozn. Ile 118LYS). V homozygotní formě je letální a způsobuje OLWS (Yan et al., 1998).

Onemocnění se projevuje během embryonálního vývoje, kdy dojde k proliferaci nebo migraci nervových kmenových buněk z neurální lišty embrya. Narozené hříbě má protein funkční pouze z 20 %, což je hlavní příčinou nedostatečné inervace střeva (Santschi et al., 1998).

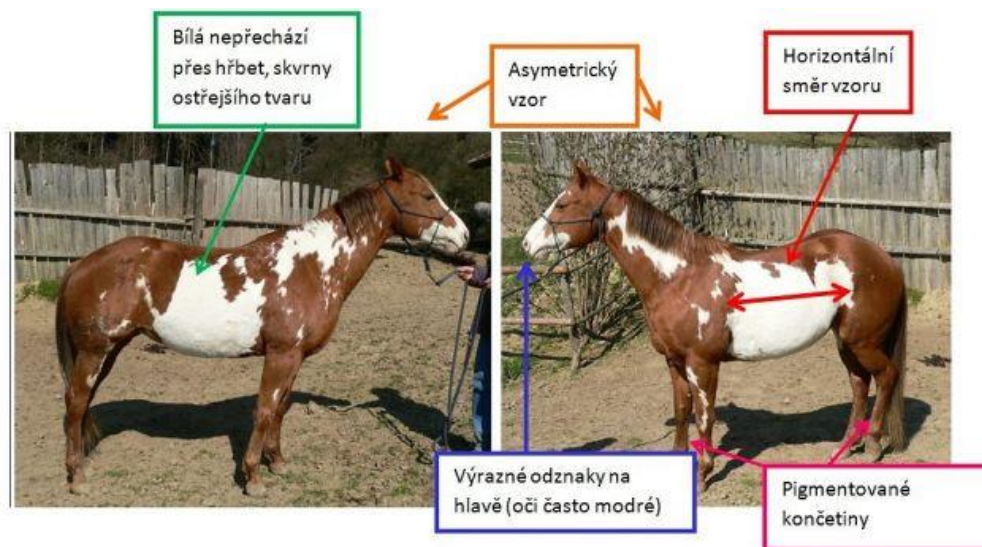


Obr. č. 1.: Vyhodnocení sekvenování u zdravého koně (vlevo) a koně postiženého OLWS (vpravo) ( Yan et al., 1998).

### 3.3.3 Výskyt

Onemocnění se vyskytuje u potomků strakatých koní. Rozeznáváme 2 základní typy strakatosti: tobiano a overo. Do skupiny overo patří zbarvení frame overo, sabino a splashed white. OLWS je kvůli dominantní alele frame Fr spojováno právě se zbarvením frame overo (Lightbody, 2002).

Název frame overo vznikl na základě vzhledu koně. Výraz frame (z angl. „rám“) vystihuje typicky bílou, horizontálně uspořádanou srst na trupu a krku, která je orámována základní tmavou barvou. Bílá srst nepřesahuje přes hřbet. Bílá barva se hojně vyskytuje i na hlavě a typické jsou modré oči. Výraz overo se dá přeložit ze španělštiny jako „vzor ptačího vejce“, což je vysvětleno podobností vzoru se skvrnitou skořápkou vajec některých druhů ptáků. Okraje mezi bílou a základní barvou jsou jasně patrné a bílé oblasti vypadají jako okousané (Edwards, 2002).



Obr. č. 2.: Fenotyp frame overo (Zdroj: <http://www.equichannel.cz/>)



Frame overo se přenáší jako autozomálně dominantní znak. Heterozygoti (Fr/Fr) jsou koně zbarvení frame overo, narodí se s 50% pravděpodobností. Recesivní homozygoti (fr/fr) jsou jednobarevní koně, narodí se s 25% pravděpodobností. Dominantní homozygoti (Fr/Fr) jsou postiženi OLWS, narodí se s 25% pravděpodobností. Uvedené pravděpodobnosti platí v případě páření dvou heterozygotů (Metallinos et al., 1998).

### 3.3.4 Diagnostika a léčba

Diagnoza se stanoví na základě klinických příznaků a testu genotypu. Test genotypu frame overo je důležitý zejména proto, že minimálně exprimovaný vzor nemusí být vůbec rozpoznán. Existují i koně frame overo, kteří nemají žádnou bílou skvrnu, jen modré oči. Nebo se naopak může stát, že se narodí hříbě celé bílé, které je výsledkem maximálního vyjádření jednoho nebo více vzorů a je plně životaschopné (Santschi et al., 1998).

V rámci prevence tohoto onemocnění by chovatelé neměli připouštět dva koně zbarvení frame overo, pravděpodobnost že se narodí hříbě s OLWS je 25 %. Ale vzhledem k variabilní penetraci této alely a schopnosti vzoru tobiano zamaskovat projev vzoru frame overo, je na místě provést test genotypu i u koní, kteří fenotypově neodpovídají standardu frame overo. I ti mohou být přenašeči alely Frame. Identifikace příčinného genu pomohla snížit počet postižených hříbat (Vrotsos et al., 2001).

## 3.4 Hereditární equinní regionální dermální astenie (HERDA)

Hereditární dermální astenie, dále jen HERDA (z anglického hereditary equine regional dermal asthenia) je autozomálně recesivní onemocnění, které postihuje nejčastěji koně plemene american quarter horse. Projevuje se extrémně tenkou kůží, jizvením a špatným hojením ran (Rendle et al., 2008).

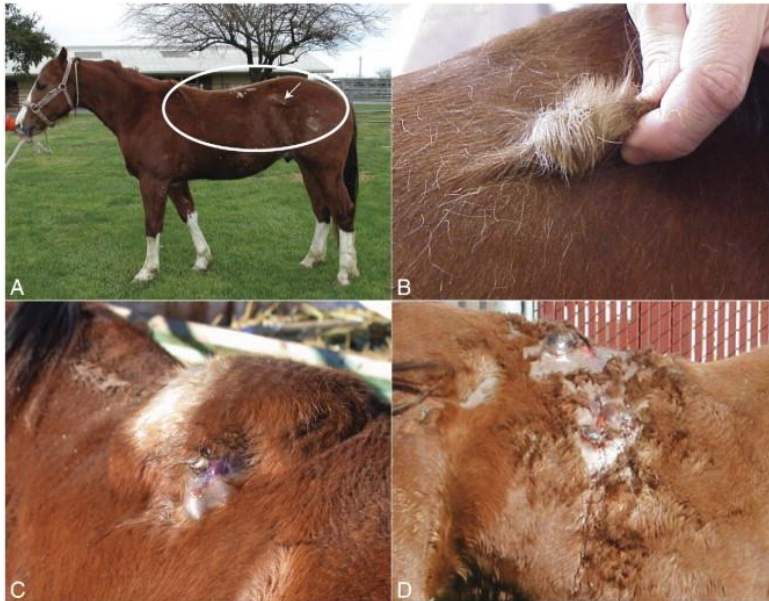
Onemocnění s obdobnými klinickými příznaky je známo také u lidí jako Ehler-danlos syndrom (EDS), známé také jako nemoc motýlích křídel. Projevuje se extrémně tenkou a křehkou kůží, náchylnou ke zranění a špatným hojením ran (Volkov et al., 2007).

### 3.4.1 Klinické příznaky

Začátek projevu klinických příznaků je individuální, v rozmezí 6 měsíců až 6 let. Nejčastěji se příznaky projeví ve 2-3 letech, po tom co se kůň začíná obsedat a kůže je tak vystavena vyšší zátěži (Tryon et al., 2007).

Stejně jako začátek projevu, i samotné klinické příznaky se projevují individuálně s různou intenzitou. U koní se v dorsální oblasti objevují seromy (podkožní kapsy naplněné tekutinou) a hematomy (modřiny). Dále se objevují volné záhyby na kůži, způsobené zvýšenou elasticitou kůže, která se špatně vrací do původního stavu. Dochází k poškození škáry, kdy její kolagen je deformovaný nebo chybí a spojením pak bývají jen krevní kapiláry. Následkem toho se pak vnější vrstva (epidermis) tře o podkoží. Kůže je velmi náchylná k poškození a hojí se špatně nebo vůbec. Na poškozených místech se objevují

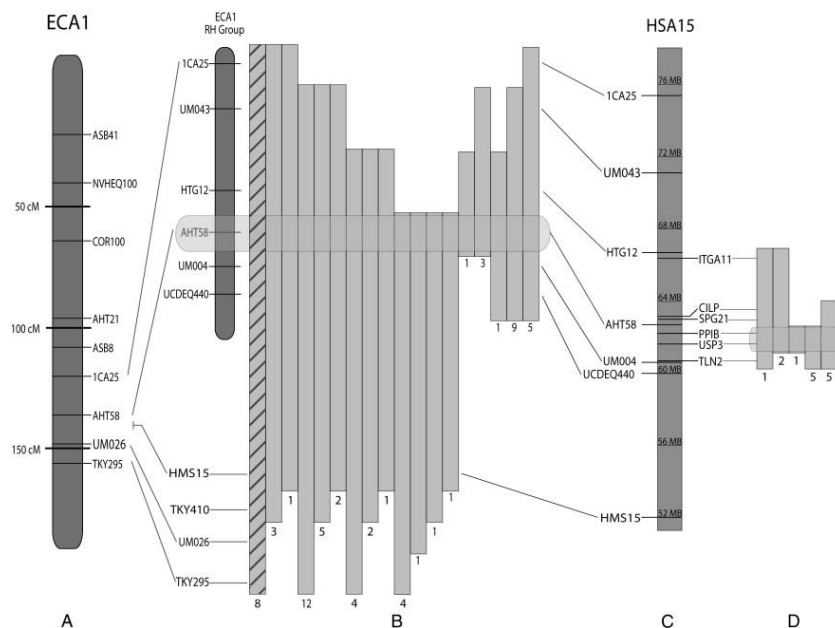
výrazné jizvy, které následně zarůstají bílou srstí (Rendle et al., 2008). Onemocnění se projevuje také na očích a to tenčí rohovkou, která je i více zakřivená a méně průhledná (Badial et al., 2015).



Obr.č. 3.: Klinické příznaky HERDA (Tryon et al., 2007)

### 3.4.2 Genetická podstata

Příčinná mutace byla nalezena v cyclophylinu B (PPIB – peptidopropyl izomeráza), enzymu, který je zodpovědný za tvorbu kolagenu. Dojde k záměně G→A na chromozomu ECA1 (ozn. c.115G>A), což způsobí nedostatečnou tvorbu kolagenu (Tryon et al., 2007).



Obr. č. 4.: Porovnání genomiky a redukce kritického intervalu zahrnujícího HERDA lokus. (A) Zmapování chromozomu ECA1 a pozice devíti markerů. (B) Bloky homozygotnosti nalezené u HERDA postižených koní za pomoci mikrosatelitních markerů. Šest z těchto markerů (1CA25 až UCDEQ440) obsahuje HERDA rodový haplotyp. Čísla pod pruhy znamenají počet postižených vzorků s identickým genetickým původem. (C) Zmapování HSA15q, využívané k rozvoji markerů v rámci homologie koňských a lidských genů. Nejvýraznější mezidruhové nesouvislosti jsou vlevo. Nejvíce homologní markery jsou vpravo. (D) Homozygotní bloky nalezené u HERDA postižených koní pomocí mikrosatelitových markerů. Čísla pod pruhy znamenají počet postižených koní se stejným genetickým původem (Tryon et al., 2007).

### 3.4.3 Výskyt

Onemocnění se vyskytuje převážně u koní plemene American quarter horse. Konkrétně u koní s vynikajícím původem, u kterých mohlo dojít i k inbreedingu. Nemoc se poprvé projevila v sedmdesátých letech minulého století. Většina postižených koní měla v rodokmenu hřebce Poco Bueno, nebo jeho otce Kinga. Tito hřebci byli do plemenitby vybráni pro svůj výborný exteriér. Poco Bueno byl dokonce pro své kvality, v devadesátých letech minulého století, zařazen do síně slávy American Quarter Horse. U něj se onemocnění neprojevilo. U jeho potomků se však onemocnění projevuje ve zvýšené míře. Dokonce 72 ze 75 náhodně vybraných postižených koní, měli v rodokmenu hřebce Poco Bueno, nebo jeho otce Kinga (Rashmir-Raven et al., 2004).

Odhaduje se, že 1,8 – 6,5 % koní plemene quarter horse jsou přenašeči onemocnění (Tryon et al., 2007).

### 3.4.4 Diagnostika a léčba

Diagnostika se provádí na základě klinických příznaků, analýzy rodokmenu a může být také podpořena histopatologickým vyšetřením po odběru vzorků tkáně biopsií. Z histopatologického vyšetření jsou potom zjištěny menší kolagenové fibrily a volné uspořádání fibril hluboko v podkoží. Vzhledem k tomu, že pro správnost histopatologického vyšetření je potřeba odebrat vzorek hluboko z poškozených tkání, jde o náročný a stresující zákrok (Rashmir-Raven et al., 2004).

Onemocnění není možné vyléčit. Postižený kůň není schopen práce pod sedlem. Proto se obvykle přistupuje k eutanázii, ale nemusí být nutná. Záleží na individuálních klinických příznacích. Při mírnější formě příznaků a za předpokladu že kůň nebude využíván k práci pod sedlem, může přežít relativně dobře (Tryon et al., 2007).

V rámci prevence onemocnění je podmínkou zapsání hřebce do plemenné knihy American Quarter Horse test DNA na HERDA. Není možné zapsat homozygoty, ale ani heterozygoty, pozitivní na HERDA. Toto opatření by mělo zamezit dalšímu výskytu tohoto onemocnění (Rashmir-Raven et al., 2015).

## 3.5 Hyperkalemická periodická paralýza (HYPP)

Hyperkalemická periodická paralýza, dále jen HYPP (z anglického hyperkalemic periodic paralysis), je autosomálně dominantní onemocnění, vyskytující se u plemen quarter horse, appaloosa a paint horse. Poprvé bylo onemocnění popsáno jako opakující se záchvaty slabosti postihující svalový aparát (Cox, 1985).

Obdobné onemocnění je známo také u lidí jako Gamstorp syndrom, někdy ale též nazýván hyperkalemická periodická paralýza. Onemocnění se projevuje záchvaty slabosti, problémy s motorikou a nepravidelnou srdeční aktivitou. Postihuje 1 z 250 000 lidí. Onemocnění nelze vyléčit, ale příznaky onemocnění lze natolik zmírnit, že postižený člověk může prožít plnohodnotný život bez větších omezení (Therby et al., 1996).

### 3.5.1 Klinické příznaky

Klinické příznaky se projeví u všech koní nesoucích dominantní alelu. U homozygotů jsou však projevy závažnější a projevují se již u hříbat. U heterozygotů pozorujeme mírnější klinické příznaky, které se projevují kolem druhého až třetího roku. S vyšším věkem se snižuje výskyt a četnost záchvatů (Naylor, 1994).

Záchvat může být vyvolán různými faktory, jako náhlá změna v dietě, nedostatečné uvolnění po zátěži (náhlý přechod do klidové fáze), nepravidelné krmení (hladovění), stres spojený s odstavem, transportem, celkovou anestezií nebo jiným onemocněním.

Příznaky mohou trvat několik minut až hodin (Cannon et al., 1995).

Mírný záchvat u HYPP, bývá chovateli často zaměněn za příznaky kolikového onemocnění. Projevuje se třesem svaloviny, pocením koně až jeho ulehnutím. Svalový tremor začíná na bocích, laterální straně krku, oblasti ramen a může se postupně rozšířit

na celé tělo. Dalším stupněm záchvatu je mrkání, spasmus fascilních svalů, což vytváří tzv. „sardonický úsměv“, zívání, neschopnost udržet hlavu ve vztyčené poloze, případně intermitentní prolaps třetího víčka. S progresí těchto klinických příznaků se může objevit inspirační stridor spojený s kolapsem hrtanu a nosohltanu, zvyšuje se dechová frekvence, objevuje se odkapávání slin (kůň není schopen polykat). Pokud je kůň schopen chůze tak kráčí ztuhle a končetiny jsou v extenzi. Dalším příznakem je svalová slabost, která může vyvrcholit ulehnutím a neschopností se postavit (paréza pánevních končetin – zaujímá psí posed). Může se objevit atriální fibrilace. Ve vážných případech může kůň uhynout v souvislosti s postižením srdečního a dýchacího aparátu (Kalová & Jahn, 2003).

Závažné příznaky se ale vůbec nemusí projevit a záchvat může spontánně ustát v kterékoli fázi. Koně jsou během záchvatu při vědomí, vnímají své okolí a necítí žádné bolesti. Během záchvatu dochází ke zvýšení hladiny draslíku v plazmě na 5,0 až 12,0 mmol/l (referenční rozmezí 2,4 – 4,7 mmol/l) (Naylor, 1994).



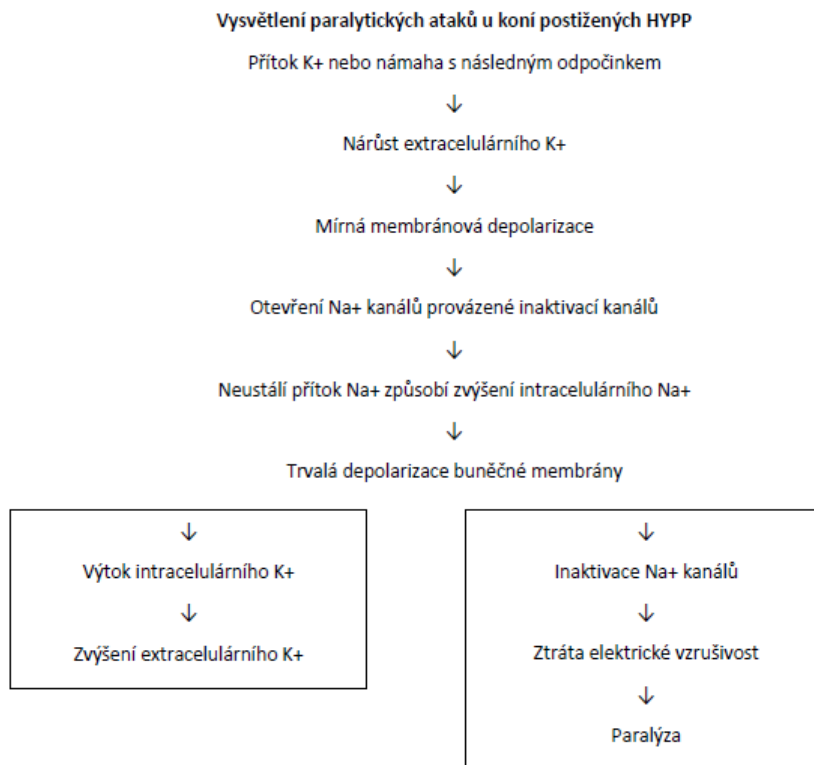
Obr. č. 5.: Prolaps třetího víčka (Naylor, 1994)

### 3.5.2 Genetická podstata

Příčinná mutace byla nalezena v genu SCN4A, který kóduje protein ( $\alpha$  – řetězec), zodpovědný za správnou funkci sodíkového kanálu. Tok iontů sodíku a draslíku ovlivňuje správnou kontrakci a relaxaci svalů. Za normálních okolností je mimo buňku vyšší koncentrace sodíku, uvnitř buňky pak vyšší koncentrace draslíku a homeostaze je udržována tokem iontů přes sodíkový kanál (Naylor, 1994).

V případě mutace dojde k substituci C→G, která způsobí záměnu aminokyselin fenylalaninu za leucin. Sodíkový kanál potom nefunguje správně a způsobí zvýšenou propustnost membrán. To způsobí, že membránový potenciál postižených svalových

vláken je nižší než u zdravých koní. U zdravých koní je membránový potenciál  $-70\text{mV}$ , u postižených HYPP je to  $-55\text{mV}$ . Dále dochází ke změnám funkčnosti sodno-draselné pumpy, což má za následek hromadění sodíku uvnitř buněk a naopak vyplavování draslíku vně buněk (Cannon et al., 1995).



Obr. č. 6: Vysvětlení příčiny paralytických záchvatů u koní postižených HYPP (Spier, 2006).

### 3.5.3 Výskyt

Onemocnění se vyskytuje u koní plemen quarter horse, paint horse a appaloosa. Častěji je pozorováno u koní s výrazně vyvinutou kosterní svalovinou (tzv. halterový typ koně), což ale neznamená, že se nemůže objevit i u koně se subtilnější konstitucí.

I přesto, že se jedná o autosomální onemocnění, je statisticky prokázána vyšší míra postižení u samců. Příčina této zvýšené frekvence zatím není známa (Spier, 2006).

V roce 1992 byl jako původce onemocnění označen hřebec Impressive. Impressive byl křížencem A1/1 a quarter horse a je jedním z nejznámějších halterových koní. Pro svůj vynikající exteriér a výborné závodní výsledky byl v sedmdesátých letech minulého století vyhledávaným hřebcem pro plemenitbu. Není tak divu, že linie Impressive čítá okolo 100 000 koní. U tohoto hřebce se onemocnění neprojevovalo. Sice ne každý jeho potomek je postižený HYPP, ale každý kůň s postižením HYPP má v rodokmenu hřebce Impressive (Meyer et al., 1999).

### 3.5.4 Diagnostika a léčba

Diagnoza se provádí na základě klinických příznaků a zvýšené hladiny draslíku v krvi během záchvatu. Dále podle anamnézy (věk a plemeno koně) a rodokmenu koně (zjistit jestli je přítomen hřebec Impressive, ale aby mohl být vyloučen, musí se projít až deset generací). A nakonec také test přímou genotypizací, aby se zjistilo, jestli je kůň nositelem mutantní alely a případně jestli je homozygot či heterozygot (Naylor, 1994).

Uvádí se i možnost klinického vyšetření, kdy je koni perorálně aplikován chlorid draselný a náhlým zvýšením hladiny draslíku se vyvolá záchvat. Nelze však odhadnout závažnost záchvatu, proto se tento test považuje za nebezpečný a neprovádí se (Meyer et al, 1999).

V případě akutního ataku můžeme rozdělit příznaky na mírné a těžké. Při mírných příznacích (pocení, třes svalů, zívání apod.) kdy je kůň schopen pohybu a neulehá je doporučeno provádět lonžování. Díky tomu se zvyšuje hladina adrenalinu, který stimuluje návrat draslíku do buněk (aktivuje sodno-draselnou pumpu). Také je vhodné koni per orálně podat glukozový sirup a acetazolamid (3mg/kg), což je diuretikum specificky vylučující draslík. V případě, že se záchvat rozvíjí a u koně pozorujeme vážnější příznaky (ulehnutí, stridor, dyspnoe, atriální fibrilace), je nutné intravenózně aplikovat 23% kalciumglukonát (150ml v 1-2 litrech 5% glukózy – dávka pro 500 kg vážícího koně). Aplikací glukózy se aktivuje inzulin, který usnadňuje její přestup do buněk a draslík ji při přestupu do buněk následuje. Většina koní na popsanou aplikaci reaguje dobře a postaví se. Pokud se ale stane, že se účinek nedostaví, aplikujeme bikarbonát (1 mmol/kg) nebo inzulin. V tomto případě ale musíme současně aplikovat i glukózu, kvůli riziku hypoglykemie (Kalová & Jahn, 2003).

V případě následné udržovací terapie se jako nejúčinnější ukázala aplikace acetazolamidu 2,2 mg/kg, 2x denně (Spier, 2006).

V rámci prevence klinických příznaků by se měl dodržovat pravidelný denní režim koně a kontrolovat zátěž i dieta. Koni je vhodné dopřát přístup na pastvu a může být bez omezení zařazen do tréninku a práce pod sedlem. Jen je nutné, aby každý, kdo s koněm pracuje nebo ho ošetřuje, byl obeznámen s rizikem náhlého záchvatu, věděl, jak se projevuje a jak v tomto případě správně reagovat. Krmivo by mělo obsahovat co nejmenší obsah draslíku a je nezbytné vyvarovat se náhlých změn v dietě. Doporučuje se podávat celé jádro (oves, kukuřice, ječmen, pšenice), řepné řízky bez melasy, kvalitní seno a umožnit koni pastvu. Vyvarovat se podání melasy, sojového oleje, vojtěšky (ve velkém množství), minerálních přísad a solných lizů. Také je dobré celkovou denní krmnou dávku rozdělit do více menších porcí, protože s častějším kmením se zvyšuje hladina inzulinu, který kontroluje koncentraci draslíku (Kalová & Jahn, 2003).

V zájmu snížení počtu postižených koní jsou všichni hřebci před zápisem do plemenné knihy AQHA (American Quarter Horse Association) testováni na přítomnost mutantní alely pro HYPP a bez tohoto vyšetření nemohou být v plemenné knize zapsáni ani jejich potomci. Nicméně heterozygotům je zápis do plemenné knihy stále

umožněn, takže onemocnění se nedaří zcela vymýtit (Czech Quarter Horse Association, 2016).

### **3.6 Polysacharidová myopatie (PSSM)**

Polysacharidová myopatie, dále jen PSSM (z anglického polysaccharide storage myopathy), je autosomálně dominantní, metabolické onemocnění svalů. Znamé je též pod názvy jako sváteční nemoc, černé močení, nemoc pondělního rána nebo tying-up. Rozlišujeme celkem dva druhy PSSM, které se od sebe liší zastoupením u jednotlivých plemen a původem. Projevuje se akutní rabdomyolýzou (rozklad svalových buněk) a postihuje koně plemen quarter horse, teplokrevníky i chladnokrevníky (Ludvíková & Jahn, 2005).

#### **3.6.1 Klinické příznaky**

Průměrný věk nástupu klinických příznaků je u koní plemene quarter horse kolem pátého roku. U chladnokrevníků kolem osmého roku, avšak ti bývají často asymptomatictí a u teplokrevníků kolem 8. – 11. roku (Valberg et al., 1997).

Akutní příznaky jsou obvykle vyvolány fyzickou zátěží, zejména pokud předtím kůň delší dobu odpočíval a obvykle začínají 10-20 minut po iniciaci i jen lehké zátěže. Ale ojediněle se příznaky mohou objevit i bez zátěže. Během záchvatu se kůň zdá být lenivý, neochotý k pohybu, může kulhat, napíná břicho, potí se a objevuje se třes v okolí boků. Při zastavení se může stavit podobně jako při močení. Kůň má ztuhlé svaly, zejména v okolí hřbetu a plecí. Postižené svaly jsou nateklé a na pohmat výrazně tvrdé. V některých případech dochází i k ulehnutí nebo ke tmavému zbarvení moči (myoglobinurie). Ve vážných případech může dojít i k poškození ledvin následkem dehydratace (McCue et al., 2008).

V krevním séru můžeme pozorovat zvýšenou hladinu keratinkynázy (CK). U subakutních a chronických případů, může být jediným klinickým projevem pouze neochota k pohybu, provázená apatií nebo dysfagie (porucha polykání) (Valberg et al., 1997).





Obr. č. 7: Klinické příznaky PSSM – krajní případ (Zdroj: <http://www.harmony-veterinary.com/>)

### 3.6.2 Genetická podstata

Příčinná mutace pro typ 1 PSSM byla nalezena v genu GYS1. Tento gen kóduje enzym, který odpovídá za syntézu svalového glykogenu (glykogensyntázu) v kosterní svalovině. Při mutaci dojde k substituci G→A v exonu 6 a dojde k záměně aminokyselin argininu (CGT) za histidin (CAT) v kodonu 309 (ozn. Arg309His). Následkem mutace je výsledný enzym neustále aktivní a tím dochází k abnormálnímu hromadění glykogenu a jeho zvláštní patologické formy ve svalových vláknech. Specifikem u postižených koní je vyšší citlivost myocytů k inzulínu s následnou zvýšenou utilizací glukózy a syntézou glykogenu (Finno et al., 2009).

Je prokázáno, že skoro polovina koní (46 %) s mutací v genu GYS1 nese ještě mutaci v genu RYR1. Tato mutace způsobuje maligní hypertemii (nadbytečné uvolňování vápníku) (Valberg et al., 1997).

Příčina typu 2 PSSM zatím není známa. U postižených koní se neobjevuje mutace v genu GYS1, ale vykazují stejné klinické příznaky a svalová biopsie vykazuje shlukování svalového glykogenu (McCue et al., 2008).

### 3.6.3 Výskyt

PSSM typ 1 postihuje zhruba 20 různých plemen koní, jako například quarter horse, paint horse, appaloosa, teplokrevné i chladnokrevné koně (více postihuje kontinentální chladnokrevníky). PSSM typu 2 postihuje též quarter horse, dále arabské a plnokrevné koně. Postižení jsou homozygoti i heterozygoti pro danou mutantní alelu. Ovšem ne u všech heterozygotů se onemocnění projeví. V anamnéze je obvykle popsáno několik obdobných epizod a při lehčím průběhu může být frekvence potíží pouze 1 – 2x ročně (Finno et al., 2009).

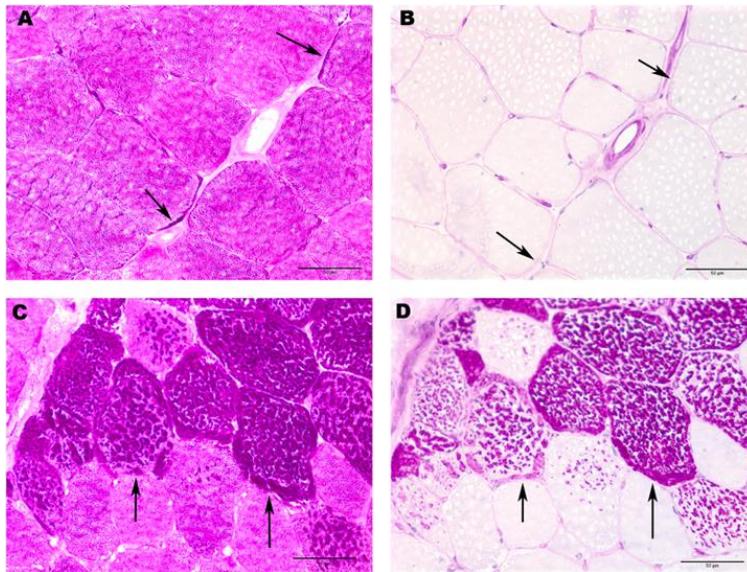
Zhruba 70 % případů PSSM u plemene quarter horse, diagnostikovaných svalovou biopsií je typu 2 PSSM. Je velmi pravděpodobné, že PSSM typu 2 se častěji vyskytuje u koní s vyšší výkonností, jako jsou barrel racing, reining nebo cutting. Naopak PSSM typu 1 se častěji vyskytuje u koní z klidných disciplín, jako je halter (McCue & Valberg, 2007).

Okolo 80 % teplokrevných koní postižených PSSM, je typu 2. Nejčastěji postiženými plemeny jsou holandský teplokrevník, hannoverský kůň, fríský kůň, Selle Francias, westfálský kůň, kanadský teplokrevný kůň, irský sportovní kůň, Gerdlander, Husien a islandští koně. Dále bývají často postiženi arabi, morganové a angličtí plnokrevníci (Hunt et al., 2008).

#### **3.6.4 Diagnostika a léčba**

Vzhledem k tomu, že klinické příznaky jsou často nespecifické, je k určení správné diagnózy nezbytné biochemické vyšetření. Je třeba odlišit další onemocnění pohybového aparátu s obdobnými příznaky, například laminitidu nebo neuropatie (Finno et al., 2009).

Diagnoza se provede na základě odběru svalové tkáně biopsií, kde se stanoví aktivita enzymů v krevním séru. Pro potvrzení onemocnění je nezbytné stanovení aktivity svalových enzymů v krevním séru nebo plazmě. Keratinkináza (CK) a asparát aminotransferáza (AST) jsou enzymy podílející se na energetickém metabolismu svalového vlákna. CK dosahuje nejvyšších hodnot v krevním séru za 4 – 6 hodin po jednorázovém poškození svalů, její poločas rozpadu je 6 – 10 hodin. AST dosahuje maxima po jednorázovém poškození svalů za 24 – 48 hodin a poločas jejího rozpadu je 2 – 4 dny. Z toho vyplývá, že CK reaguje na poškození svalových vláken rychleji než AST. Zvyšující se aktivita CK během několika dnů je tedy indikátorem pokračujícího poškození svalových vláken. Pokud poškození již dále nepokračuje, měla by aktivita CK v séru klesat každých 12 – 24 hodin o 50 %. Pro hodnocení vývoje onemocnění je proto důležitější dynamika aktivity enzymů CK a AST než samotná hodnota aktivity získaná při jednom odběru. Elevace AST bez současné elevace CK ukazuje na poškození jiného orgánového systému (onemocnění jater). Aktivita CK nacházející se v referenčním rozmezí ale myopatii nevylučuje. Ke zvýšení aktivity nedochází například při atrofii svalových vláken, u lokalizovaných traumat nebo při myozitidě (zánět svalu) (Ludvíková & Jahn, 2005).



Obr. č. 8: Vzorky kosterní svaloviny po odběru biopsií od koní postižených PSSM kde je viditelná přítomnost PAS (periodic acid-Shiff). (A) První stupeň: Nahromadění polysacharidů v cytoplasmě. (B) Nahromaděné polysacharidy jsou citlivé k natrávení amylázou. (C) Druhý stupeň: přítomnost PAS, abnormální krystalické inkluze. (D) Krystalické inkluze jsou rezistentní k natrávení amylázou (McCue et al., 2008).

Klinickým příznakům onemocnění lze předcházet dodržováním správného denního režimu koně. Důležitý je každodenní pohyb pro podporu odbourání glykogenu ve svalech. Dále je potřeba úprava diety, a to maximální snížení sacharidů v krmné dávce (energii dodávat formou rostlinných olejů). Při dodržování režimu dochází ke zlepšení u 90 % pacientů (Valentine et al., 2001).

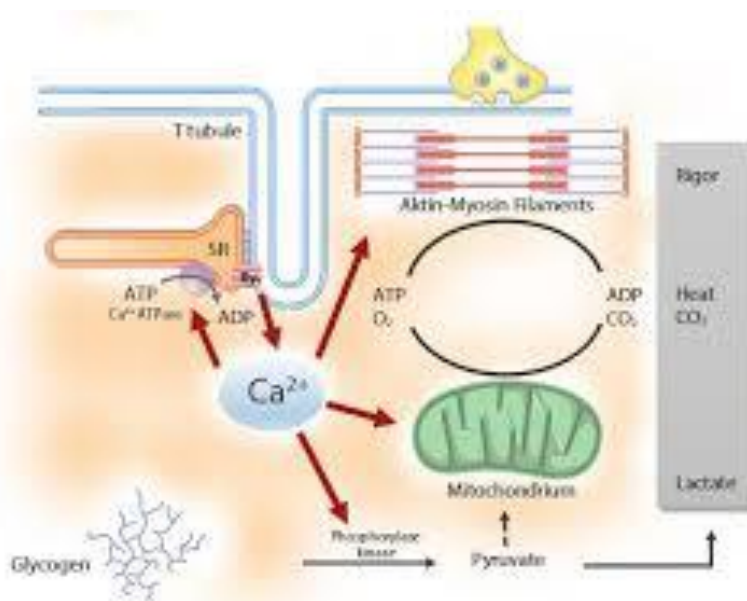
### 3.7 Maligní hypertemie (EMH)

Maligní hypertemie, dále jen EMH (z anglického equine malignant hyperthermia) je autosomálně dominantní onemocnění vyskytující se u koní, lidí, psů a prasat. Projevuje se poruchami kosterního svalstva během halogenové anestezie, nebo při zvýšené námaze a stresu (Rosenberg et al., 2015).

U člověka se jedná o jednu z obávaných komplikací při celkové anestezii, protože přímo ohrožuje život pacienta. Záchvat je vyvolán látkami, běžně užívanými pro úvod a vedení anestezie – hlavně sukcinylcholinem. Při záchvatu dochází k hypermetabolickému stavu na úrovni svalové tkáně, jehož příčinou je porucha regulace metabolismu kalcia ve svalové buňce s nadprodukcí metabolitů, zejména CO<sub>2</sub>, laktátu a tepla, což vede k rozvoji klinického stavu, tzv. MH-krize, který bez včasné a intenzivní terapie může končit smrtí. V současné době je mortalita následkem těchto potíží 5 – 10 %, což je dobrý výsledek oproti 70. letům minulého století, kdy se mortalita udávala v 70 – 80 % případech. Snížení mortality se podařilo zavedením

monitoringu pro včasné zaregistrování počátečních příznaků a zavedením dantrolenu – látky kauzálně působící na úrovni vápníkových kanálů svalové buňky. V Evropě je udáván počet pacientů postižených MH na 5 – 10 % populace (Hopkins, 2000).

Zvýšená myoplazmatická aktivita kalcia vede k nepřiměřené aktivaci svalové kontrakce, čímž dochází k nadměrné spotřebě kyslíku a produkci oxidu uhličitého, k rychlé depleci buněčné energie, k narušení integrity buněčné membrány vedoucí k buněčné smrti s vyplavením kalcia, myoglobinu, keratinkinázy a následně k řetězci klinických dějů na úrovni orgánů a celého organismu (Štěpánková, 2019).



Obr. č. 9: Znárodnění patogeneze MH (Štěpánková, 2019)

### 3.7.1 Klinické příznaky

Nejčastějším spouštěčem klinických příznaků jsou halogenová anestetika, jako jsou halotan, isofluran, desfluran a sevofluran. Většina případů je spojena právě s halotanem. Dokud není vnímavé zvíře vystaveno tomuto spouštěči, onemocnění se vůbec nemusí projevit (Rosenberg et al., 2015).

Spouštěcí mechanismus vyvolá u postiženého zvířete výrazný nárůst svalového metabolismu, což má za následek nárůst tělesné teploty, která může překročit až 43°C. Dále se objevuje tachykardie (zvýšená činnost srdce), vedoucí k fibrilaci komor (nekontrované stahy srdce). Kůň se výrazně potí a po celém těle se postupně šíří svalová rigidita (ztuhlost). V konečném stadiu dochází k rabdomyolýze, tedy rozkladu svalových buněk příčně pruhované svaloviny. Při tomto jevu dochází k uvolňování myoglobinu, který poškozují ledviny (což je spolu se zástavou srdce jedna z nejvážnějších komplikací). Pokud při MH nedojde k zastavení vývoje veterinárním

lékařem podáním dantrolenu, následuje smrt s obvykle rychlým nástupem rigor mortis (posmrtné ztuhlosti) (Aleman et al., 2005).

U záchvatů vyvolaných jinými příčinami než anestezie, což může být vliv tepla, fyzická námaha, stres, infekce nebo jiná onemocnění kosterní svaloviny, dochází k rhabdomyolýze bez hypertemie nebo pouze k záchvatům podobným kolikovým onemocněním (Rosenberg et al., 2015).

Nejběžnějšími laboratorními nálezy MH jsou respirační a metabolická acidóza (vzestup kyselých látek v organismu a/nebo pokles zásaditých) a s tím spojená acidemie (snížení pH krve). Často dochází k nerovnováze elektrolytů, zahrnující zvýšený obsah draslíku (způsobující zástavu srdce), fosforu, a snížení nebo zvýšení iontů vápníku a sodíku. U všech koní se vyskytuje zvýšený hematokrit (procentuální obsah červených krvinek vzhledem k objemu krve), hyperproteinemie (zvýšený obsah bílkovin v krvi), hyperglykemie (zvýšený obsah glukózy v krvi), azotemie (zvýšený obsah dusíku v krvi), obraz často spojený s poškozením ledvin. Objevuje se i hypertenze (zvýšený krevní tlak) (Aleman et al., 2009).

Pitva koní po MH záchvatu prokázala zvětšení nadledvin. Dále bývá pozorována myoglobinurie (tmavé zbarvení moči), způsobené přítomností myoglobinu při rozpadu svalových buněk. Vyšetření svalových vzorků odhaluje mírnou až těžkou myolýzu (rozpad svalových vláken), edém (otok) a slabou zánětlivou reakci (Aleman et al., 2005).

### 3.7.2 Genetická podstata

Příčinná mutace byla nalezena v genu pro ryanodinový receptor (RYR1), který je součástí kalcium uvolňujícího kanálu v sarkoplazmatickém retikulu. Bodová mutace v exonu 46 genu RYR 1 (ozn. C7360G) způsobuje substituci aminokyselin a generuje výslednou R2454G (Rosenberg et al., 2015).

V případech přítomnosti mutace v receptoru, dochází po kontaktu s vyvolávající látkou (triggersubstancí) k nekontrolovanému uvolnění  $Ca^{2+}$  ze sarkoplazmatického retikula a poruše zpětného vychytání iontů. Následkem je prodloužení svalové kontrakce bez relaxace a následkem snahy vedoucí k odčerpání  $Ca^{2+}$  jsou extrémní nároky na  $O_2$ , a nadprodukce  $CO_2$  a tepla (hypertemie) (Aleman et al., 2009).

### 3.7.3 Výskyt

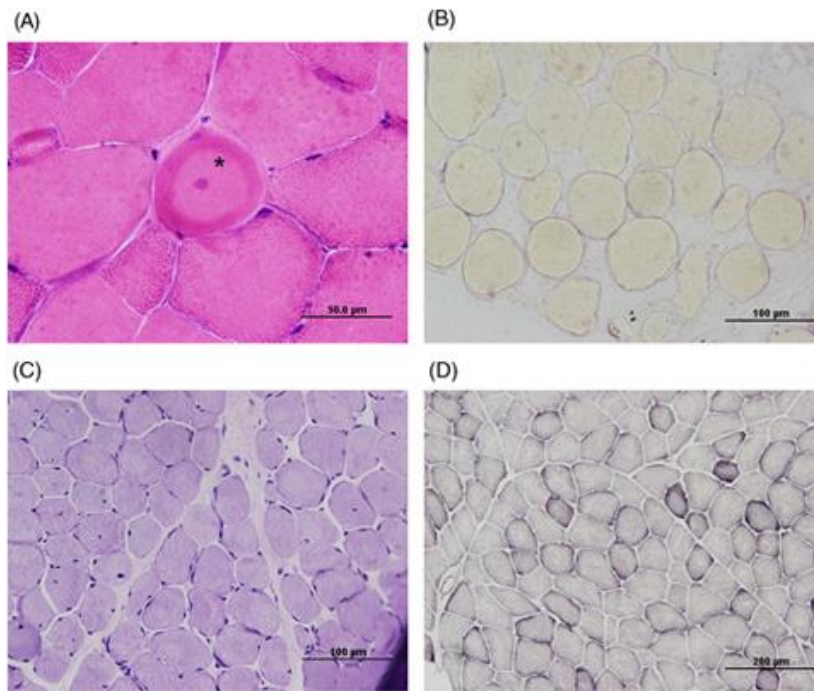
Toto onemocnění se vyskytuje u plemen koní quarter horse, appaloosa, některých poníků a arabských plnokrevníků. U quarterů ve větší míře postihuje halterové koně. Mortalita postižených koní je 34 % (Aleman et al., 2009).

### 3.7.4 Diagnostika a léčba

Diagnostika se provádí na základě prvních klinických příznaků během anestezie. Důležité je jejich včasné rozpoznání, aby mohl být urychleně podán dantrolen a předešlo se úhynu zvířete. Vhodné je také pacienta chladit. Pokud není spouštěčem záchvatu anestezie, je nezbytné i laboratorní vyšetření krevního obrazu a případně i svalová biopsie pro potvrzení správné diagnózy, protože příznaky se projevují individuálně s různou intenzitou a je možné je tak zaměnit za jiné onemocnění, například PSSM. Vhodné je provést i genetické vyšetření, aby se potvrdila mutace v genu RYR1 a postižení koně nebyli, v rámci prevence šíření, zařazování do chovu (Aleman et al., 2009).

Jak již bylo zmíněno, akutní záchvaty se léčí okamžitým podáním dantrolenu. To je název pro lék a zároveň i účinnou látku. Je využíván pro jeho myorelaxační účinek, kdy snižuje svalové napětí díky ovlivnění membránového přenosu vápníkových iontů (Zhao et al., 2001).

Vhodným preventivním opatřením u koní, kteří trpí příznaky bez předchozí anestezie, je úprava diety a managementu. Ideální je zkrmovat pouze objemná krmiva a krmnou dávku doplnit pouze o vitamino-minerální doplňky. Vhodné je podání NaCl. Pokud, vzhledem k pracovnímu využití koně, nelze dodat dostatek energie jen z objemných krmiv tak se přidají krmiva s vysokým obsahem tuku, například rýžové otruby. Vhodné je vyhnout se krmivům s vysokým obsahem sacharidů, jako je oves, kukuřice nebo melasa. Dále se doporučuje zajistit koni dostatek přirozeného pohybu, ideálně formou pastvy. A přitom zamezit stresovým podnětům a možnému přetížení, které by mohly spustit záchvat (Ludvíková & Jahn, 2006).



Obr. č. 10: (A) Vzorek ze středního hýždového svalu (gluteus medius) postiženého koně, obarvený hematoxylinem a eosinem. Označen je fibrozní prstenec ve větším množství sarkoplasmu. Rabdomyolýza není přítomna. (B) Vzorek gluteus medius koně s příznaky rabdomyolýzy, ale bez předchozí anestezie. Chybí zbarvení a zkrácená vlákna (kulatý vzhled). (C) Vzorek gluteus medius s přítomností PAS (periodic acid Shiff) po rabdomyolýze bez předchozí anestezie. Lze pozorovat snížené glykogenové zbarvení. (D) Vzorek gluteus medius s přítomností dehydrogenázové reakce s kyselinou jantarovou (oxidační aktivita v rámci mitochondrií) po rabdomyolýze bez předchozí anestezie. Lze pozorovat roztýlené snížení zbarvení (černá místa) (Aleman et al., 2009).

### 3.8 Deficience glykogen větvičího enzymu (GBED)

Deficience glykogen větvičího enzymu, dále jen GBED (z anglického glycogen branching enzyme deficiency) je autosomálně recesivní onemocnění vyskytující se nejčastěji u plemen quarter horse a paint horse. Jedná se o fatální onemocnění, které způsobuje aborty v poslední třetině březosti nebo předčasné porody. Narozená hříbata jsou velmi slabá a málo životaschopná, proto jsou obvykle utracena (Ludvíková & Jahn, 2006).

U lidí je obdobné onemocnění známé jako porucha ukládání glykogenu typ IV (ozn. GSD-IV), které je také způsobeno poruchou glykogen větvičího enzymu (GBE1). U lidí je toto onemocnění velmi různorodé co se týče projevů. Nejčastějším projevem bývá hydrops plodu, který způsobí edém měkkých tkání a akumulaci tekutin v jeho serózních dutinách (Lee et al., 2011).

### 3.8.1 Klinické příznaky

Mnoho hříbat postižených GBED se ani nenarodí a bývá potraceno v poslední třetině březosti. GBED bývá zjištěna u 2 – 4 % potratů v druhém až třetím trimestru. Narozená hříbata, ať už předčasně nebo v očekávaném termínu, jsou méně aktivní, slabá a podchlazená. V ohybu končetin mají často deformace (Ludvíková & Jahn, 2006).

U postižených hříbat se projevuje leukopenie (snížený počet bílých krvinek) a perzistentní zvýšení hladiny CK a AST enzymů ve svalech a GMT enzymu v játrech. U hříbat je vysoké riziko hypoglykemického záchvatu, který vede k srdečním a respiračním selháním a náhlému úhynu (Valberg & Mickelson, 2006).

### 3.8.2 Genetická podstata

Příčinná mutace byla nalezena v genu GBE1 na chromozomu 26, který kóduje enzym větvicí glykogen. Při mutaci dochází k záměně C→A v bázi 102, čímž dochází k poruše funkce výsledného proteinu (Valberg & Mickelson, 2006).









Tkáně hříbat postižených GBED nevykazují žádnou aktivitu GBE enzymu a nemohou tak vytvářet potřebný normálně rozvětvený glykogen. Následkem této dysfunkce nemohou srdeční a kosterní tkáně, játra ani mozek ukládat a později mobilizovat glykogen potřebný k udržení glukozové rovnováhy. Tkáně jsou potom zesláblé a neschopné funkce, jelikož glykogen je nesmírně důležitý zdroj energie pro vyvíjející se plod a pro novorozence (Ward et al., 2004).

### 3.8.3 Výskyt

Onemocnění se vyskytuje u koní plemene quarter horse, paint horse a u jejich kříženců. Četnost nositelů mutantní alely se odhaduje na 7 % u plemene paint horse a na 8 % u plemene quarter horse.

Heterozygoti pro mutantní alelu jsou přenašeči onemocnění. Jsou obvykle životaschopní, avšak u matek postižených hříbat dosahuje aktivita GBE jen 50% aktivity proti hodnotám u nepostižených koní. Recesivní homozygoti jsou koně postižení GBED (Araujo et al., 2018).

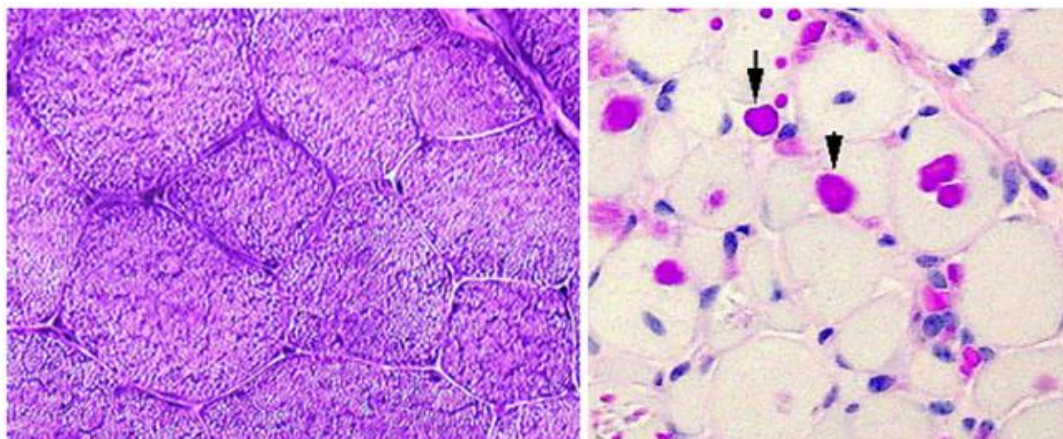


egg		
sperm		
 N	 N/N	 N/Gb
 Gb	 N/Gb	 Gb/Gb

Obr. č. 11: Znárodnění recesivní dědičnosti onemocnění GBED, kdy Gb je označení pro mutantní alelu (Zdroj: <http://equiseq.com/>).

### 3.8.4 Diagnostika a léčba

K určení správné diagnózy je nezbytné odebrat biopsii vzorek kosterní, u uhynulých zvířat případně i srdeční svaloviny a provést barvení metodou periodic acid schiff (PAS). Nedostatečné zbarvení pozadí a variabilní množství abnormálních PAS pozitivních globulárních či krystalických intracelulárních inkluzí v kosterní i srdeční svalovině je pro GBED charakteristické. Zatímco aktivita glykogen branching enzymu (GBE) je výrazně snížena (Bruno et al., 2007).



Obr. č. 12: Porovnání vzorků biopsie od zdravého koně (vlevo) a koně postiženého GBED (vpravo). Šipkami jsou vyznačeny abnormální shluky polysacharidů a je vidět i netypické zbarvení vzorku (Zdroj: <https://cvm.msu.edu/>).

Onemocnění nelze vyléčit, ani zmírnit klinické projevy. Narozená hříbata se obvykle nedožívají více než šesti týdnů. Proto je v případě diagnózy doporučena eutanazie (Bruno et al., 2007).

V rámci prevence šíření onemocnění se doporučuje provádět testování genotypu na přítomnost mutantní alely u postižených plemen a nedovolit páření dvou jedinců s mutantní alelou. V tomto případě je totiž 25 % pravděpodobnost narození hříběte postiženého GBED (Ward et al., 2004).

Tab. č. 1: Přehled studovaných onemocnění, jejich zařazení dle způsobu dědičnosti a jejich genetická podstata

<b>Onemocnění</b>	<b>Typ</b>	<b>Příčina</b>
OLWS	autosomálně dominantní	Gen EDNRB, TC→AG
HERDA	autosomálně recesivní	Gen HSA15, G→A
HYPP	autosomálně dominantní	Gen SCN4A, C→G
PSSM	autosomálně dominantní	Gen GYS1, G→A
EMH	autosomálně dominantní	Gen RYR1, mutace C7360G
GBED	autosomálně recesivní	Gen GBE1, C→A

## 4 Závěr

Ve své bakalářské práci jsem zpracovala vědecké poznatky o šesti vybraných geneticky podmíněných onemocněních vyskytujících se u westernových plemen koní. Ze zjištěných poznatků jsem vytvořila přehlednou a srozumitelnou literární rešerši. Prostřednictvím této rešerše chci chovatelům zmíněných plemen poskytnout jakýsi návod, jak správně rozpoznat klinické příznaky, které jsou často nespecifické a dají se snadno zaměnit za jiné potíže. Jaké zvolit diagnostické postupy pro potvrzení onemocnění. Které konkrétní skupiny koní jsou onemocněním ohroženy a hlavně jaká je možnost prevence výskytu. Bohužel, ze studií vyplývá, že vyléčení popsaných onemocnění není možné. Kůň potom přežívá jen na základě utlumení klinických příznaků a doživotních omezení, nebo se přistoupí k eutanázii.

Proto apeluji na chovatele, aby k chovu těchto plemen přistupovali zodpovědně. V současné době je pro hřebce plemen quarter horse a paint horse, kteří mají být zapsáni do plemenitby, povinnost prokázat se tzv. 5-panel testem (vyšetření na HERDA, HYPP, PSSM, EMH a GBED), v případě paint horse 6-panel test (vyšetření i na OLWS). Ale vzhledem k autosomální dědičnosti všech uvedených onemocnění není toto opatření dostatečné a považuji za důležité testovat i zapouštěné klisny. Testy se provádí v několika akreditovaných laboratořích na základě vyplnění žádanky na webových stránkách laboratoře a zasláním vzorku žíně i s cibulkou. Cena testu je okolo 3 500 – 4 000Kč. Koně se zjištěnou mutantní alelou pro kterékoli z těchto onemocnění by neměli být do chovu vůbec zařazeni.

## 5 Literatura

- Aleman, M., Brosnan, R.J., Williams, D.C., LeCouteur, R., Imai, A., Tharp, B.R., Steffey, E.P. 2005. Malignant hyperthermia in horse anesthetized with halothane. *Journal of veterinary internal medicine*, 19(3), 363-367.
- 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), 329-334.
- Araujo, C. E., Delfiol, D. J., Badial, P. R., Oliveira-Filho, J. P., Araujo-Junior, J. P., & Borges, A. S. (2018). Prevalence of the glycogen branching enzyme deficiency mutation in Quarter Horses in Brazil. *Journal of equine veterinary science*, 62, 81-84.
- Badial, P.R., Cisneros-Álvares, L.E., Brandao, C.V.S., Ranzani, J.J.T., Tomaz, M.A.R.V., Machado, V.M., Borges, A.S. 2015. Ocular dimensions, corneal thickness, and corneal curvature in quarter horses with hereditary equine regional dermal asthenia. *Veterinary ophthalmology*, 18(5), 385-392.
- Bruno, C., Cassandriny, D., Assereto, S., Akman, H.O., Minetti, C., DiMauro, S. 2007. Neuromuscular forms of glycogen branching enzyme deficiency. *Acta myologica*, 26(1), 75-78.
- Cannon, S.C., Hayward, L.J., Beech, J., Brown, R.H. 1995. Sodium channel inactivation is impaired in equine hyperkalemic periodic paralysis. *Journal of Neurophysiology*, 73(5), 1892-1899.
- Cox, J.H. 1985. An episodic weakness in four horses associated with intermittent serum hyperkalemia and similarity of the disease to hyperkalemic periodic paralysis in man. *Proceedings of the.. annual convention of the American Association of Equine Practitioners*, 21, 383-391.
- Edwards, E.H. 2002. *Velká kniha o koních*. Dorling kindersley. Chwilog. 272. ISBN: 978-80-242-2197-7
- Elston, R.C. 1990. Models for discrimination between alternative modes of inheritance. *Advances in statistical methods for genetic improvement of livestock*, 45-51.
- Finno, C.J., Spier, S.J., Valberg, S.J. 2009. Equine diseases caused by known genetic mutations. *The veterinary journal*, 179(3), 336-347.

Heid, C.A., Stevens, J., Livak, K.J., Williams, P.M. 1996. Real time quantitative PCR. *Genome research*, 30(2), 986-994.

Hemesen, J. 2007. *Koně encyklopedie*. KMa s.r.o. Praha. 307. ISBN: 978-80-7234-781-0

Hopkins, P.M. 2000. Malignant hyperthermia: advances in clinical management and diagnosis. *BJA: British journal of anaesthesia*, 85(1), 118-128.

Hunt, L.M., Valberg, S.J., Steffenhagen, K., McCue, M.E. 2008. An epidemiological study of myopathies in Warmblood horses. *Equine veterinary journal*, 40(2), 171-177.

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

Lee, Y.CH., Chang, CH.J., Bali, D., Chen, Y.T., Yan, Y.T. 2011. Glycogen branching enzyme deficiency leads to abnormal cardiac development: novel insights into glycogen storage disease IV. *Human molecular genetics*, 20(3), 455-465.

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

Ludvíková, E., Jahn, P. 2005. Myopatie u koní a jejich diferencionální diagnostika. *Veterinářství*, 55, 345-348.

Ludvíková, E., Jahn, P. 2006. Terapie a prevence syndromu akutní rbdomyolýzy u koní. *Veterinářství*, 56, 161-165.

McCue, M.E., Valberg, S.J. 2007. Estimated prevalence of polysaccharide storage myopathy among overtly healthy Quarter Horses in the United States. *Journal of the American veterinary medical association*, 231(5), 746-750.

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), 1228-1233.

McCue, M.E., Valberg, S.J., Miller, M.B., Wade, C., DiMauro, S., Akman, H.O., Mickelson, J.R. 2008. Glycogen synthase (GYS1) mutation causes a novel skeletal muscle glycogenosis. *Genomics*, 91(5), 458-466.

Meyers, T.S., Fedde, M.R., Cox, J.H., Erickson, H.H. 1999. Hyperkalemic periodic paralysis in horses: a review. *Equine veterinary journal*, 31(5), 362-367.

Metallinos, D.L., Bowling, A.T., Rine, J. 1998. A missense mutation in the endothelin-B receptor is associated with lethal white foal syndrome: an equine version of Hirschprung disease. *Mammalian Genome*, 9, 426-431.

Naylor, J.M. 1994. Equine hyperkalemic periodic paralysis: review and implications. *The Canadian Veterinary Journal*, 35(5), 279-285.

Pickeral, T. *Encyklopedie koní a poníků. Slovarť. Praha 384. ISBN: 80-7209-555-2.*

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), 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*, P1409,1204.

Rendle, D.I., Durham, A.E., Smith, K.C. 2008. Hereditary equine regional dermal asthenia in quarter horse bred in the United Kingdom. *The veterinary record*, 162, 20-22.

Rosenberg, H., Pollock, N., Schiemann, A., Bulger, T., Stowell, K. 2015. Malignant hyperthermia: a review. *Orphanet journal of rare diseases*, 93(10).

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, 306-309.

Snustad, D.P. 2017. *Genetika. Masarykova univerzita v Brně. 864. ISBN: 3134303570-66475354*

Spier, S.J. 2006. Hyperkalemic periodic paralysis: 14 years later. *American association of equine practitioners*, 52, 347-350.

Therby, D., Guionnet, B., Vaast, P., Rajabally, R., Krivosic-Horber, R., Puech, F. 1996. Gamstorp's disease and pregnancy, a case report. *Journal de gynecologie, Obstetrique et Biologie de la Reproduction*, 25(8), 832-835.

- 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), 93-102.
- Valberg, S.J., MacLeay, J.M., Mickelson, J.R. 1997. Exertional rhabdomyolysis and polysaccharide storage myopathy in horses. *Genetics and genomics, Veterinary population medicine*, 19(9), 1077-1085.
- Valberg, S.J., Mickelson, J.R. 2006. Glycogen-branching enzyme deficiency. *American association of equine proceedings*, 52, 351-353.
- Valentine, B.A., Van Saun, R.J., Thompson, K.N., Hintz, H.F. 2001. Role of dietary carbohydrate and fat in horses with equine polysaccharide storage myopathy. *Journal of the American veterinary medical association*, 219(11), 1537-1544.
- Volkov, N., Nisenblat, V., Ohel, G., Gonen, R. 2007. Ehler-danlos syndrome: Insights on obstetric aspects. *Obstetrical & Gynecological survey*, 62(1), 51-57.
- 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. *Pediatric medicine*, 47, 385-391.
- 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. 2006. 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), 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, 570-577.
- 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 hirschprung disease (HSCR). *Human molecular genetics*, 7(6), 1047-1052.
- Zhao, F., Li, P., Wayne Chen, S.R., Louis, Ch.F., Fruen, B.R. 2001. Dantrolene inhibition of ryanodine receptor Ca<sup>2+</sup> release channels molecular mechanism and isoform selectivity. *Journal of biological chemistry*, 276, 13810-13816.

INTERNETOVÉ ZDROJE:

Zařazení hřebce do plemenitby [online]. Czech quarter horse association. 10. října 2016 [ cit. 2020-10-3]. Dostupné z

<https://www.czqha.cz/clanky/zarazeni-hrebce-do-plemenitby-18.html>.







