

JIHOČESKÁ UNIVERZITA V ČESKÝCH BUDĚJOVICÍCH

ZEMĚDĚLSKÁ FAKULTA

Studijní program: Zemědělství

Studijní obor: Zemědělská biotechnologie

Katedra: Katedra zootechnických věd

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Dědičné choroby psů vázané na pohlavní chromozomy

Inherited disease of dogs linked to sex chromosomes

Autor: Pavla Čížková

Vedoucí práce: Ing. Lenka Hanusová, Ph.D.

České Budějovice, duben 2016

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE
(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Pavla ČÍŽKOVÁ**
Osobní číslo: **Z13726**
Studijní program: **B4131 Zemědělství**
Studijní obor: **Zemědělské biotechnologie - Živočišné**
Název tématu: **Dědičné choroby psů vázané na pohlavní chromozomy**
Zadávací katedra: **Katedra zootechnických věd**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

U psů, jako nejpočetnější skupiny domácích zvířat, se vyskytuje celá řada dědičných chorob. Kromě chorob, které jsou vázané na nepohlavní chromozomy, existují i choroby vázané na chromozomy pohlavní - gonozomy. Takové choroby se vyznačují celou řadou specifik. Mezi tato specifika patří zejména přenos na potomstvo a následný fenotypový projev u potomků, nesoucích vloh pro danou chorobu.


Cílem bakalářské práce je zpracovat kompletní literární studii, zabývající dědičnými chorobami psů vázanými na pohlavní chromozomy. Zpracujte přehled genetických chorob, u nichž byla zjištěna či předpokládána vazba na pohlavní chromozomy. Zaměřte se i na choroby pohlavím ovládané a pohlavím ovlivněné. Z nich po konzultaci vyberte ty, které jsou nejvýznamnější z pohledu závažnosti či z pohledu rozšířenosti. U každé choroby popište její příznaky, výskyt, metody diagnostiky a léčby a možnou prognózu. Zaměřte se především na faktory, které podmiňují či ovlivňují projevy nemoci. Z těchto faktorů věnujte zvláštní pozornost genetickému pozadí dané choroby. Zde popište především potenciální genetické pozadí choroby, genetické markery, dědičnost a možné molekulárně-genetické testy. V závěru práce se zaměřte na vypracování chovatelských doporučení pro možné potlačení výskytu jednotlivých chorob v chovech.

Rozsah grafických prací: 5 tabulek, 5 grafů
Rozsah pracovní zprávy: 30 - 40 stran
Forma zpracování bakalářské práce: tištěná/elektronická
Seznam odborné literatury:

Hultin Jägerlund K., Baranowska Körberg I., Nodtvedt A. (2011): Inherited polyneuropathy in Leonberger dogs. J Vet Inter Med, 25(5): 997-1002.
Shimatsu Y., Yoshimura M., Yuasa K., Urasawa N., Tomohiro M., Nakura M., Tanigawa M., Nakamura A., Takeda S. (2005): Major clinical and histopathological characteristics of canine X-linked muscular dystrophy in Japan, CXMDJ. Acta Myol, 24(2):145-154.
Felsburg P.J., Hartnett B.J., Hernthorn P.S., Moore P.F., Krakowka S., Ochs H.D. (1999): Canine X-linked severe combined immunodeficiency. Vet Immunol Immunopathol, 69 (2-4): 127-135.

Vedoucí bakalářské práce: Ing. Lenka Hanusová, Ph.D.
Katedra zootechnických věd

Datum zadání bakalářské práce: 30. března 2015
Termín odevzdání bakalářské práce: 15. dubna 2016


prof. Ing. Miloslav Šoch, CSc., dr. h. c.
děkan

JIHOČESKÁ UNIVERZITA 
V ČESKÝCH BUDĚJOVICÍCH
ZEMĚDĚLSKÁ FAKULTA
studijní oddělení
Studentská 1668, 370 05 České Budějovice

L.S.


doc. Ing. Miroslav Maršálek, CSc.
vedoucí katedry

V Českých Budějovicích dne 30. března 2015

Prohlášení:

Prohlašuji, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb. v platném znění souhlasím se zveřejněním své bakalářské práce, a to v nezkrácené podobě v úpravě vzniklé vypuštěním vyznačených částí archivovaných Zemědělskou fakultou elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejích internetových stránkách, a to se zachováním mého autorského práva k odevzdanému textu této kvalifikační práce. Souhlasím dále s tím, aby toutéž elektronickou cestou byly v souladu s uvedeným ustanovením zákona č. 111/1998 Sb. zveřejněny posudky školitele a oponentů práce i záznam o průběhu a výsledku obhajoby kvalifikační práce. Rovněž souhlasím s porovnáním textu mé kvalifikační práce s databází kvalifikačních prací Theses.cz provozovanou Národním registrem vysokoškolských kvalifikačních prací a systémem na odhalování plagiátů.

V Českých Budějovicích dne.....

.....

Pavla Čížková

Poděkování:

Tímto bych ráda poděkovala vedoucí mé bakalářské práce Ing. Lence Hanusové, Ph.D. za pomoc při zpracování, vstřícnost, ochotu, čas věnovaný revizi a poskytnutí cenných rad.

Abstrakt:

Bakalářská práce obsahuje shrnutí nejdůležitějších a nejčastějších dědičných nemocí vázaných na pohlavní chromozomy. V úvodu práce je popsána genetická informace psa, mutace, související s genetickým onemocněním a samotné rozdělení dědičných onemocnění. Dále se práce věnuje dědičnosti znaků souvisejících s pohlavím a vznik X a Y chromozomu. Poslední část je věnována samotným chorobám, jejich příznakům, genetickému pozadí, diagnostice a léčbě.

Klíčová slova:

Pes, genetika, dědičné onemocnění, X- vázaná choroba, Y- vázaná choroba

Abstract:

The thesis sums up the most important and the most often diseases linked to sex chromosomes. The beginning of the work describes genetic information of dogs also mutations connected to genetic diseases and distribution of the genetic illnesses itself. The thesis follows with heredity of characters connected with sex and the origin of X and Y chromosom. The last part of the thesis describes the illnesses, symptoms, genetic background, diagnostics and treatment.

Key words

Canine, genetics, hereditary disease, X- linked disease, Y- linked disease

Obsah

1. Úvod.....	8
2. Cíl práce.....	9
3. Literární přehled	10
3.1. Genetická informace.....	10
3.1.1. Alely	10
3.1.2. Meioza.....	10
3.1.3. Gametogeneze	11
3.1.4. Mitoza.....	12
3.1.5. Karyotyp.....	12
3.2. Geny	13
3.3. Mutace	14
3.3.1. Klasifikace mutací	14
3.3.2. Mutageny.....	15
3.3.3. Test na stanovení mutagenity	15
3.4. Dědičnost znaků související s pohlavím	17
3.4.1. Původ X a Y chromozomu	18
3.4.2. SRY gen	18
3.5. Dědičnost onemocnění	20
3.5.1. Autozomálně dědičná onemocnění:	20
3.5.2. Gonozomálně dědičná onemocnění.....	21
3.6. Nemoci	24
3.6.1. Hemofilie.....	25
3.6.2. Svalová dytrofie	30
3.6.3. Myotubulární myopatie (XLMTM).....	32
3.6.4. PRA- Progresivní Retinální Atrofie	34
3.6.5. X- vázaná progresivní atrofie (XLPPRA: X- Linked Progressive Retinal Atrophy).....	36
3.6.6. X-SCID- závažná kombinovaná imunodeficiencie	38
3.6.7. Hereditární nefritida	39
4. Závěr.....	42
5. Použitá literatura a zdroje	43

1. Úvod

Bakalářskou práci s názvem „Dědičné choroby psů vázané na pohlavní chromozomy“ jsem si vybrala kvůli mé velké lásce ke psům. Sama jednoho vlastním, proto jsem se chtěla dozvědět více informací o tomto zvířeti.

Již v mladší době kamenné, kdy se zlepšily podmínky člověka pro život, nastalo první období ochočení divokých psovitých šelem. Při zlepšení primitivních zbraní se zdokonalil lov člověka a pro tehdejší vlky se zbytky z ulovené zvěře staly snadným zdrojem obživy.

Při následování člověka po nových tábořištích ztratily šelmy plachost, a proto se člověk mohl ujmout nově narozených mláďat a vychovat je. Vlčata vychovávaná v zajetí neztratila schopnost množit se a postupně se začlenila do společenského života člověka. Zatímco v minulosti byli psi chováni spíše pro lov, v dnešní době jsou nejčastějšími lidskými společníky.

Za posledních sto let se změnila i stavba těla u různých plemen psů. Při porovnání fotografií plemen psů z roku 1915 s dnešními plemeny je rozdíl markantní. Například plemeno bulteriéra má nyní více zubů a hrubší tělesnou stavbu. Další viditelnou změnou je zmožutnění tělesné stavby amerického buldoka a mopse a s tím související častější onemocnění srdce nebo dýchací obtíže. V neposlední řadě je uváděno plemeno německého ovčáka je uváděno jako příklad nejvíce přešlechtěného plemene.

Počet genů u psa je okolo 20 439, což je méně než u člověka. Psí genom je o 18 % menší než lidský. Dále bylo u psů objeveno a popsáno 2,5 milionů polymorfismů. Polymorfismus může být příčinou fenotypových odchylek, díky nimž máme více jak 400 plemen psů a mohou být také příčinou dědičných chorob a defektů.

V bakalářské práci se chci věnovat závažným onemocněním, která jsou vázaná na pohlavní chromozomy, jejich příznaky, genetickému založení a možnostem léčby.

2. Cíl práce

Cílem bakalářské práce je zpracovat literární rešerši o nejzávažnějších dědičných onemocněních u psů vázaných na pohlavní chromozomy. Práce je zaměřená na genetický základ nemocí, jejich diagnostiku a možnost léčby.

3. Literární přehled

3.1. Genetická informace

Vzhled jedinců, dlouhověkost nebo například náchylnost k onemocnění a další vlastnosti jsou zakódovány v genetické informaci jedince. Při reprodukci předávají oba rodiče potomkovi jednu alelu každého genu. Proto se u potomka vyskytnou dvě alely téhož genu, přijaté každá od jednoho z rodičů [1]. Alelou se rozumí jedna z možností projevu genu (varianta), odlišující se od ostatních fenotypovým projevem [81]. Slovo alela pochází z řeckého slova „jeden z více“.

3.1.1. Alely

Již Mendel při svých výzkumech identifikoval varianty alel: dominantní a recesivní [18]. Dominantní alelou se chápe alela převažující nad alelou recesivní [19]. U jedince, který je ve svém genotypu homozygot, se vyskytnou dvě dominantní alely (dominantní homozygot, značeno: AA) nebo dvě recesivní alely (recesivní homozygot, značeno: aa). Heterozygotní jedinec (Aa) má jednu alelu dominantní a druhou alelu recesivní.

Dále u alel rozlišujeme úplnou a neúplnou dominanci a kodominanci. Při úplné dominanci je fenotypový účinek alel stejný u dominantního homozygota (AA) a heterozygota (Aa). Neúplnou dominancí rozumíme stav, kdy se u heterozygota projevuje fenotyp odlišný od obou homozygotů. Poslední vzájemný vztah alel v rámci jednoho alelického páru představuje kodominance, kdy se obě přítomné alely u heterozygota projeví v plné míře [18].

3.1.2. Meioza

Pes patří stejně jako například člověk k eukaryotním organismům, proto somatické buňky obsahují dvě sady chromozomů ($2n$) označované jako diploidní počet. Naopak pohlavní buňky mají haploidní (n) počet chromozomů [5].

Rodiče předávají alely potomkům pomocí pohlavních buněk- vajíčko a spermie. Ty jsou vytvářeny speciálním buněčným dělením- meiozou [1]. Meioza redukuje diploidní počet chromozomů ($2n$) na polovinu (n) během dvou redukčních dělení [19]. První redukční dělení dělíme na profázi I, metafázi I, anafázi I a telofázi I. U prvního redukčního dělení vzniká z jádra s $2n$ chromozomy dvě

dceřinná jádra. Každé z dceřiných jader má n dvouchromatidových chromozomů [19]. Pro zvýšení genetické variability u jedinců stejného druhu dochází k tzv. crossing overu. Jde o proces odehrávající se v prvním redukčním dělení, konkrétně ve třetí fázi profáze I (pachytene) [20]. Při crossing overu dochází k výměně genetického materiálu u dvou homologních chromozomů. Výsledkem je chromozom, který se liší od obou rodičovských chromozomů, a proto zvyšuje genetickou variabilitu jednice [37].

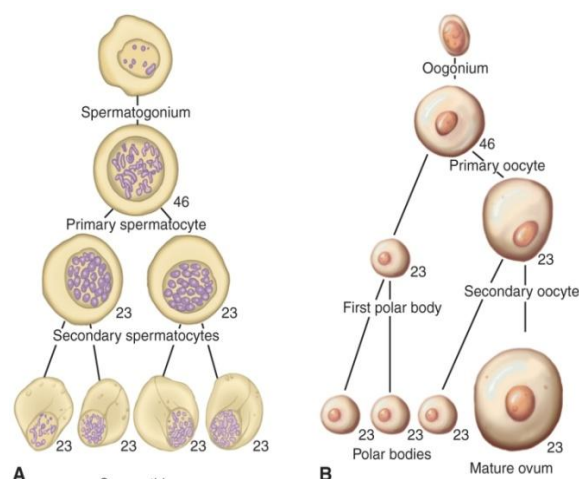
Druhé redukční dělení se rozděluje na profázi II, metafázi II, anafázi II a telofázi II [18]. Jejím výsledkem je rozchod dvouchromatidových chromozomů v anafázi II na jednochromatidové, jejichž počet je haploidní [19].

3.1.3. Gametogeneze

Gamety (spermie, vajíčka) jsou specializované buňky uzpůsobené k reprodukci. Vznikají ve specializovaných orgánech, tzv. gonádách. U samců jsou to varlata, u samic vaječníky.

Spermie jsou specifické pro svou pohyblivost a jsou relativně malé. Naopak vajíčka jsou větší buňky, které u některých druhů obsahují velké množství zásobní hmoty, důležité pro výživu zygoty (oplovněného vajíčka) [21].

Gametogenezi se souhrnně nazývá proces vzniku gamet. Vznik vajíčka se nazývá oogeneze a proces vzniku spermie spermatogeneze. U samců vznikají čtyři spermatické buňky, které zůstávají spojeny, dokud nedozrají, cytoplazmatickými můstky. U samic vznikají během oogeneze tři póloocyty a pouze jedno zralé vajíčko (viz obr. č. 1) [18]. Při splynutí spermie a vajíčka se množství genetické informace znovu zdvojnásobí [1].



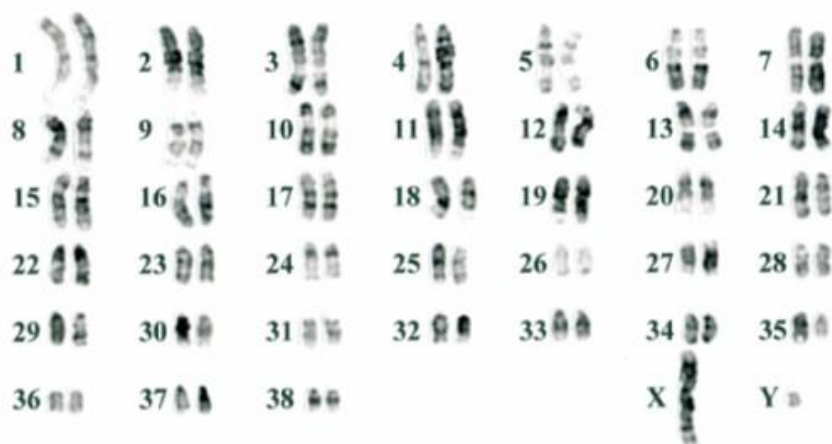
Obr. č. 1 – A: spermatogeneze, B: oogeneze [18].

3.1.4. Mitoza

Dalším typem buněčného dělení je mitóza, skládající se ze čtyř fází: profáze, metafáze, anafáze a telofáze [18]. Při dělení buněk mitózou se množství genetického materiálu udržuje konstantní ($2n$) [1].

3.1.5. Karyotyp

Psí karyotyp se skládá z 39 párů chromozomů. Pes má tedy 78 chromozomů. Ze 78 chromozomů je 76 akrocentrických autozomů (nepohlavní/ somatické chromozomy) podobného tvaru a velikosti, dalším typem chromozomů jsou 2 gonozomy (pohlavní chromozomy), X a Y. Nejdelší autozom je délkou podobný X chromozomu, zatímco Y chromozom je nejkratší (viz obr. č. 2) [4].



Obr. č. 2 – Karyotyp zdravého samce psa [6].

3.2. Geny

„Definujeme gen jako jednotku genetické informace, která řídí syntézu jednoho polypeptidu nebo jedné molekuly strukturní RNA [18 str. 388]“. Gen je jednotka genetické informace zapsaná v nukleové kyselině. Nachází se v různých typech (alelách). V souvislosti s geny se uvádí termíny expresivita a penetrance [23]. Expresivitu genu můžeme definovat jako sílu projevu genu a penetranci genu jako pravděpodobnost projevu genu.

Geny jako vlohy rozdělujeme na dva typy [24]:

- **Major geny** - „geny velkého účinku“, kdy se každý gen na molekulární úrovni projevuje, obecně velmi působí na fenotyp, jsou to geny, u kterých stačí k projevu znaku 1 gen [8].
- **Minor geny** - „geny malého účinku“, kdy jeden znak je podmíněn mnoha geny malého účinku. Samostatně nejsou geny silné, pokud se objeví jeden silnější protějšek, znak se neprojeví [9].

Rozdělení podle funkce genu:

- **Regulační** - geny, které regulují (vymezují) aktivitu jiných genů a ovlivňují diferenciaci buněk [25],
- **RNA geny** - podle kterých se syntetizuje tRNA a rRNA [27],
- **Strukturní** - gen, který kóduje strukturu bílkovin [26] a určuje aminokyselinovou sekvenci specifického proteinu nebo peptidu [53].

3.3. Mutace

Dědičnou chorobu můžeme klasifikovat jako chorobu vyvolanou mutací v buňkách zárodečné linie. Je přenášena gametami z generace na generaci. Zdraví jedince je narušeno již jedinou mutací v genu. Pokud se jedná o kvalitativní změnu, dědí se podle Mendelových pravidel.

Mutace způsobující onemocnění se mohou nacházet na gonozomech (= pohlavní chromozomy) nebo na autozomech (= nepohlavní chromozomy). Nejvýznamnější a nejčastější případy mutací, vedoucích ke vzniku dědičného onemocnění, bývají spojeny s mutacemi na autozomech. Pokud se u jedince vyskytnou dvě zdravé alely, je klinicky i geneticky zdravý. Proto jsou zdravé také alely předané do pohlavních buněk [3].

Mutaci chápeme jako chybu v procesu kopírování genetické informace, tj. náhlou změnu genetického materiálu, což má za následek změnu v organismu. Tato změna nemusí být vždy škodlivá. Naopak mutační změny mohou být důležité pro evoluci. Dědičná onemocnění jsou však vyvolána mutací škodlivou [1].

3.3.1. Klasifikace mutací

Mutace můžeme klasifikovat z několika hledisek. Za prvé se klasifikují z evolučního hlediska na preferované mutace (důležité pro evoluci), neutrální mutace (neprojeví se žádnou změnou) a zakázané mutace (zhoršení nebo ztráta funkce genu). Další hledisko dělí mutace na spontánní a indukované [18]. Ke spontánní mutaci dochází bez vlivu vnějšího prostředí. Daleko častější indukovaná mutace je vyvolána tzv. mutagenními faktory [7].

Mutaci můžeme rozdělit také na vitální a letální. Zatímco vitální mutace je přínosná nebo alespoň neovlivňuje buňku snížením životaschopnosti, letální mutace se objevuje daleko častěji. Vitální mutace se vyskytují nejčastěji u rostlin a prokaryotních organismů, kdy jsou pro mutanty výhodné z hlediska selekce [18].

V neposlední řadě se mutace rozdělují podle lokalizace mutací v genotypu na bodové (též genové), chromozomální a genomové [12]. Příkladem bodových/ genových mutací je delece, inserce, inverze nebo substituce. U delece chybí jeden nebo více párů bází za sebou. U inserce je pár bází vložen do původní sekvence. Inverze znamená převrácení pořadí jednoho, či více párů bází a substituce je záměna několika nebo jednoho páru bází [7]. Chromozomální mutace spočívají

ve změně struktury chromozomu nebo jeho tvaru [12]. V případě genomových mutací se zvyšují nebo snižují počty chromozomů či chromozomových sad od normálního stavu. Snižováním chromozomových sad se nazývá haploidie. Zvýšení chromozomových sad se označuje jako polyploidie. Změna v počtu jednotlivých chromozomů se nazývá aneuploidie.

Další dělení mutací probíhá podle typu buněk, které postihuje. Rozlišujeme gametické mutace a somatické mutace. Gametická mutace vzniká v zárodečných buňkách. Všechny gamety vzniklé touto mutací ji přenášejí, a to při oplození [13]. Oproti tomu somatické mutace vznikají v somatických (tělních) buňkách po prvním rýhovacím dělení zygoty [18]. Somatické mutace mohou vést například k rakovině. Na rozdíl od gametických mutací se jen zřídka přenášejí na potomstvo [14].

3.3.2. Mutageny

Mutageny jsou látky zvyšující četnost mutací a poškozující genetickou informaci [19]. Rozlišujeme tři druhy mutagenů: chemické, fyzikální a biologické [22]. Nejčastějšími mutageny jsou chemické. Ty tvoří až 80 % ze všech potenciálních mutagenů. Mutageny jsou genotoxické, tj. toxické pro genetický materiál [31].

Chemické mutageny jsou chemické látky, které poškozují DNA (těžké kovy, dehet, ethidium-bromid aj.). Chemické mutageny mohou rovněž poškozovat buněčný aparát dohlížející na rovnoměrné rozdělení genetické informace (např. kolchicin).

Do **fyzikálních mutagenů** se řadí různé druhy záření poškozující DNA (UV záření, ionizující záření, RTG záření aj.).

K **biologickým mutagenům** patří především viry (například adenoviry, Rosův sarkomální virus, herpes viry nebo Rauscherův virus). Nejvýznamnější skupinou jsou onkogenní viry, jejichž některé druhy mají schopnost inkorporovat svou genetickou informaci do genetické informace nakaženého [22].

3.3.3. Test na stanovení mutagenity

Dříve se testy mutagenity chemických látek prováděly na myších nebo jiných hlodavcích. Zkoumaná látka se podávala ve formě krmiva nebo injekčně. U hlodavců byl poté zkoumán výskyt nádorů. Tyto testy byly velmi nákladné a málo citlivé.

Rychlejší a relativně levnější identifikaci mutagenity chemických látek objevil v 60. letech 20. století Ames Bruce (Amesův test) [18]. Amesův test používá speciálně upravené bakteriální kmeny *Salmonella typhimurium*, u nichž byla uměle vyvolána mutace části histidinového operonu. Ten odpovídá za syntézu histidinu v buňce, který si později bakterie nedovedou samy tvořit. Proto, pokud je sledovaná látka mutagenem, v buňce dojde k reverzní mutaci a bakterie si dokáže tvořit histidin sama [54].

Test probíhá na živém mediu bez histidinu, kde je inkubován známý počet mutantních bakterií a poté se zaznamenává počet kolonií vytvořených revertanty (revertant: mutantní gen, organismus nebo kmen, který dokáže obnovit původní schopnosti). Některé chemikálie jsou mutagenní jen při syntéze DNA, proto je přidáno i malé množství histidinu do média. Malé množství histidinu nevytvoří viditelné kolonie, ale proběhne buněčné dělení. Mutagenita látky se poté určuje srovnáním revertovaných kolonií, které byly vystavené chemické látce a spontánním revertantů [18]. Spontánní revertant je buňka rostoucí na mediu bez přidané mutagenní látky [54].

3.4. Dědičnost znaků související s pohlavím

U živočichů souvisejí některé znaky ve fenotypu s pohlavím. Geny, které jsou těmito znaky determinovány, se nacházejí na pohlavních chromozomech - gonozomech. Dědičnost související s pohlavím se odlišuje od mendelistických zákonů dědičnosti [18].

Pohlavní chromozomy se označují velkými písmeny: X, Y. Na karyotypu jsou zobrazeny jako poslední dva chromozomy. Kombinací těchto dvou gonozomů zjistíme pohlaví jedince. Jsou možné tři kombinace [15]:

XX- homogametické pohlaví

YY- neexistuje

XY- heterogametické pohlaví [15]

Dále jsou možné 3 typy chromozomového určení pohlaví:

Typ **Protenor**

Typ **Abraxas** (ptačí typ)

Typ **Drosophila** (savčí typ) [14]

Typ Protenor je odvozený podle ploštice, *Protenor belfragii*. Samičí pohlaví je determinováno chromozomy XX, zatímco samčí pohlaví je determinováno chromozomálním složením XO. Dodnes se vyskytuje u rovnokřídlého hmyzu.

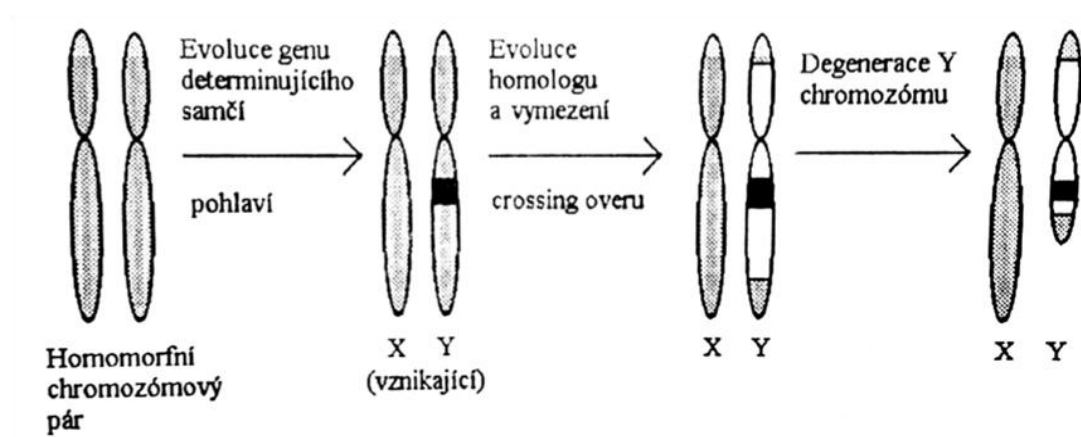
Typ Abraxas (ptačí typ) je pojmenovaný podle pídalky angreštové, *Abraxas grossulariata*. Pohlavní chromozomy se označují známým X, Y nebo se můžeme setkat s označením W, Z. Samička nese pohlavní chromozomy XY (WZ) a sameček vlastní chromozomy XX (ZZ). Tento typ chromozomového určení pohlaví se setkáme u ptáků, obojživelníků, některých druhů ryb, motýlů a plazů.

Typ Drosophila (savčí typ) je pojmenován podle octomilky, *Drosophila melanogaster* [16]. Primární určení pohlaví je přísně chromozomální a není obvykle ovlivněné prostředím. Pohlavní chromozomy jsou označeny písmeny X, Y. Samice je označovaná jako XX a samec XY. Každý jednotlivec musí mít alespoň jeden chromozom X. Jelikož samice má oba chromozomy X, každé z jejích vajíček bude obsahovat jeden X chromozom. Samec naproti tomu nese chromozomy XY, proto může vytvářet dva typy spermií. Polovina nese chromozom X a druhá polovina chromozom Y [17].

3.4.1. Původ X a Y chromozomu

Chromozomy X a Y savčího typu jsou navzájem velikostně odlišné. Každý z nich má i jiný genetický obsah. Dříve nejspíše tvořily homologní pár autozomů, které se v průběhu fylogenetického vývoje diferencovaly na pár pohlavních chromozomů. Nyní se tento pár chromozomů nazývá heterogametický [32].

Chromozom X byl zachován v celém rozsahu, u chromozomu Y došlo k výrazným změnám [32]. Z Y chromozomu došlo k postupnému přemístění části chromozomální hmoty na X chromozom. Mezi chromozomy dochází k meiotickému párování v homologických segmentech. Na obr. č. 3 je patrné, jak nejspíše vznikl chromozom Y [2].



Obr. č. 3: Pravděpodobný vznik Y chromozomu [2].

Na chromozomu X se nacházejí důležité geny, které jsou zodpovědné například za funkci mozku, vývoj pohlaví nebo reprodukci [35].

3.4.2. SRY gen

Sex oblast chromozomu Y (sex region of chromosome Y; SRY gen) je základem pro vznik samčího pohlavního aparátu [34], kdy SRY gen je základem při přeměně indiferentní gonády ve varle. Je uložen na krátkém raménku Y chromozomu v subterminální oblasti [33].

Přítomnost Y chromozomu se SRY genem diferencuje vývoj Sertoliho buněk a Leydigových buněk. Sertoliho buňky produkují tzv. antiparamezonefrický hormon, který blokuje vývoj dělohy a vejcovodu (struktury vycházející z Müllerova vývodu). Leydigovy buňky produkují testosteron, který je zásadní pro vznik varlat [36].

V některých případech se může stát, že má žena ve svém genotypu místo dvou X chromozomů sestavu X a Y chromozomu. Na mužském chromozomu je však SRY gen poškozen, nebo zcela chybí. Proto nedochází k vývinu samčího pohlavního aparátu. Ve výjimečných případech se může vyskytovat muž se dvěma X chromozomy. V tomto případě jeden X chromozom obsahuje SRY gen. Výsledkem je úplný vývin samčího pohlavního ústrojí [34].

„V případě chybějícího Y-chromozomu či mutace nebo delece v SRY genu se základ gonády diferencuje v ovarium, tvoří se oogonie (3. měsíc) a primordiální folikuly (5. měsíc). V první polovině gravidity dochází k involuci struktur Wolffova vývodu [34 str. 94].“Později vzniká z Müllerova vývodu děloha, vejcovody a kraniální část vaginy [34].

3.5. Dědičnost onemocnění

Dědičná onemocnění můžeme dělit ze dvou hledisek. Setkáváme se nemocemi, kdy se mutací vzniklá alela nachází na autozomech (**autozomálně dědičná onemocnění**) nebo na gonozomech (**gonozomálně dědičná onemocnění**). Autozomální a gonozomální dědičnost, je podmíněná jedním genem, proto mluvíme o **monogenní dědičnosti**.

Pokud nastane situace, kdy se kombinuje účinek více genů, nazýváme **dědičnost polygenní**. Při kombinaci účinku více genů a jejich vzájemné působení, které ovlivňují jeden znak (onemocnění), nazýváme takový stav genovými interakcemi [3].

3.5.1. Autozomálně dědičná onemocnění:

Většina dědičných poruch jsou výsledkem defektního genu, nacházejícího se na autozomu. Tento typ onemocnění postihuje stejnou měrou samce i samice. Autozomálně dědičná onemocnění se dále dělí na dva typy: **recesivní** a **dominantní** [28].

3.5.1.1. Autozomálně recesivní onemocnění

Nejčastějším typem dědičného onemocnění je autozomálně recesivní. Příkladem těchto onemocnění jsou cystinurie, nacházející se u novofundlandských psů, kongenitální myotonie, vyskytující se u trpasličích kníračů, nebo progresivní retinální atrofie (PRA) vyskytující se u řady plemen (kokršpanělů, labradorů, zlatých retrívrů apod.).

Jedná-li se o dominantního homozygota (AA), je takový jedinec klinicky i geneticky zdravý a do svých pohlavních buněk předává pouze zdravé alely. Pokud se jedná o recesivního homozygota (aa) a obě alely jsou mutovány, je jeho genetické založení defektní a nemoc se ve fenotypu jedince projeví. Takoví jedinci by měli být eliminováni z dalšího chovu, protože do pohlavních buněk předávají pouze alely mutantní.

Zvláštním typem jsou heterozygoti (Aa), u nichž se nachází jedna alela dominantní (zdravá) a jedna recesivní (mutantní). Kvůli recesivní povaze mutované alely se onemocnění u heterozygotů fenotypově neprojeví (recesivní alela je potlačena alelou dominantní). Takoví jedinci se nazývají přenašeči. Tito jedinci,

ačkoliv nevykazují fenotypové projevy choroby, vlohy pro tuto chorobu přenášejí na potomstvo. Z tohoto důvodu by mělo být jejich zařazení do chovu sledováno a doplněno vhodným přípařovacím plánem [3].

3.5.1.2. Autozomálně dominantní onemocnění

Tento typ postižení je klinicky vzácný a často se s ním nesetkáme. Příkladem autozomálně dominantního onemocnění je familiální dysrytmie, vyskytující se především u boxerů. U tohoto typu onemocnění jsou zdravými recesivní homozygoti (aa). Heterozygot (Aa) s jednou mutantní alelou dominantní nebo dominantní homozygot (AA) se dvěma mutantními alelami je ve svém fenotypu nemocný [3].

3.5.2. Gonozomálně dědičná onemocnění

U gonozomálně dědičných onemocnění záleží na pohlaví jedince, který mutaci nese. Mutace způsobující onemocnění leží na gonozomech a ovlivňují i geny, jejichž funkce s pohlavím nesouvisí [3]. „*Jsou zde kódovány například některé enzymy ovlivňující metabolismus glycidů, geny ovlivňující zbarvení srsti, ale i geny pro proteiny ovlivňující srážení krve. Proto se jako vázané na pohlaví mohou dědit funkce, případně i jejich poruchy, které s pohlavím nesouvisí*“ [3 str. 2]. Některé poruchy (choroby) s pohlavím související jsou však zakódovány na autozomech.

U samice se vyskytují gonozomy XX. U samce potom existují gonozomy XY, kdy Y chromozom je menší a neobsahuje velké množství klinicky významných genů. X chromozom obsahuje značné množství genů důležitých pro růst a vývoj jedince. Proto se Y- vázaná dědičnost v praxi příliš neuplatňuje. Doposud nebyl u psů takový typ dědičnosti u dědičné choroby zjištěn [29].

3.5.2.1. X- vázané gonozomálně recesivní

Nejčastější onemocnění je X- vázané gonozomálně recesivní. U samců se tento typ onemocnění projevív vždy, i když je alela způsobující onemocnění recesivní. Tato recesivní alela nemůže být potlačena. Svým synům předávají otcové pouze chromozom Y, proto od něho mutovaný chromozom X získat nemohou.

U samic nemoc klinicky manifestuje, pokud jsou recesivní homozygoté. Pravděpodobnost, že samice získá od matky i otce chromozom X nesoucí vázanou

alelu recesivní, je velmi nízká. Samice, které jsou ve svém genotypu dominantní homozygoti nebo heterozygoti (dominantní alela potlačí alelu recesivní), jsou klinicky zdravé. Heterozygotní samice nesoucí recesivní X chromozom jsou v tomto případě přenašečky.

Nejčastěji se vyskytující X- vázaná gonozomálně recesivní nemoc je hemofilie A [3].

3.5.2.2. X-vázané gonozomálně dominantní

Existuje i X-vázané gonozomálně dominantní onemocnění, kdy nemoc u samic manifestuje u dominantních homozygotů a heterozygotů, zatímco recesivní homozygoti jsou zdraví. U psů ani koček není tento typ gonozomálního onemocnění příliš významný [30].

V tabulce č. 1 je znázorněna X-vázaná gonozomálně dominantní dědičnost při přenosu na potomstvo. Mutovaný gen X^+ nese samec, proto 100 % synů bude zdravých a 100 % dcer bude nemocných.

Gamety	Samec (nositel vlohy) X^+Y	Samice (zdravá) XX
	X^+, Y	X, X
Potomstvo	50 % XY	50 % X^+X
	Zdravý syn	Nemocná dcera

Tab. č. 1: Dědičnost X- vázaná gonozomálně dominantní (samec nositel vlohy) [11].

V tabulce č. 2 je znázorněna X-vázaná gonozomálně dominantní dědičnost při přenosu na potomstvo. Mutovaný gen X^+ nese samice. Výsledkem křížení je z 25 % nemocný pes, $\frac{1}{4}$ zdravý pes, z $\frac{1}{4}$ nemocná fen a z $\frac{1}{4}$ nemocná fena.

Gamety	Samec (zdravý) XY		Samice (nositelka vlohy) X^+X	
	X, Y		X, X^+	
Potomstvo	25% X^+Y	25% XY	25% X^+X	25% XX
	Nemocný	Zdravý	Nemocná	Zdravá

Tab. č. 2: Dědičnost X- vázaná gonozomálně dominantní (samice nositelka vlohy) [11].

3.5.2.3. Y- vázaná gonozomální dědičnost

V tomto případě je postižen mutací chromozom Y. Jelikož se Y chromozom nachází pouze u mužů, jsou postižení pouze chlapci ve 100 % případů a dívky jsou ve 100 % případů zdravé.

V dostupné literatuře není zmínka o nemoci vázané na Y chromozom u psů.

3.6. Nemoci

Do bakalářské práce jsem vybrala nejzávažnější a nejvíce se vyskytující nemoci u psů vázané na pohlavní chromozomy. Jelikož doposud nebyla zjištěna u psů Y-vázaná gonozomální dědičnost a zároveň X-vázaná gonozomální dědičnost dominantní se vyskytuje velmi zřídka, všechny níže zmíněné nemoci jsou X-vázané gonozomálně recesivní.

Vybranými nejzávažnějšími chorobami jsou:

- hemofilie
 - hemofilie typu A
 - hemofilie typu B
- svalové dystrofie
 - svalová dystrofie vázaná na X chromozom (CXMD)
- myotubulární myopatie
- PRA- progresivní retinální atrofie
 - X- vázaná progresivní atrofie (XLPRA)
- X-SCID- závažná kombinovaná imunodeficiencie
- hereditární nefritida

3.6.1. Hemofilie

Hemofilie je dědičné onemocnění krve, při kterém dochází k nesprávnému srážení krve [39]. Postižený jedinec při vnějším zranění krvácí delší dobu a intenzivněji než jedinec zcela zdravý [41]. Zvýšené krvácení je způsobeno nedostatkem či úplnou ztrátou srážecího faktoru. Ten u zdravého jedince umožňuje vznik trombu (sraženiny), důležitého pro zhojení rány. Srážecí faktory jsou označeny římskými číslicemi [38]. U jedince postiženého hemofilií může dojít také ke krvácení uvnitř těla (interně) [41]. Krvácení se nejčastěji objevuje v kloubech nebo v měkkých tkáních (viz obr. č. 4). Při zanedbání léčby u závažného krvácení může dojít až k úhynu zvířete [42].



Obr. č. 4: Vlevo obrázek německého ovčáka postiženého hemofilií A [47], vpravo obrázek irského setra postiženého hemofilií B [48].

Tato nemoc se vyskytuje poměrně vzácně, a to u psů i u lidí, ale je jednou z nejčastěji vrozených koagulopatií [39]. Koagulopatií se míní nemoc se zvýšenou krvácivostí, která je způsobena poruchou či nedostatkem koagulačních faktorů popřípadě inhibitorů [40].

Existuje velké množství typů hemofilie. Nejčastěji bývá popsána hemofilie typu A a B. Často se jako poddruh hemofilie popisuje také von Willebrandova choroba, která má dědičnost autozomálně dominantní, proto nebude v této práci dále zmiňována. Hemofilii typu A způsobuje defekt koagulačního (srážecího) faktoru VIII, zatímco hemofilii typu B defekt koagulačního faktoru IX [43].

Dědičnost nemoci je gonozomálně recesivní, vázaná na pohlavní X chromozom. Nemocní jsou především samci, samice jsou nejčastěji přenašečky. Recesivně homozygotní samice postižené hemofilií umírají hned po porodu, nebo ještě před ním [39].

V tabulce č. 3 je uvedena dědičnost hemofilie, pokud je fena přenašečka a pes zdravý. Defektní chromozom s vlohou pro hemofilii je označen X^+ . Výsledkem tohoto křížení je z 25 % zdravá fena, z 25 % fena přenašečka, z 25 % zdravý pes a z 25 % pes nemocný.

Gamety:	Fena (nositelka vlohy) X^+X		Pes (zdravý) XY	
	X^+, X		X, Y	
Potomstvo:	25 % X^+X	25 % XX	25 % X^+Y	25 % XY
	nositelka vlohy	zdravá	nemocný	zdravý

Tab. č. 3: Dědičnost hemofilie (A i B), pokud je fena přenašečka a pes zdravý [10].

V tabulce č. 4 je uvedena dědičnost hemofilie, pokud je pes nemocný a fena zdravá. Defektní chromozom s vlohou pro hemofilii je označen X^+ . Výsledkem tohoto křížení je z 50 % fena přenašečka a z 50 % zdravý pes.

Gamety:	Fena (zdravá) XX	Pes (nemocný) X^+Y
	X, X	X^+, Y
Potomstvo:	50 % X^+X	50 % XY
	Nositelky vlohy	Zdraví psi

Tab. č. 4: Dědičnost hemofilie (A i B), pokud je fena zdravá a pes nemocný [50].

Jednotlivé typy hemofilie jsou popsány níže.

3.6.1.1. Hemofilie A

Hemofilie A vzniká u psů v důsledku spontánní mutace. Pokud se tato nemoc objeví v rodině, může být přenášena přes mnoho generací [38].

Toto onemocnění je popsáno u mnoha plemen psů. Nejčastěji postižené plemeno hemofilií A je havanský psík [45].

Příznaky

Hemofilici krvácejí spontánně do kloubů a svalů. Následkem jsou otoky či kulhání. Často krvácejí do hrudi nebo dutiny břišní.

Některé formy hemofilie jsou natolik závažné, že zvíře uhynie během několika prvních dnů života. Při méně závažné formě psi přežijí, projevují se u nich však přerušované známky krvácení [38].

Genetika

Genetickou příčinou nemoci je deficit koagulačního faktoru VIII, který je zásadní pro tvorbu normálních krevních sraženin [38]. Faktor VIII je stopovým plasmatickým glykoproteinem, který působí jako kofaktor při aktivaci faktoru X faktorem IXa [44]. Faktor VIII je syntetizován genem *F8C*, který má délku 186 kb, 26 exonů, a je tak řazen mezi největší geny u psa. Gen *F8C* se nachází v distální části dlouhého raménka chromozomu X [50].

Z některých studií vyplývá, že u jedinců trpících hemofilií dochází k předčasnému ukončení transkripce u faktoru VIII. Následkem ukončení transkripce dochází k inverzi 22 exonu, což má za následek vznik hemofilie A [49].

Pokud je X^H reprezentován jako chromozom nesoucí normální gen a X^h jako chromozom hemofilický, je genotyp a fenotyp seřazen dle tabulky číslo 5 [38].

Genotyp	Fenotyp
$X^H Y$	Normální pes
$X^H X^H$	Normální fena
$X^h Y$	Pes s hemofilií
$X^h X^H$	Fena přenašečka
$X^h X^h$	Fena s hemofilií

Tab. č. 5: Genotyp a fenotyp psů zdravých a postižených hemofilií A [38].

Diagnostika

Hemofilii A lze detekovat již u štěňat po narození. Jde o jedince, kteří nepřiměřeně dlouhou dobu krvácejí z pupeční šňůry. V pozdějším věku při výměně

zubů, krvácejí psi dlouho a silně. Dalšími příznaky hemofilie A jsou bledé dásně, krvácení z nosu, krev v moči, popřípadě při průjmech. [51].

Další možností detekce hemofilie A je DNA test, který lze provést u psů jakéhokoli věku. DNA testem lze detekovat nejen postižené jedince, ale i fený přenašečky [82].

Léčba:

Hemofilie A se léčí pouze při krvácivých stavech, kdy se zvyšuje hladina koagulačního faktoru VIII na 20-30 % referenční hladiny. Psům je podáván 2x denně kryoprecipitát, látka bohatá na fibrinogen, a koagulační faktor VIII, a to v předepsaném dávkování až do zástavy krvácení [57].

Hemofilie A se vyšetřuje pomocí screeningového testu: aktivovaný parciální tromboplastinový čas (APTT). APPT test měří koagulační faktor VIII. U psů, kteří mají fenotyp hemofilní, jsou výsledky srážecího faktoru nižší než u zdravých jedinců [38].

Léčbou hemofilie A u psů se pomocí genové terapie zabývají vědci z University of North Carolina. Ti pokusným psům trpícím touto chorobou odebrali z krve prekurzory trombocytů a v laboratoři do nich vnesli expresní vektor, který obsahoval funkční gen pro srážlivý faktor VIII. Buňky obohacené tímto genem vpravili zpět do organismu. U pokusných zvířat došlo po dvou a půl letech ke snížení krvácení z pěti na jedno krvácení ročně [52].

3.6.1.2. Hemofilie B

Hemofilie typu B (známá také jako Christmas disease) je krvácivé onemocnění, které je způsobeno sníženou aktivitou či nedostatkem koagulačního faktoru IX. Oproti hemofilii A je u psů diagnostikována v menší míře [58].

Onemocnění se vyskytuje u mnoha plemen psů. Rozsáhlé studie dokazují, že příčinnou hemofilie B je více mutací, které závisí na plemeni psa. V rámci některých plemen může existovat více než jedna mutace, která je zodpovědná za projev nemoci. Nejčastěji postiženým plemenem je bulteriér, ridgeback nebo labradorský retrívr [63].

Příznaky

Postižení psi trpí rozsáhlými hematomy, krvácením pod kůží, dýchacími obtížemi způsobenými krvácením do hrudníku a dýchacích cest, kožním krvácením a krvácením do kloubů a svalů. V mezních případech může dojít k úmrtí zvířete v důsledku krvácení do míchy a mozku [58]. Hemofilie B je velice závažné onemocnění, kterému nelze předcházet. Postižení psi mohou vykrváct i při lehčích chirurgických zákrocích [59].

Genetika

Stejně jako u hemofilie A se mohou vyskytovat tři typy fenotypu. Prvním typem je zdravá fena ($X^H X^H$) a zdravý pes ($X^H Y$). Druhým typem je fena přenašečka, u které se hemofilie nikdy neprojeví ($X^H X^h$). Třetím typem je nemocná fena ($X^h X^h$) a nemocný pes ($X^h Y$). U samic postižených hemofilií dochází nejčastěji k úmrtí již v prenatalním období, nebo krátce po porodu. Častěji postižení jsou tedy samci [58].

Hemofilie B vzniká mutací genu *F9* nacházejícího se na dlouhém raménku X chromozomu [50]. Jednou z mutací při porovnání normálního psího faktoru IX se psem nemocným, je mutace G-A nukleotidu 1477. Tato mutace má za následek výměnu kyseliny glutamové za glycin 379 v katalytické doméně molekuly [61]. Dále byla zjištěna deleční mutace na nukleotidech 772-776 a změna C-T u nukleotidu 777 [62].

Diagnostika

Nemoc lze u psů detekovat pomocí přímého měření hladiny faktoru IX. U těžce postižených psů je naměřena hodnota méně než 2 % faktoru IX. U méně postižených jedinců je naměřena hodnota 5 – 15 % faktoru IX. U zcela zdravých jedinců se hodnota IX faktoru pohybuje okolo 50 % [60].

Léčba

Hemofilie B se léčí transfuzí krve nebo plazmy od zdravého dárce. Další alternativou léčby by byla genová terapie, která se ve veterinárním lékařství dosud nepoužívá. Do praxe byla použita pouze u hemofilie A [57].

3.6.2. Svalová dystrofie

Svalová dystrofie, známá pod anglickým názvem muscular dystrophy, je charakterizována progresivní svalovou slabostí a chřadnutím. Zatímco v humánní medicíně je popsáno okolo 20 nemocí svalů patřících do této skupiny, ve veterinární medicíně je to pouze několik forem svalové dystrofie. U psů je dosud znám deficit dystrofinu, sarcoglycanu a lamininu $\alpha 2$, avšak díky novým diagnostickým možnostem by mělo být do budoucna identifikováno více forem.

Klasifikace svalových dystrofií není jednoduchá. Některé poruchy dědičnosti jsou autozomálně recesivní nebo dominantní, jiné jsou vázané na chromozom X. V závislosti na typu dědičnosti lze stanovit diagnózu zvířete. Některé formy svalové dystrofie mají letální účinek již v raném věku psa, zatímco u jiných se příznaky projevují pomaleji [55].

Ve veterinární medicíně jsou nejběžnějšími typy Beckerova svalová dystrofie (BMD), autozomálně recesivní svalová dystrofie (VPMD) a X-vázaná svalová dystrofie (CXMD). BMD je mírná forma onemocnění, která se vyskytuje nejčastěji u plemene japonský špic. VPMD převládá u labradorských retrievrů. CXMD bude níže detailněji vysvětlena [94].

3.6.2.1. Svalová dystrofie vázaná na X chromozom (CXMD)

X-vázaná svalová dystrofie u psa (Canine X-linked muscular dystrophy, CXMD) je samovolně se vyskytující, progresivní a degenerativní myopatie psů, která je klinicky a patologicky podobná Duchennově muskulární dystrofii u lidí. Některé zdroje nazývají svalovou dystrofii vázanou na X chromozom u psa také jako „Duchennovu“ [56].

Nemoc postihuje velké množství plemen. Nejčastěji postiženým plemenem je zlatý retrievr. Dalším často postiženým je krysí teriér, samojed, brittany španěl, rotvajler nebo irský teriér [64].

Příznaky

Svalová dystrofie vázaná na X chromozom u psa je jednou z nejzávažnějších nemocí. Postihuje novorozence a velmi malá štěňata, u kterých se později projevuje zakrnělost růstu. Nejčastěji se onemocnění projeví po šestém týdnu, v některých případech se symptomy nemoci objevují okolo desátého až dvanáctého týdnu.

Charakteristickým rysem CXMD je tzv. „bunny- hopping“ chůze. Dalšími příznaky nemoci je úbytek svalů, především v oblasti páteře, rozšíření jazyka, svalová ztuhlost, nadměrné slinění nebo svalový třes (viz obr. č. 5) [67].



Obr. č. 5.: Svalová dystrofie u zlatého retrívra. Na obrázku je patrný nepřirozený postoj psa a úbytek svalstva [68].

Genetika

U CXMD se mohou vyskytovat tři typy fenotypu. Zdravá fena (XX) a zdravý pes (XY), fena přenašečka, u které se nemoc neprojevuje (X^+X) nebo nemocný pes (X^+Y) a nemocná fena (X^+X^+). Nemocné feny často umírají v prenatalním věku [82].

Svalová dystrofie u psů stejně jako u lidí vzniká mutací genu pro dystrofin. Gen pro dystrofin je situován na X chromozomu, proto se nemoc častěji objevuje u samců psa [65]. Dystrofin je bílkovina, která je nezbytná pro stabilitu membrány svalové buňky.

Nemoc je způsobena bodovou mutací v oblasti zodpovědné za správné napojení exonu [66]. Exonem se rozumí kódující DNA přítomná v mRNA. DNA se nejdříve přepisuje do mRNA, která obsahuje kódující části- exony a nekódující části- introny. Introny jsou později vystříženy a podle exonů se kódují bílkoviny [69]. Bodovou mutací je způsobeno vynechání 1 exonu, čímž je čtecí rámec za delecí posunut a vznikne předčasný stop kodon, v důsledku toho nedochází k transkripci genu do konečného produktu- dystrofinu. Proto svalstvo psů neobsahuje dystrofin [66].

Diagnostika

Úbytek svalové hmoty psa ještě nediagnostikuje svalovou dystrofií. Postupný úbytek svalů u psa může být následkem bakteriálních infekcí, metabolických poruch nebo poruch imunity. Přesná diagnóza se stanoví pomocí svalové biopsie, krevních testů nebo konzultace s neurologem [64].

Léčba

Postiženým psům se nejprve zkoušelo vpichovat anabolické steroidy pro zvýšení množství svalů, tato možnost léčby však nebyla úspěšná. V roce 2006 se použily kmenové buňky z výstelky cév zdravých psů, které byly injekčně vpraveny do těla nemocných psů. Při této léčbě se měl vytvořit nový dystrofin u nemocných psů. U většiny testovaných jedinců se zdravotní stav zlepšil, u některých však došlo k úmrtí v důsledku nepřijetí léku [71].

Další možností léčby je genová terapie. Genová terapie spočívá v blokování tří exonů 6, 7, a 8. Díky blokování těchto exonů může dojít k obnovení čtecího rámce. Samotné blokování je způsobeno modifikací genu *U7* pomocí AAV vektoru [66].

3.6.3. Myotubulární myopatie (XLMTM)

Myotubulární myopatie (X-linked myotubular myopathy, XLMTM) je velmi vzácné onemocnění vázané na X chromozom. Příznaky nemoci jsou velice podobné centronukleární myopatii, která má dědičnost autozomálně dominantní nebo recesivní. Nejčastěji postižení jedinci myotubulární myopatií jsou obdobně jako u hemofilie mladí samci, u kterých se onemocnění projevuje krátce po narození [72].

Mezi nejčastěji postižená plemena řadíme rotvajlery, labradorské retrívry, australské labradoodly a labradoodly. [75]

Příznaky

Nemoc často postihuje celé kosterní svalstvo, a to nejčastěji v 7 - 19 týdnu věku [73]. Již krátce po narození se začíná rozvíjet progresivní atrofie svalů, která má za následek pomalou chůzi a malé kroky.

Klinické příznaky nemoci se projevují již krátce po porodu. Prvním příznakem postiženého je hypotonie a slabost doprovázená dýchacími obtížemi, které

obvykle vyžadují ventilační podporu [76]. Hypotonie je často doprovázena oslabením reflexů a hyperextenzí kloubů. Jako hypotonii označujeme zřetelné snížení svalového tonu (stav svalu, který nebyl vyvolán úmyslně) [77]. Na obrázku č. 6 jsou vyfocena štěňata, která vykazují postoj typický pro myotubulární myopatii. V oblasti zad a šíje je znatelný velký oblouk, u obou jedinců je patrná všeobecná svalová slabost [76].



Obr. č. 6: Vlevo obrázek rotvajlera postiženého myotubulární myopatií [74]. Vpravo obrázek labradorského retrievra [76].

Svalová slabost se u myotubulární myopatie objevuje především u zadních končetin. Postižení jedinci ztrácí svalovou hmotu a mají velké potíže při krmení. Také jsou často menšího vzrůstu a při chůzi často padají. Svalová slabost postupně graduje a do 4 týdnů od první manifestace nemoci jedinec nedokáže stát nebo dokonce zvednout hlavu. Přestože nemoc není bolestivá, velká část postižených jedinců umírá okolo 3 až 6 měsíců věku [75].

Genetika

Genotypy a fenotypy jsou znázorněny v tabulce č. 6, kdy X^+ znázorňuje chromozom nesoucí gen pro nemoc [72].

Genotyp	Fenotyp
XY	Zdravý pes
X^+Y	Nemocný pes
XX	Zdravá fena
X^+X	Fena přenašečka
X^+X^+	Nemocná fena

Tab. č. 6: Genotyp a fenotyp psů zdravých a postižených myotubulární myopatií [72].

Myotubulární myopatie je způsobena mutací genu *MTM1*, nacházejícího se na dlouhém raménku X chromozomu a produkujícího myotubularin. Myotubularin je protein nacházející se v kosterním svalstvu ve třech regionech, kde pravděpodobně hraje velkou roli při lipidové biogeneze nebo u metabolismu [78]. Myotubularin pochází se skupiny trizinofosfatáz. Porucha genu *MTM1* vede k porušení růstu svalu a poruše diferenciaci svalových vláken.

U fen přenašeček dochází k manifestaci nemoci velice zřídka, obvykle jsou heterozygotních samice asymptomatické (bez příznaků) [79].

Diagnostika

Nejčastěji se myotubulární myopatie projeví klinickými příznaky krátce po narození, kdy štěně neprospívá, má dýchací potíže a viditelnou hypotonii.

Pro bezpečné potvrzení nemoci se používají svalová biopsie a následné histochemické vyšetření. Svalová biopsie se provádí v celkové anestezii, kdy je postiženému jedinci odebrán vzorek svalu a poslán do laboratoře ke zpracování. Tento typ diagnostiky potvrdí nebo vyvrátí přítomnost nemoci a na základě výsledků lze začít s léčbou, či nikoliv [70].

Léčba

Nejčastější léčbou v dnešní době je genová terapie. Testovanou možností je jednorázová dávka psiho *AAV8-MTM1* vektoru, která u postižených jedinců výrazně zlepšila svalovou slabost, respirační poruchy a pozitivně ovlivnila délku života jedince, a to o více než rok. Výsledky *AAV* (adeno-associated virus) terapie mohou být v budoucnu používány pro lidské pacienty [80].

3.6.4. Progresivní Retinální Atrofie (PRA)

Progresivní retinální atrofie je dědičné oční onemocnění, které se projevuje degenerací oční sítnice (retina) vedoucí až ke slepotě. Vyskytuje se u obou očí současně. Nejde o bolestivé onemocnění.

Sítnice je tkáň v oku, lemující její vnitřní povrch. Součástí sítnice jsou tyčinky a čípky. Při retinální degradaci začne klesat funkce buněk v sítnici, což vede ke zhoršenému vidění, později ke slepotě [83].

Nemoc PRA obsahuje celou řadu defektů sítnice. Prvním symptomem je šeroslepost. Šeroslepost je dána postižením nejdříve tyčinek, posléze čípků. Později

se rozvíjí ztráta schopnosti vidět ve dne. Dnes ji lze identifikovat téměř u každého čistokrevného plemene i křížence. PRA je symptomy podobná lidské nemoci *retinis pigmentosa*.

Nejčastějším příznakem nemoci je trvale rozšiřující se zornice, která umožňuje dopadání maximálního množství paprsků na sítnici. Dalšími znaky nemoci jsou lesknoucí se oči a postupné zakalení čočky (karakata). V prvních fázích je v čočce patrný „lehký kouř“. V poslední fázi je čočka neprůsvitná [84]. Nejčastější formy nemoci PRA jsou znázorněny v tabulce č. 7.

Plemeno	Dědičnost	Název choroby	Symbol genu
Irský setr	Autozomálně recesivní	Rod Cone Dysplasia 1	<i>Rcd1</i>
Kolie	Autozomálně recesivní	Rod Cone Dysplasia 2	<i>Rcd 2</i>
Norský losí pes	Autozomálně recesivní	Rod Dysplasia	<i>Rd</i>
Norský losí pes	Autozomálně recesivní	Erly Retinal Degradation	<i>Erd</i>
Malý knírač	Autozomálně recesivní	Photoreceptor Degeneration	<i>Pd</i>
Malý pudl	Autozomálně recesivní	Rod Cone Degeneration	<i>Prcd</i>
Kokršpaněl	Autozomálně recesivní	Progressive Rod Cone Degeneration	<i>Prcd</i>
Americký kokršpaněl	Autozomálně recesivní	Progressive Rod Cone Degeneration	<i>Prcd</i>
Labrador	Autozomálně recesivní	Progressive Rod Cone Degeneration	<i>Prcd</i>
Tibetský teriér	Autozomálně recesivní	Progressive retinal Atrophy	<i>PRA</i>
Sibiřský husky	Gonozomální X-linked	Progressive Retinal Atrophy	<i>XLPR</i>

Tab. č. 7: Klasifikace různých forem PRA [84].

3.6.5. X- vázaná progresivní atrofie (XL PRA: X- Linked Progressive Retinal Atrophy)

Příznaky:

PRA je nemoc spočívající v degeneraci světločivých buněk sítnice. Pohlavně vázané onemocnění může později u psa způsobit oboustranný zákal [85]. Za normálních okolností oční receptory prodělávají kontinuální výměny, zatímco u této nemoci se proces výměny zpomaluje a nakonec se zastaví. Ztenčování retinální tkáně vede k degeneraci fotosenzitivních receptorů citlivých na tlumené světlo, což způsobuje šeroslepost. Dále dochází ke ztenčení fotosenzitivních receptorů citlivých na denní světlo, které způsobují slepotu [86]. Nejvíce patrná změna je při porovnání na obrázku č. 7. Obraz na pravé straně má znatelně větší, silně prokrvené cévy (červené čáry), naopak obraz vpravo je znatelně jasnější [87].



Obr. č. 7: Porovnání normální oční sítnice psa se sítnicí psa postiženého PRA [87].

Tato forma PRA byla popsána pouze u sibiřských husky a samojedů (XL PRA 1) a u malých kníračů (XL PRA2) [85].

Genetika:

U samic s gonozomy XX se mohou vyskytnout tři různé možnosti fenotypu:

- XX- samice zdravá.
- X^+X^- samice přenašečka, u které je postižení nemocí individuální v závislosti na inaktivaci X chromozomu. Nejčastěji jsou samice bez postižení, ovšem stupeň postižení může být i velice závažný.
- X^+X^+ - samice nemocná.

Samci s gonozomy XY mají dvě fenotypové možnosti:

- XY- zdravý samec.
- X⁺Y- nemocný samec [88].

Nejběžnější forma XLPRA je způsobena mutací *RPGR* genu, nacházejícího se na X chromozomu. Nemoc se projeví při delecí 5-ti nukleotidů (GAGAA). Mutace působí při syntéze *retinis pigmentosa* GTPasového regulátoru, který je kódován *RPGR* genem. Mutovaný protein je schopen plnit svou funkci pouze omezeně, což se nejdříve projeví kritickým vývojem světločivých buněk, které nejsou dlouhodobě životaschopné [88].

Diagnostika

Pro diagnostiku tohoto onemocnění se používají tři metody: oftalmoskopicky, elektoretinogramem nebo genetickým vyšetřením krve.

Oftalmoskopicky se vyšetřuje oční pozadí psa, které může odhalit i jiné dědičné onemocnění oka. XL-PRA nemoc lze zjistit až ve věku 1,5 – 2 let a cena vyšetření se pohybuje okolo 500 Kč. U chovných psů se vyšetření doporučuje minimálně jednou ročně.

Další metodou pro zjištění PRA je použití elektoretinogramu. Jedná se o snímání evokovaných potenciálů očního pozadí, pro představu jde o malé EKG pro oko. Pro záchyt XL-PRA je výhodnější než oftalmoskopicky, vyšetření je však dražší.

PRA je možné diagnostikovat i pomocí genetického vyšetření krve. Výhodou je, že vyšetření s jistotou odhalí přenašečství již před zařazením psa do chovu. Pomocí genetického vyšetření z krve lze potvrdit, popřípadě vyvrátit možnou diagnózu zjištěnou při oftalmoskopickém vyšetření. Pokud by toto vyšetření fungovalo celoplošně, vyliminovali by se z chovu jedinci postižení nemocí a přenašečky [85].

Léčba

Možnost léčby je prozatím ve fázi výzkumu. Pro vytvoření normálního *RPGR* genu uvnitř receptoru vnesli vědci do jednoho oka postiženého psa AAV virus, který obsahoval kopii normálního lidského *RPGR* genu. Roztok obsahující AAV virus byl vstříknut do prostoru mezi fotoreceptory buněčné vrstvy a přilehlý pigmentový epitel

sítnicové vrstvy. AVV vektor je používán pro genovou terapii, protože infikuje buňky, ale nezpůsobuje nemoc. Druhé oko je pro kontrolu sledováno [89].

3.6.6. Závažná kombinovaná imunodeficiencie (X-SCID)

U nemoci X-SCID (X- linked Severe Combined Immunodeficiency) dochází k poruše dozrávání a funkce lymfocytů téměř výhradně u samčího pohlaví.

Nejčastěji se s touto nemocí setkáme u plemena baset a Welsh Corgi [91].

Příznaky

Nejnápadnějším příznakem nemoci je neprospívání nebo zakrnělý růst psa. Kolem šestého až osmého týdne věku dochází k poklesu mateřských protilátek a zvyšuje se počet chronických infekcí. Nejčastěji kolem třech až čtyřech měsíců věku dochází k úmrtí zvířete. Hlavním patologickým rysem X-SCID je malý brzlík, neznatelné lymfatické uzliny a mandle. Po narození mají psi málo periferních T-lymfocytů a zvýšený počet B-lymfocytů. U některých psů dochází k vývinu zralých, ovšem nefunkčních T-lymfocytů, počet buněk se ale stále pohybuje pod hranicí normálu [91].

Genetika

U nemoci X-SCID jde o X-vázanou recesivní dědičnost, proto jsou postižení jedinci téměř výhradně samci. U samic může dojít ke třem různým typům fenotypu. Prvním typem je zdravá fena s genotypem XX. Fena s tímto genotypem není ohrožena nemocí X-SCID, a proto může být zařazena do chovu. Druhým typem je samice přenašečka s genotypem X^+X . V tomto případě nese fena jednu kopii mutovaného genu a jednu kopii normálního genu. U přenašečky se nikdy nemoc neprojeví, ale mutantní gen může být přenesen na potomky. Posledním typem je nemocná fena X^+X^+ . Ta nese dva mutované geny, a proto není vhodná do chovu.

U samce dochází ke dvěma typům fenotypu. Prvním typem je zdravý pes XY, který nese dva zdravé geny. Nemoc se u něj neprojeví, a proto je vhodný do chovu. Druhým typem je nemocný pes X^+Y , který nese jeden defektní gen X. V tomto případě se nemoc projeví vždy, a pes tak není vhodný do chovu [90].

Nemoc X-SCID je způsobena mutací v genu *IL2RG*, který je důležitý pro přípravu proteinu, který je rozhodující pro normální funkci imunitního systému.

Je také důležitý pro růst a zrání lymfocytů (buňky imunitního systému). Lymfocyty vytvářejí protilátky a pomáhají regulovat imunitní systém. Mutace v genu *IL2RG* brání tvorbě, rozvoji a fungování lymfocytů, proto tělo nedokáže bojovat s infekcemi [92].

Diagnostika

Nejčastěji se k diagnostice používají genetické testy zaměřené na mutace, které mají mnoho výhod. Mutace způsobující onemocnění je zjištěna pomocí genetického testu přímo. Výhodou je vysoká přesnost a také to, že nezáleží na věku psa při testování. Další přínosem je odhalení nejen nemocných psů, ale i přenašeček, které mohou být následně eliminovány z chovu. Nemoc nelze identifikovat normálním laboratorním vyšetřením [90].

Léčba

Doposud je jedinou účinnou léčbou X-SCID onemocnění transplantace kostní dřeně [93].

3.6.7. Hereditární nefritida

Hereditární nefritida je nemoc vázaná na X chromozom, která doslovně znamená zánět nefronu, základní stavební a funkční jednotky ledviny. Nemoc je charakterizována progresivní dysfunkcí ledvin, která v konečném důsledku vede k selhání ledvin a úmrtí jedince. Nejčastěji postižené je plemeno samojed, další plemena u kterých byla zjištěna nemoc, jsou kokršpaněl a dobrman [95].

Příznaky

Mezi příznaky chronického onemocnění ledvin patří nadměrná žízeň, časté zvracení, časté močení, nechutenství, slabost a únava. Samci s dědičným onemocněním obvykle vykazují známky nemoci okolo druhého až třetího měsíce věku. Dalšími příznaky nemoci je drastické zhubnutí psa, proteinurie (přítomnost proteinu v moči), hematurie (přítomnost krve v moči) a anemie způsobená chronickým selháním ledvin. Jedinec umírá okolo jednoho roku života na selhání ledvin.

Zatímco u postižených samců dojde k selhání ledvin, u samic přenašeček se může vyskytovat proteinurie a snížení váhy. Ovšem průběh nemoci je o poznání pomalejší a k selhání ledvin dochází pomaleji, pokud vůbec [95].

Genetika

Jedná se o X vázanou recesivní nemoc, kdy genotypy a fenotypy postižených jedinců jsou patrné v tabulce č. 8. Kdy X značí nemutovaný gen a X⁺ značí gen mutovaný.

Fenotyp	Genotyp
Zdravý pes	XY
Nemocný pes	X ⁺ Y
Zdravá fena	XX
Fena přenašečka	X ⁺ X
Nemocná fena	X ⁺ X ⁺

Tab. č. 8: Genotypy a fenotypy psů zdravých a postižených hereditární nefritidou [96].

Nemoc je způsobena bodovou mutací *COL4A5* genu v kodonu 1027 na X chromozomu. Gen *COL4A5* vytváří alpha5 (IV) řetězec kolagenu typu IV. Ten je kombinován se dvěma dalšími typy alfa (IV) řetězci, pro vytvoření kompletní molekuly kolagenu. Ten spojí molekuly k sobě, čímž vytvoří komplex proteinové sítě. Tyto sítě tvoří velkou část bazálních membrán. Nejdůležitější role kolagenu IV je v membránách ledvin, uchu a oku [46].

Oficiální název genu *COL4A5* je kolagen typu IV alfa 5. Při sekvenční analýze alfa 5 (IV) byla zjištěna jedna substituce nukleotidu T za G. U postižených psů je změněný kodon glycinu (GGA) na stop kodon (TGA).

Po amplifikaci genomové DNA byla stejná abnormalita zjištěna v exonu 35 [97].

Diagnostika

Pro diagnostiku nemoci je důležité stádium chronického onemocnění. Jedním z testů je analýza moči ke kontrole bílkovin a krve. Pro získání průkazných výsledků na přítomnost proteinu v moči je nutné sbírat moč psa 24 hodin.

Další možností testování je DNA test, který zjistí, zda je gen mutantní pro tuto nemoc či nikoliv [96].

Léčba

Prozatím neexistuje žádná léčba pro hereditární nefritidu. Její příznaky lze zmírnit speciálními dietami, jako je nižší příjem bílkovin, potraviny s nízkým obsahem solí a fosforu. Dále se využívá tzv. léčba ACE inhibitory, které snižují krevní tlak a mohou prodloužit život o několik měsíců.

Ovšem ani speciální diety ani léčba ACE inhibitory nejsou kurativní (nevyléčí psa úplně, pouze zpomalí průběh nemoci) [95].

4. Závěr

V bakalářské práci jsem shrnula nejzávažnější onemocnění vázané na pohlavní chromozomy. Jelikož jsem v dostupné literatuře nenašla žádná onemocnění vázaná na Y chromozom, zaměřila jsem se na recesivní nemoci vázané na X chromozom. Z důvodu X vázaných chorob se nemoci nejčastěji projevují u samců, zatímco samice jsou ve většině případů přenašečky nebo umírají po narození.

Při diagnostice se často využívají DNA testy, které odhalí, zda je gen mutantní či nikoliv. Výhodou DNA testů je vysoká přesnost a zjištění přenašeček, u kterých nemoc nemanifestuje v plném rozsahu.

U většiny nemocí prozatím není terapie, která by nemoc odstranila, ovšem jsou používané metody, které u nemoci zpomalí průběh a oddálí její propuknutí. Do budoucna se největší naděje na vyléčení vkládají do genové terapie, která je v dnešní době ve fázi testování. Velkou výhodou je, že mutace na X chromozomu u psů je ve většině případů na stejném genu jako u té lidské, proto by se genová terapie mohla v budoucnu uplatnit i na člověku.

5. Použitá literatura a zdroje

- [1] WADDEL, J. Mutation. *Salem Press Encyclopedia of Science* [online]. 2013 [cit. 2016-04-16].
- [2] ŘEHOUT, V.; ČÍTEK, J.; SÁKOVÁ, L. *Genetika I: (úvod do studia genetiky)*. 1. vyd. České Budějovice: Jihočeská univerzita, 2000, 256 s. ISBN 80-704-0405-1.
- [3] SVOBODA, M.; SENIOR, D. F.; DOUBEK, J.; KLIMEŠ, J. *Nemoci psa a kočky, I. díl*. Brno: Česká asociace veterinárních lékařů malých zvířat, 2000. ISBN 80-902-5952-9.
- [4] REIMANN, N., S. BARNITZKE, I. NOLTE a J. BULLERDIEK. Working with canine chromosomes: current recommendations for karyotype description. *Journal of Heredity* [online]. 31-34 [cit. 2016-04-14]. DOI: 10.1093/jhered/90.1.31. ISSN 14718505. Dostupné z WWW: <<http://jhered.oupjournals.org/cgi/doi/10.1093/jhered/90.1.31>>
- [5] Meiosis. *RCN* [online]. [cit. 2016-04-14]. Dostupné z WWW: <<http://users.rcn.com/jkimball.ma.ultranet/BiologyPages/M/Meiosis.html>>
- [6] Canine Karyotype. *Breen lab @ ncsu*. [online]. [cit. 2015-08-25]. Dostupné z WWW: <<http://www.breenlab.org/karotype.html>>
- [7] Mutace. *Genetika - Biologie: Váš zdroj informací o genetice a biologii*. [online]. [cit. 2015-08-25]. Dostupné z WWW: <<http://www.genetika-biologie.cz/mutace>>
- [8] Genetika kvantitativních znaků- podstata. *Virtuální svět genetiky: genetika populací a kvantitativních znaků*. [online]. [cit. 2016-04-07]. Dostupné z WWW: <<http://user.mendelu.cz/urban/vsg3/kvantita/kvant4b.html>>
- [9] Slovníček genetických pojmů. *Burmilla*. [online]. [cit. 2016-04-07]. Dostupné z WWW: <<http://www.burmilla.eu/slovnicek-genetickyh-pojmu.html>>
- [10] DOSTÁL, J. *Genetika a šlechtění plemen psů*. České Budějovice: Dona, 2007. ISBN 978-80-7322-104-1.

- [11] X- vázaná gonozomálně dominantní dědičnost. *Genetics Home References: Your Guide to Understanding Genetic Conditions*. [online]. [cit. 2016-04-07]. Dostupné z WWW: <<https://ghr.nlm.nih.gov/handbook/illustrations/xlinkdominant>>
- [12] SOUKUPOVÁ, M.; SOUKUP, F. *Kapitoly z lékařské biologie a genetiky*. 1. vyd. Praha: Karolinum, 1998, 98 s. ISBN 80-718-4581-7.
- [13] Gametické mutace. *Pathwayz* [online]. [cit. 2015-08-29]. Dostupné z WWW: <<https://www.pathwayz.org/Tree/Plain/GAMETIC+VS.+SOMATIC+MUTATION>> U>
- [14] Somatic mutation. *Encyclopedia Britannica- school and library subscribers* [online]. [cit. 2015-08-29]. Dostupné z WWW: <<http://www.britannica.com/science/somatic-mutation>>
- [15] *Gonozomální dědičnost* [online]. [cit. 2015-08-30]. Dostupné z WWW: <<http://www.gjs.cz/vedy-o-zemi/ruda/sbi/3-sb4-gonozomalni-dedicnost.pdf>>
- [16] BENDA, V.; BABŮREK, I.; KOTRBA, P. *Základy biologie*. Vyd. 1. Praha: Vydavatelství VŠCHT, 2005, ISBN 80-708-0587-0.
- [17] GILBERT, S. F. *Developmental biology*. Sunderland: Sinauer Associates, 2000. ISBN 08-789-3243-7. Dostupné z WWW: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9967/>>
- [18] SNUSTAD, D, et al., *Genetika*. Vyd. 1. Brno: Masarykova univerzita, 2009, ISBN 978-80-210-4852-2.
- [19] NEČÁSEK, J. *Genetika*. 1. vyd. Praha: Scientia, 1993, ISBN 80-858-2704-2.
- [20] Crossing over. *Gate2biotech: vše o českých biotechnologiích na jednom místě*. [online]. [cit. 2015-11-03]. Dostupné z WWW: <<http://www.gate2biotech.cz/crossing-over-a-lidska-reprodukce/>>
- [21] GUAN, Y.; BOAVIDA, L.; MCCORMICK, S.. Gametogenesis. *Encyclopedia of Life Sciences* [online]. Chichester, UK: John Wiley, 2010 [cit. 2015-11-13]. DOI: 10.1002/9780470015902.a0002037.pub2. Dostupné z WWW: <<http://www.els.net/WileyCDA/ElsArticle/refId-a0002037.html>>

- [22] Biotech slovník. *Gate2biotech: vše o českých biotechnologiích na jednom místě* [online]. [cit. 2015-11-15]. Dostupné z WWW:
<<http://www.gate2biotech.cz/dictionary.php?word=162>>
- [23] Gen. *Gate2biotech: vše o českých biotechnologiích na jednom místě* [online]. [cit. 2015-11-16]. Dostupné z WWW:
<<http://www.gate2biotech.cz/dictionary.php?word=114>>
- [24] Monogenní a polygenní dědičnost. *BIOMACH, výpisky z biologie* [online]. [cit. 2015-11-23]. Dostupné z WWW: <<http://www.biomach.cz/genetika/monogenni-polygenni-dedicnost>>
- [25] Regulatory gene. *Genetics Home reference: Your Guide to Understanding Genetic Conditions* [online]. [cit. 2015-11-23]. Dostupné z WWW:
<<http://ghr.nlm.nih.gov/glossary=regulatorygene>>
- [26] Structural gene. *Genetics Home reference: Your Guide to Understanding Genetic Conditions* [online]. [cit. 2015-11-23]. Dostupné z WWW:
<<http://ghr.nlm.nih.gov/glossary=structuralgene>>
- [27] Geny a znaky. *Genetika: Váš zdroj informací o genetice* [online]. [cit. 2015-11-23]. Dostupné z WWW: <<http://genetika.wz.cz/gen.htm>>
- [28] Autosomal inheritance. *The free dictionary* [online]. [cit. 2016-04-14]. Dostupné z WWW: <<http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/autosomal+inheritance>>
- [29] Sex- linked recessive. *MedlinePlus: Trusted Health Information for You* [online]. [cit. 2015-11-30]. Dostupné z WWW:
<<https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/002051.htm>>
- [30] Sex- linked dominant. *MedlinePlus: Trusted Health Information for You* [online]. [cit. 2015-11-30]. Dostupné z WWW:
<<https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/002050.htm>>
- [31] SVOBODA, M.; SENIOR, D. F.; DOUBEK, J.; KLIMEŠ, J. *Nemoci psa a kočky, II. díl*. Brno: Česká asociace veterinárních lékařů malých zvířat, 2001, ISBN: 80-902595-3-7.

- [32] OHNO, S. *Sex Chromosomes and Sex-linked Genes*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1966. ISBN 978-366-2351-130.
- [33] WEISS, P. *Sexuologie*. Vyd. 1. Praha: Grada, 2010, ISBN 978-80-247-2492-8.
- [34] PASTUCHA, D. *Tělovýchovné lékařství: vybrané kapitoly*. 1. vyd. Praha: Grada, 2014, ISBN 978-80-247-4837-5.
- [35] Pohlaví savců. *GENOMIA: genetics laboratory* [online]. [cit. 2015-12-04]. Dostupné z WWW: <<http://www.genomia.cz/cz/sex-mammals>>
- [36] MUNTAU, A. *Pediatric*. 1. české vyd. Praha: Grada, 2009, ISBN 978-80-247-2525-3.
- [37] EINSIEDEL, E.; TIMMERMANS, F. *Crossing over: genomics in the public arena*. Calgary, Alberta, Canada: University of Calgary Press, 2005, ISBN 15-523-8191-9.
- [38] Hemophilia A. *Cornell University: Collage of Veterinary Medicine* [online]. [cit. 2016-01-08]. Dostupné z WWW: <<https://ahdc.vet.cornell.edu/sects/coag/clinical/Hemopha.cfm>>
- [39] PENKA, M.; BULIKOVÁ, A. *Neonkologická hematologie*. 2. Praha: Grada, 2009, ISBN 978-80-247-2299-3.
- [40] Koagulopatie. *Velký lékařský slovník* [online]. [cit. 2016-01-08]. Dostupné z WWW: <<http://lekarske.slovníky.cz/lexikon-pojem/koagulopatie-1>>
- [41] What is Hemophilia. *NIH: National Heart, Lung and Blood Institute* [online]. [cit. 2016-01-08]. Dostupné z WWW: <<http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/hemophilia>>
- [42] NICHOLS, T. C.; RAYMER, R. A.; G. FRANCK, H. W.; et al. Prevention of spontaneous bleeding in dogs with haemophilia A and haemophilia B. *Haemophilia* [online]. 2010, 19-23 [cit. 2016-01-22]. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2010.02255.x. ISSN 13518216. Dostupné z WWW: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3101869/>>

- [43] DOUBEK, J. *Veterinární hematologie*. Brno: Noviko, 2003, ISBN 80-865-4202-5.
- [44] CAMERON, C.; NOTLEY, C.; HOYLE, S.; MCGLYNN, L.; HOUGH, C.; KAMISUE, S.; GILES, A.; LILLICRAP, D. The Canine Factor VIII cDNA and 5' Flanking Sequence. *Thrombosis and Haemostasis* [online]. (79/2 (Feb) pp.244-455), 317-322 [cit. 2016-01-26]. ISSN 0340-6245. Dostupné z WWW: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9493583>>
- [45] Hemofilie A. *LABOGEN: Genetická vyšetření, Česká pobočka mezinárodní veterinární laboratoře Laboklin* [online]. [cit. 2016-01-26]. Dostupné z WWW: <http://www.labogen.cz/index.php?page=pages/html/cz/geneticdiseases/dog/pes_hemofilie_a.html>
- [46] COL4A5. *Genetics Home Reference: Your Guide to Understanding Genetics Conditions* [online]. [cit. 2016-04-06]. Dostupné z WWW: <<https://ghr.nlm.nih.gov/gene/COL4A5>>
- [47] Hemophilia A. *Vetbook: the free veterinary resource* [online]. [cit. 2016-01-26]. Dostupné z WW: <<http://www.vetbook.org/wiki/dog/images/8/8c/Hemophilia01.jpg>>
- [48] Hemophilia B. *Vetbook: the free veterinary resource* [online]. [cit. 2016-01-26]. Dostupné z WWW: <<http://www.vetbook.org/wiki/dog/images/d/d2/FactorIX01.jpg>>
- [49] LOZIER, J. N.; DUTRA, A.; PAK, E. Zhou, N.; Zheng, Z.; Nichols, T. C.; Bellinger, D. A.; Read, M.; Morgan, R. A. The Chapel Hill hemophilia A dog colony exhibits a factor VIII gene inversion. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [online]. 2002, (20), 12991-12996 [cit. 2016-01-26]. DOI: 10.1073/pnas.192219599. ISSN 0027-8424. Dostupné z WWW: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12242334>>
- [50] PENKA, M.; SLAVÍČKOVÁ, E. *Hematologie a transfuzní lékařství*. Praha: Grada, 2011, ISBN 978-80-247-3459-0.
- [51] Hemofilie. *The siba dog side* [online]. [cit. 2016-02-03]. Dostupné z WWW: <<http://www.shiba-dog.de/blutN.htm>>

- [52] Genová terapie hemofilie. *Zdravotnictví a medicína* [online]. [cit. 2016-02-03]. Dostupné z WWW: <<http://zdravi.e15.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/genova-terapie-hemofilie-473853>>
- [53] Structural gene. *Dictionary.com* [online]. [cit. 2016-02-19]. Dostupné z WWW: <<http://dictionary.reference.com/browse/structural-gene>>
- [54] HAVELKOVÁ, M.; KACHLÍK, P.; LEFNEROVÁ, K. Amesův test jako metoda detekce rizikových látek - praktické cvičení pro studenty. *Sborník z celostátní konference s mezinárodní účastí: XXXIII. Ostravské dny dětí a dorostu*. 1. vyd. 2005: Česká lékařská společnost J. E Purkyně., 2005. s. 48-51, ISBN 80-7329-107-X.
- [55] Svalové dystrofie. *Veterinářství* [online]. [cit. 2016-02-22]. Dostupné z WWW: <<http://vetweb.cz/svalove-dystrofie/>>
- [56] VALENTINE, B. A.; WINAND, N. J.; PRADHAN, D.; MOISE, N. S.; de LAHUNTA, A.; KORNEGAY, J., N.; COOPER, B. J. Canine X-linked muscular dystrophy as an animal model of Duchenne muscular dystrophy: a review, 1992. *Am J Med Genet.*, 42(3):352-6.
- [57] MALÍŘOVÁ, A. *Dědičné onemocnění krve psů* [online]. Brno, 2012 [cit. 2016-02-29]. Dostupné z WWW: <file:///C:/Users/user/Downloads/zaverecna_prace%20.pdf>
- [58] Hemophilia B. *VetGen: Veterinary Genetic Services* [online]. [cit. 2016-02-29]. Dostupné z WWW: <<https://www.vetgen.com/canine-hemophilia-b.html>>
- [59] Hemophilie B. (deficience IX koagulačního faktoru) u rhodénských ridgebacků. *LABOGEN: Genetická vyšetření* [online]. [cit. 2016-02-29]. Dostupné z WWW: <http://www.labogen.cz/index.php?page=pages/html/cz/geneticdiseases/dog/pes_hemofilie_b_u_ridgebacku.html>
- [60] FAQ's on Hemophilia B in Deutsch Drahthaar. *Cornell University: Collage of Veterinary Medicine* [online]. [cit. 2016-02-29]. Dostupné z WWW: <<https://ahdc.vet.cornell.edu/sects/coag/test/faqhemo.cfm>>
- [61] EVANS, J. P.; BRINKHOUS, K. M; BRAYER, G.D.; REISNER, H. M.; HIGH, K. A. Canine hemophilia B resulting from a point mutation with unusual

consequences. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1989;86(24):10095-10099.

[62] MAUSER, A. E.; WHITLARK, J.; WHITNEY, K. M.; Jr. LOTHROP.

A deletion mutation causes hemophilia B in Lhasa Apso dogs. *Blood Journal* [online]. 1996, (88 (9)), 3451 - 3455 [cit. 2016-02-29]. Dostupné z WWW: <<http://www.bloodjournal.org/content/88/9/3451.long?sso-checked=true>>

[63] Canine Hemophilia B. *VetNostic Laboratories* [online]. [cit. 2016-02-29].

Dostupné z WWW: <<http://www.vetnostic.com/canine-hemophilia-b.html>>

[64] Symptom sof Muscular Dystrophy in Dogs. *Vetifo: Your Trusted Resource for Veterinary Information* [online]. [cit. 2016-03-01]. Dostupné z WWW:

<<https://www.vetinfo.com/symptoms-of-muscular-dystrophy-in-dogs.html>>

[65] SHELTON, G. D.; LIU, L. A.; GUO, L. T.; Smith, G. K.; Christiansen, J. S.; Thomas, W. B.; Smith, M. O.; Kline, K. L.; March, P. A.; Flegel, T.; Engvall, E. Muscular Dystrophy in female Dogs. *Journal of Veterinary Internal*

Medicine [online]. 2001, (3), 240-244 [cit. 2016-04-16]. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2001.tb02317.x. ISSN 08916640. Dostupné z WWW:

<<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1939-1676.2001.tb02317.x>>

[66] Exon skipping pomocí transferu genu U7. *Výzkum: Exon skipping pomocí transferu genu U7* [online]. [cit. 2016-03-01]. Dostupné z WWW:

<http://www.parentproject.cz/research/U7/garcia_cz.htm>

[67] Symptom sof Muscular Dystrophy (X- Linked) in Dogs. *Petwave: keeping pets in motion* [online]. [cit. 2016-03-01]. Dostupné z WWW:

<<http://www.petwave.com/Dogs/Health/Muscular-Dystrophy-X-Linked/Symptoms.aspx>>

[68] GAIAD, T.; ARAUJO, K.; CAROMANO, F.; EDUARDO, C. Duchenne Muscular Dystrophy: Experimental models on Physical Therapy. *Muscular*

Dystrophy [online]. InTech, 2012 [cit. 2016-03-01]. DOI: 10.5772/30329. ISBN 978-953-51-0603-6. Dostupné z WWW: <<http://www.intechopen.com/books/muscular-dystrophy/duchenne-muscular-dystrophy-experimental-models-on-physical-therapy>>

- [69] Exon. *Genetics Home Reference: Your Guide to Understanding Genetic Conditions* [online]. [cit. 2016-03-09]. Dostupné z WWW: <<https://ghr.nlm.nih.gov/glossary=exon>>
- [70] SOMA, D.; DOWLING, J.; PIERSON, Ch. R. X-Linked Centronuclear Myopathy. *GeneReviews®* [online]. 2002 [cit. 2016-03-09]. ISSN 2372-0697. Dostupné z WWW: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1432/>>
- [71] Muscular Dystrophy. *EMBRACE: Pet Insurance* [online]. [cit. 2016-03-09]. Dostupné z WWW: <<http://www.embracepetinsurance.com/health/muscular-dystrophy>>
- [72] XLMTM- X- Linked Myotubular Myopathy. *VetGen: Veterinary Genetic Services* [online]. [cit. 2016-03-11]. Dostupné z WWW: <<https://www.vetgen.com/canine-mtm.html>>
- [73] CHILDERS, M. K.; JOUBERT, R.; POULARD, K., et al. Gene Therapy Prolongs Survival and Restores Function in Murine and Canine Models of Myotubular Myopathy. *Science Translational Medicine* [online]. 2014, (220), 220ra10-220ra10 [cit. 2016-03-11]. DOI: 10.1126/scitranslmed.3007523. ISSN 1946-6234. Dostupné z WWW: <<http://stm.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/scitranslmed.3007523>>
- [74] SHELTON, G.; RIDER, B. E.; CHILD, G.; Tzannes, S.; Guo, L. T.; Moghadaszadeh. X-linked myotubular myopathy in Rottweiler dogs is caused by a missense mutation in Exon 11 of the MTM1 gene. *Skeletal Muscle* [online]. 2015, (1) [cit. 2016-03-11]. DOI: 10.1186/s13395-014-0025-3. ISSN 2044-5040. Dostupné z WWW: <<http://skeletalmusclejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13395-014-0025-3>>
- [75] Myotubular myopathy 1. *Paw Print: Genetics* [online]. [cit. 2016-03-12]. Dostupné z WWW: <<https://www.pawprintgenetics.com/products/tests/details/33/>>
- [76] BEGGS, A. H.; BOHM, J.; SNEAD, E.; et al. MTM1 mutation associated with X-linked myotubular myopathy in Labrador Retrievers. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [online]. 2010, (33), 14697-14702 [cit. 2016-03-12]. DOI: 10.1073/pnas.1003677107. ISSN 0027-8424. Dostupné z:

https://www.researchgate.net/profile/Jocelyn_Laporte/publication/45494096_MTM1_mutation_associated_with_X-linked_myotubular_myopathy_in_Labrador_Retrievers/links/00b7d5181122329ddb00000.pdf

[77] MUMENTHALER, M.; BASSETTI, C. L.; DAETWYLER, Ch. J. *Neurologická diferenciální diagnostika*. 1. české vyd. Praha: Grada, 2008. ISBN 978-80-247-2298-6.

[78] GODDARD, M. A.; BURLINGAME, E.; BEGGS, A. H.; BUJ-BELLO, A.; CHILDERS, M. K.; MARSH, A. P.; KELLY, V. E.. Gait characteristics in a canine model of X-linked myotubular myopathy. *Neurological sciences* [online]. 2014, (346), 221–226 [cit. 2016-03-25]. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2014.08.032>. Dostupné z WWW: <[http://www.jns-journal.com/article/S0022-510X\(14\)00564-4/fulltext](http://www.jns-journal.com/article/S0022-510X(14)00564-4/fulltext)>

[79] KRAUS, J.; VAJSAR, J.; ZÁMEČNÍK, J. Kogenitální myopatie: Congenital myopathies. *NEUROLOGIE PRO PRAXI* [online]. 2012, (13(4)), 188-194 [cit. 2016-03-24]. Dostupné z WWW: <http://www.neurologiepropraxi.cz/artkey/neu-201204-0004_Kongenitalni_myopatie.php>

[80] CHILDERS, M. K.; JOUBERT, R.; POULARD, K.; et al. Gene Therapy Prolongs Survival and Restores Function in Murine and Canine Models of Myotubular Myopathy. *Science Translational Medicine* [online]. 2014, (220), [cit. 2016-03-24]. DOI: 10.1126/scitranslmed.3007523. ISSN 1946-6234. Dostupné z WWW: <<http://stm.sciencemag.org/content/6/220/220ra10>>

[81] Allele. *Genetics Home References: Your Guide to Understanding Genetic Conditions* [online]. [cit. 2016-03-25]. Dostupné z WWW: <<https://ghr.nlm.nih.gov/glossary=allele>>

[82] Mutation segregation and rapid carrier detection of X-linked muscular dystrophy in dogs. *PubMed: US National Library of Medicine National Institutes of Health* [online]. [cit. 2016-03-25]. Dostupné z WWW: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8723876>>

- [83] Progressive Retinal Atrophy. *Dogs: expert information for all types of pets* [online]. [cit. 2016-03-27]. Dostupné z WWW: <<http://www.peteducation.com/article.cfm?c=2+2092&aid=343>>
- [84] Progresivní retinální atrofie. *Moravskoslezský dobrman klub* [online]. [cit. 2012-03-10]. Dostupné z WWW: <<http://dobermann.cz.eu/?page=progresivni-retinalni-atrofie>>
- [85] XL-PRA. *Siberian Husky Klub: Czech Republic* [online]. [cit. 2016-03-30]. Dostupné z WWW: <http://www.siberianhuskyklub.com/XL_PRA.php>
- [86] ZEISS, C. J.; RAY, K.; ACLAND, G. M.; AGUIRRE, G. D. Mapping of X-linked progressive retinal atrophy (XLPR), the canine homolog of retinitis pigmentosa 3 (RP3). *Human Molecular Genetics* [online]. (4), 531-537 [cit. 2016-03-30]. DOI: 10.1093/hmg/9.4.531. ISSN 14602083. Dostupné z WWW: <<http://hmg.oxfordjournals.org/content/9/4/531>>
- [87] PRA. *BOBTOWN: pet clinic* [online]. [cit. 2016-03-31]. Dostupné z WWW: <<http://www.bobtownpetclinic.com/news/2015/7/24/case-of-the-week>>
- [88] XL- PRA. *GENOMIA: genetic laboratory* [online]. [cit. 2016-03-31]. Dostupné z WWW: <<http://www.genomia.cz/cz/test/xlpra>>
- [89] Canine Study Puts Gene Therapy for X-linked Retinitis Pigmentosa in Sight. *NIH: National Eye Institute* [online]. [cit. 2016-04-02]. Dostupné z WWW: <<https://nei.nih.gov/news/scienceadvances/advances/canine>>
- [90] X-Linked Severe Combined Immunodeficiency (X-SCID). *Laboklin: Laboratory for clinical diagnostics* [online]. [cit. 2016-04-02]. Dostupné z WWW: <<http://www.laboklin.co.uk/laboklin/showGeneticTest.jsp?testID=8063>>
- [91] FELSBURG, P. J.; HARTNETT, B. J.; HENTHORN, P. S.; MORRE, P. F.; KRAKOWKA, S.; OCHS, H. D. *Canine X-linked severe combined immunodeficiency*. [online]., 2-4 [cit. 2016-04-02]. Dostupné z WWW: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10507300>>
- [92] X-linked severe combined immunodeficiency. *Genetics Home Reference: Your Guide to Understanding Genetics Conditions* [online]. [cit. 2016-04-04]. Dostupné z

WWW: <<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/x-linked-severe-combined-immunodeficiency>>

[93] HENTHORN, P. S. *X Linked Severe Combined Immunodeficiency in Dog and Man* [online]. University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, United States, , - [cit. 2016-04-04]. Dostupné z WWW: <<http://grantome.com/grant/NIH/R01-AI033177-03>>

[94] Muscular Dystrophy (Genetic Degenerative Muscle Disorder). *Petwave: keeping pets in motion* [online]. [cit. 2016-04-04]. Dostupné z WWW: <<http://www.petwave.com/Dogs/Health/Muscular-Dystrophy-X-Linked.aspx>>

[95] Hereditary Nephritis (Hereditary Samoyed Glomerulopathy or X-Linked Nephritis). *SCARF* [online]. [cit. 2016-04-05]. Dostupné z WWW: <<http://www.samoyedhealthfoundation.org/diseases/hereditary-nephritis>>

[96] Hereditary nephritis (Samoyed type). *Paw Print Genetics: Hereditary nephritis (Samoyed type)* [online]. [cit. 2016-04-05]. Dostupné z WWW: <<https://www.pawprintgenetics.com/products/tests/details/76/>>

[97] ZHENG, K; THORNER, P. S.; MARRANO, P.; BAUMAL, R.; MCLNNES, R. R. Canine X chromosome-linked hereditary nephritis: a genetic model for human X-linked hereditary nephritis resulting from a single base mutation in the gene encoding the alpha 5 chain of collagen type IV., 1994, Proc Natl Acad Sci U S A, 91(9): 3989–3993