

Animal welfare, etológia és tartástechnológia



Animal welfare, ethology and housing systems

Volume 7

Issue 4

Különszám

Gödöllő
2011



LOVAK ÚJABB ÉS AKTUÁLIS GENETIKAI BETEGSÉGEI

Zöldág László

SZIE, Állatorvos-tudományi Kar, Állattenyésztési, Takarmányozási és Laborállat-tudományi Intézet,
Állattenyésztési és Genetikai Osztály
1078 István u. 2, 1400 Budapest Pf 2
Zoldag.Laszlo@aotk.szie.hu

Összefoglalás

A Ló Genom Projekt 1995-ben indult, amikor húsz ország 70 kutatója együttműködésében elkezdődött a ló örökítő anyaga bázissorrendjének a feltárása. 2007 januárjában a bázissorrend és a térképezés elkészült. Egyidejűleg több genetikai betegség és számos tulajdonság genomiális helyét is meghatározták, és azokra molekuláris genetikai (DNS) tesztekkel dolgoztak ki. A lógenom megismerésének fő célja a világ lóállománya jólétének és egészségi állapotának a javítása volt. A lógenom bázissorrendjének ismeretében a kutatók ma már kisebb költséggel, rövidebb idő alatt és kevesebb mintaszám alapján képesek génteszteket kidolgozni, ami a lógenetikában új korszak kezdetét jelenti. A lógenom teljes bázissorrendjének ismerete olyan alapvető információt nyújt a kutatók számára, amely segítségével a jövőben specifikus kutatási feladatokat valósíthatnak meg. Jelen irodalmi áttekintés célja a géntérképezés alapján megismert újabb és aktuális genetikai lóbetegségek ismertetése. Ezek a genetikai bántalmak a hiperkalémiás periodikus paralízis (HYPP), a letális fehércsikó szindróma (LWOF), a súlyos kombinált immunelégtelenség (SCID), a szürke lovak melanomatosisa, a lovak örökletes regionális bőrgyengesége (HERDA, hyperelastosis cutis, HC), a visszatérő megterheléssel kapcsolatos rhabdomyolysis (RER), a 2. típusú poliszaharid tárolási myopathia (PSSM), és a glikogénlánc rendező enzim elégtelensége (GBED). A szerző a fenti genetikai betegségek molekuláris oktatát, klinikai tüneteit, terápiás és megelőzési lehetőségeit ismerteti.



Current and relevant genetic diseases of horses

Abstract

The Horse Genome Project was started in 1995 in cooperation of 70 scientists from 20 countries for revealing the base sequence of equine genome. In January 2007 the work of sequencing and mapping the horse genome was completed. At the same time the location of several inherited diseases as well as simple genetic traits in horses were discovered, and molecular genetic tests were developed. The main goal of revealing the horse genome was to improve the health and welfare of the world horse populations. Based on horse genome sequence, researchers are now able to develop genetic tests with decreased costs, time and samples needed, and a new area in equine genetics has been opened. The whole genome sequence provides researchers with the basic information and enables them to focus on specific research projects in the future. This review intends to give a summary of current and relevant genetic diseases of horses revealed by gene mapping, like: hyperkalemic periodic paralysis (HYPP), lethal white overo foal syndrome (LWOS), severe combined immunodeficiency (SCID), melanomatosis of grey horses, hereditary equine regional dermal asthenia (HERDA, hyperelastosis cutis, HC), recurrent exertional rhabdomyolysis (RER), polysaccharide storage myopathy type 2 (PSSM), and glycogen branching enzyme deficiency (GBED). The author details the molecular reasons, clinical signs, and therapy and prevention possibilities of these genetic diseases.

Bevezetés

Az 1995-ben, széleskörű nemzetközi (20 ország 70 kutatója) összefogásával induló lógenom kutatás fő célja a lovak egészségének és jólétének javítása volt. A közös kutatási program folyamán számos olyan örökletes lóbetegség és más egyszerű tulajdonság genetikai alapjait tárták fel, amelyek ismeretében azokra molekuláris alapú géntesztek fejleszthetők ki. A teljes lógenom bázissorrendje és térképezése 2007 januárjában készült el (1). A kutatók ma már ennek birtokában viszonylag kis költséggel, rövidebb idő alatt és kisebb mintaszámmal képesek gyakorlatban is alkalmazható géntesztek kidolgozására. Ezzel a lépéssel a lógenetika területén új korszak vette kezdetét. Napjainkban, a genomszekvencia ismeretében, számos génműködést tárnak fel és határozzák meg a fontosabb lóbetegségek teljes molekuláris alapjait.

Lovaknál az alábbi betegségeknél ismert, vagy feltételezhető a genetikai-örökletes háttér:



Gyomor-bélrendszeri és légzőszervi betegségek:

Állkapocs rövidülés (brachygnathia inferior).

Belek veleszületett fejlődési rendellenességei: atresia coli, atresia recti, atresia ani.

Elhullással járó fehér csikó szindróma (lethal white overo syndrome).

Hörgősség.

Szájpadlás-hasadék (palatoschisis).

Szív és keringési betegségek:

Erek szakadékonysága (orr-vérzősség).

Szívkamra sövény rendellenességei (póniknál).

Vércsoport-összeférhetetlenség okozta újszülöttkori vörösvértest-oldódás, vérszegénység és sárgaság (A, Q vércsoportoknál).

Vérzékenység (VIII-as véralvadási faktor hiánya, hemophilia A).

A fej (agy, koponya), a szem és a gerincoszlop betegségei:

Agyi károsodás (cerebellaris abiotrophia, Purkinje sejtes elfajulás).

Fiatalkori epilepszia szindróma (arab csikók betegsége, rendszerint kinövik).

Imbolygó, bizonytalan járás (wobbler-szindróma, nyaki csigolyák rendellenessége).

Szembetegségek: szivárványhártya hiánya, lencsehomály, farkasvakság.

Vízfejűség (hydrocephalus).

Izomzat, inak és szalagok betegségei:

Glikogén tárolási betegség (glycogen branching enzyme deficiency, GBED).

Hiperkalémiás periódikus paralysis (magas vérkálímszinttel járó izomgörcsök, HYPP).

Inak és szalagok betegségei: ín-rövidülés és merevség, térdkalácsficam, köldöksérvesség.

Malignus hipertermia (MH, rosszindulatú lázas állapot, stressz-érzékenység).

Poliszacharid (glikogén) tárolási miopátia (polysaccharide storage myopathy, PSSM).

Rhabdomyolysis (recurrent exertional rhabdomyolysis, RER): AD, visszatérő, gyakorlással összefüggő izomkötöttség és merevség angol telivéreknél).

A csontváz rendellenességei:

Bakpata.

Exostosis multiplex (csontkinövések, főleg csöves csontokon).

Osteochondritis (-osis) dissecans (OCD, poligénes multifaktoriális oktanú sántaság).



Törpenövés: arányos (fajtajelleg) és aránytalan (kondrodiszplázia, rendellenes).

A pigment szintézis rendellenességei:

Albinizmus (valódi, teljes pigmenthiány).

Letális színhígulásos szindróma arab csikóknál (lavender foal syndrome, LFS, coat colour dilution lethal, CCDL).

Melanomatózis (homozigóta, idősebb szürke lovak pigmentsejtes daganatai).

Vitiligo (a pigmentképződés genetikailag programozott elmaradása arab lovaknál).

Waardenburg-Klein szindróma (pigmenthiányos bőr és szőrzet, kék szemek, süketség).

A kültakaró rendellenességei:

Bórgyengeség (kötőszöveti betegség, hereditary equine regional dermal asthenia, HERDA, hyperelastosis cutis, dermatosparaxis, Ehlers-Danlos Syndrome, EDS).

Részleges bőrhoány (epidermolysis bullosa junctionalis, epitheliogenesis imperfecta, belga hidegvérűeknél).

Szőrhoányos csikóelhullás (teljes kopaszság ahal teke lovaknál).

Immunrendszeri betegségek:

Súlyos kombinált immunelgtelenség (severe combined immunodeficiency, SCID, arab lovaknál).

Ivarszervi rendellenességek:

Interszexualitás (hermafroditizmus, álhermafroditizmus, ivari kromoszómák rendellenességei, SRY-gén vagy androgén receptorok hiánya).

Rejtettheréjűség (cryptorchismus).

A továbbiakban a fentiek közül, a lógenomikai eredmények alapján, néhány aktuális és releváns genetikai betegség bemutatására kerül sor.

Hiperkalémiás periódikus paralízis (hyperkalemic periodic paralysis, HYPP, 6, 7, 13)

Oktan: Az autoszomálisan és dominánsan öröklődő rendellenesség a quarter lófajtában keletkezett spontán mutáció eredménye. A betegséget a nátrium-csatorna gén alfa-alegységében egy olyan mis-sense pontmutáció (C→G báziscsere) okozza, amely a nátriumcsatorna transzmembrán doménjében, a géntermékben, fenilalanin → leucin aminosavcserét von maga után. A Na-csatorna működészavara nátriumfolyást eredményez az izomrostok belseje felé és spontán izom-összehúzódásokat vált ki,



egyidejűleg az izomsejtekből káliumkifolyás is jelentkezik, ami megemeli a vérplazma kálium szintjét. A HYPP mutáció csak egy megváltozott, de még működőképes Na-csatorna funkciót eredményezett. A genetikai defektus, csak az *Impressive* nevű, kiváló tulajdonságokkal és igen kivételes izmoltsággal rendelkező amerikai quarter tenyészmén nagyszámú utódainak tenyészcsonalaiban (quarter, paint, appaloosa fajtákban) állapították meg.

Klinikai tünetek: A klasszikus HYPP tünetek az izomremegés és a testszerte jelentkező izomrángások, de azok széles skálán, a tünetmentességtől, az enyhe tüneteken át, a súlyos tünetekig változnak. A HYPP legjellemzőbben sporadikus rohamokban, spontán izomrángásokban, remegésben, gyengeségben, bénulásos tünetekben, esetleg kollapszusban mutatkozik meg. Ritkábban, szívelégtelenség és a légzőizmok bénulása miatt, hirtelen szívhalál állhat be. A homozigóták általában súlyosabb tüneteket mutatnak, mint a heterozigóták.

Gyógykezelés és megelőzés: A HYPP tünetei megfelelő diétás takarmányozással (káliumszegény, többször kisebb adagokban nyújtott rétiszéna és gabonamagvak adásával), rendszeres mozgattal és gyógyszeres kezeléssel (görcsoldással, kalciumglükonát infúzióval) enyhíthetők vagy megszüntethetők, a betegség maga viszont gyógykezelhetetlen. Igen fontos a beteg lovaknak nyalósót és kellő mennyiségű ivóvizet is nyújtani.

Molekuláris diagnózis: A pontos diagnózishoz a vérmintából vagy hámsejteket tartalmazó szőrmintából végzett PCR alapú DNS teszt elvégzése nélkülözhetetlen. DNS vizsgálattal a homozigóták és a heterozigóták egyértelműen elkülöníthetők.

Letális fehér csikó szindróma (lethal white overo syndrome, LWOS, aganglionosis, megacolon, vagy *Hirschsprung-betegség*, 7)

Oktan: A teljesen fehér csikó elhullásával járó kórkép autoszomális recesszív öröklődésű, amelyet az endotelin-B receptorgénben keletkezett TC→AG cserével járó mutáció okoz. Ez a gén szabályozza a velőcső eredetű pigmentsejtek és bélganglionsejtek szaporodását, vándorlását és differenciálódását. A betegség a homozigótákban minden esetben letális, és csak az overo típusú fehértarka lovakat érinti, ahol a recesszív mutáció a szemidomináns öröklődésű overo fehértarkaság génjével kapcsolódik.

A frame overo fehértarkaság gyakori és igen kedvelt szín a paint fajtájú lovaknál, de a szín más fajtákban is ismeretes. A kapcsolódó letális rendellenességet (vastagbél ganglionhiányt) miniatűr, angol telivér és quarter lovaknál is megállapították.



Klinikai tünetek: A teljesen fehér színű, kék szemű, overo homozigóta csikók fejletlen és ganglionhiányos remese bélszakasszal születnek, elhullásukat a megszületésük után, változó idő (órák, napok) elteltével, súlyos fokú kólika (a remese kitágulása, működészavara, felfúvódás és bélsárpangás) okozza.

Gyógykezelés és megelőzés: A bántalom eredményes gyógykezelése nem ismeretes, a sebészi próbálkozások és kísérletek mind a mai napig sikertelennek bizonyultak.

Két heterozigóta (hordozó) overo tarka ló (O/n) párosítása, a mendeli valószínűségi szabályok értelmében, 50%-ban heterozigóta overo fehértarka (O/n), 25%-ban homozigóta letális fehér (O/O), és 25%-ban nem overo tarka (más színű, n/n) csikót eredményez. A letális fehér csikó megszületése csak két hordozó egyed párosításának a mellőzésével előzhető meg.

Molekuláris diagnózis: A lovak overo fehértarkasága szabad szemmel is jól felismerhető és nagyon jellegzetes mintázatú, mégis a tobiano és a sabino fehértarkával kombinálódva, a kettős heterozigóták külleme jelentős mértékben megváltozhat, és változatos expressziós eltéréseket is mutathatnak, ezért a fehértarka lovak vizuális és fenotípusos beazonosítása sokszor bizonytalan. A fehértarka lovak (paint és más overo tarkák) pontos genotípus meghatározásához a DNS-teszt elvégzése elengedhetetlen.

Súlyos kombinált immunelégtelenség (severe combined immunodeficiency, SCID, 1, 7, 12, 19)

Oktan: Az arab lovak autoszomális és recesszív öröklődésű, letalitással járó megbetegedését a 9. autoszómán elhelyezkedő frameshift mutáció, a DNS-protein-kináz (DNA-PK) katalitikus alegységében bekövetkező deléció (DNS letörés) okozza. A génmutáció következtében a protein-kináz enzim megrövidül, és működésképtelenné válik. A védekező rendszer kulcsfontosságú génműködése az immunglobulinok képződéséért felelős.

Klinikai tünetek: Az általános immunelégtelenségi kórkép leggyakrabban tisztavérű arab csikóknál fordul elő, amelyek már a megszületésükkor súlyos mértékben legyengült immunrendszerrel rendelkeznek. A csikók a főcstejjel kapott passzív védelem megszűntével, fakultatív kórokozók okozta fertőződés, többnyire tüdőgyulladás következtében, rendszerint még öt hónapos koruk elérése előtt elpusztulnak. Az első klinikai tünetek (láz, szapora szív működés, magas légzésszám, bágyadság) a két napos életkortól a hathetes életkorig eltelt időszakban mutatkoznak meg.

Gyógykezelés és megelőzés: A SCID-ben beteg csikók gyógykezelhetetlenek, és a genetikai bántalom mindig végzetes kimenetelű. A betegség nem korlátozódik csak tisztavérű arab lovakra. Mivel a telivér arab fajtaikat más lófajták nemesítésére is felhasználták, arab vérhányadot tartalmazó más lófajtákban is kimutathatók hordozó egyedek. A recesszív öröklődés miatt a hordozó egyedek nem feltétlenül veszítik el tenyésztéküket, SCID-től mentes egyedekkel párosíthatók, s egyéb kívánatos tulajdonságaikat átvihetik utódaikra ezáltal a tenyésztet hasznára is válhatnak. Az ilyen párosításból mindenkor egészséges, de 50%-os valószínűséggel hordozó csikók is szülehetnek. A genotípus ismeretében ügyelni kell arra, hogy két hordozó párosítására sohasem kerülhessen.

Molekuláris diagnózis: A SCID DNS teszt 1997 óta érhető el és lehetővé teszi a genotípusos (mentességi, hordozó és homozigóta beteg státusz) megállapítását (Michigan, USA, VetGen laboratórium).

Szürke lovak melanomatosisa (2, 5, 8, 9, 11)

Oktan: A melanomatosis gyakorlatilag csak idősödő szürke lovaknál fordul elő, genetikai alapjai a szürke szín öröklődéséhez kapcsolódnak. Régóta ismeretes, hogy az autoszomális domináns öröklést mutató szőrzetőszülés melanómák képződésével társul. A melanomatosis az idősödő, 15 év fölötti szürke lovak kb. 80%-át érinti, és emellett a melanómák megjelenése a szürke homozigótákban (G/G) gyakoribb, mint a heterozigótákban (G/g).

Magát a szürke fenotípust a 25-ös autoszómán elhelyezkedő syntaxin-17-es (STX17) gén 6-os intronjában létrejött nagyméretű (4600 bázispáros) szakasz-megkétszereződés okozza, amely befolyásolja, főleg erősíti a szomszédságában lévő más gének működését és kifejeződését. Az STX17-es gén és a szomszédos NR4A3-as gén (nuclear receptor subfamily 4, group A, member 3) a melanomás lovakban túlzott mértékű kifejeződést mutat, jelezvén, hogy a melanocortin-1-es receptor aktivitásának a megnövekedése a szürke lovakban elősegíti a melanómák képződését.

A homozigóta szürke lovaknál az őszülés folyamata felgyorsul, erőteljesebb a kültakaró depigmentálódása (vitiligók), és a melanómák is gyakoribbak.

Klinikai tünetek: A legtöbb daganatos növedék inkább csak a kültakaróban jelenik meg, főleg a külső nemi szerveken, a faroktő alatti részen, a végbél és a gát tájékán, a fejen, és ritkábban más területeken, de a belső szervekben is, így a nyirokcsomókban és a nyálmirigyekben is szóródhatnak. Melanómák a szemek és a száj környékén, a paralumbáris területeken, a nyak izomzatában, az emlőmirigyben és a végtagokon is találhatóak. Bár a szürke lovak melanómáit általában jóindulatúnak tartják, azok



rosszindulatú hajlammal is rendelkeznek, szokatlanul nagyméretűvé is válhatnak, és szétszóródva, számtalan áttétet is képezhetnek.

A szürke szín számos lófajtában előfordul, de különösen azokban, amelyek az arab lovak leszármazottainak tekinthetők, ilyenek a spanyol vérű lovak (az andalúziai, a lipicai), a percheron, a welsh póni, az angol telivér és a quarter ló. Melanómák nem őszülő lovakon is megjelenhetnek, ezek azonban gyakran rosszindulatúak és korai áttéteket képző daganatoknak bizonyulnak.

Gyógykezelés és megelőzés: A melanomatosis gyógykezelve napjainkban még igen ellentmondásos, és magába foglalja, a sebészi, a vakcinációs és a gyógyszeres beavatkozások lehetőségeit egyaránt. Szürke lovakban a melanómák képződése nem előzhető meg.

Molekuláris diagnózis: A diagnózis külső megjelenés és a szövettani vizsgálat alapján a gyakorlatban is lehetséges. A lovak domináns szürke színe ma már DNS- tesztel vizsgálható. Mivel a homozigóta szürkék nagyobb valószínűséggel lesznek melanómások, mint a heterozigóták, így a szürke genotípus ismeretében a tenyésztő maga döntheti el, hogy továbbtenyésztje-e lovát.

Lovak örökletes regionális bőrgyengesége (hereditary equine regional dermal asthenia, HERDA; hyperelastosis cutis, HC, 10, 14)

Oktan: A bőrgyengeséggel járó kötőszöveti betegség lovakban autoszomális recesszív jelleggel öröklődik és egy olyan génmutáció (egyik enzimmutáció) okozza, amely a prokollagén → kollagén szintézisében vesz részt. Lovakban a HERDA kialakulásáért a galaktozil-transzferáz mutációját teszik felelőssé. A mutáció eredetét a *Poco Bueno quarter* tenyészménre vezetik vissza, amely 405 regisztrált csikót nemzett. A bántalom valamennyi quarter lótípusban és quarter vérű más lófajtában (paint és appaloosa) előfordul.

Klinikai tünetek: A HERDA lényegében a bőr tapadási zavara, amely a bőr rétegeit összetartó rendellenes kötőszövet szintetizálódása miatt alakul ki. Az enzim hiányában a bőr elvékonyodik, gyenge, nyúlékony és szakadékony lesz, emiatt igen könnyen sérül. A bőrön keletkezett sebek rosszul gyógyulnak, háts lovakban, főleg a nyeregtájékon nagy, fertőződésre hajlamos feltöréses sebek keletkeznek, amelyek a kötőszöveti rostok gyengesége miatt nem is varrhatók. A sebek másodlagos gyógyulása után szabálytalan formájú, nagy hegesedések maradnak vissza.



A bántalom a megszületéskor még nem látszik, a beteg csikók általában kétéves korukig, a tréning elkezdéséig, semmiféle klinikai tünetet nem mutatnak. A bőrprobléma, főleg nyeregtájéki sérülések formájában, a csikók nyereg alá törésével válik nyilvánvalóvá.

Gyógykezelés és megelőzés: A lovak HERDA bőrbetegsége nem gyógykezelhető, a legtöbb homozigóta csikót legkésőbb négyéves koráig elaltatják.

A tenyésztésben figyelembe veendő, hogy egészséges és hordozó ló párosításakor bőrbeteg csikó sohasem születhet, viszont a megszületett csikók 50%-a hordozó lesz. Heterozigóták párosítását pedig célszerű elkerülni.

Molekuláris diagnózis: A HERDA diagnózisa DNS-teszt ((University of California, Davis, szabadalom) elvégzésével tehető egyértelművé, mivel vannak más olyan bőrbetegségek is (pl. nyeregfeltörés, sérülés, gyulladás), amelyek emlékeztetnek a HERDA-ra.

Mozgatással (megterheléssel) kapcsolatos, visszatérő rhabdomyolysis (recurrent exertional rhabdomyolysis, RER, 3, 4, 16, 18)

Oktan: A lovak rhabdomyolysisének (RER) pontos molekuláris oka nem ismeretes, a megfigyelések alapján autoszomális domináns öröklődésű. A RER kórkép a verseny- és sportlovak izomkötöttségének egyik jól ismert oka. Kialakulásában, az örökletes hajlam mellett, más tényezők is, mint pl. a stressz, a vérmérséklet, az izgatottság, a nem (kancáknál gyakoribb), a táplálás (fokozott keményítő bevitel) és a mozgás (tréning) is fontos szerepet játszanak.

Klinikai tünetek: A rhabdomyolysis a lovak izommerevségének legismertebb oka, és egyúttal az angol telivér versenylovak legfontosabb izombántalma is. Mozgás közben megáll, verejtékezik, légzésszáma hirtelen megugrik, majd fájdalmas izom-összehúzódások és merevgörcs következtében lemerevedik, az izommerevség főleg a far és a hát izomzatára terjed ki.

Gyógykezelés és megelőzés: Nyugtatók, izomgörcsoldók, izotóniás Na-klorid oldatos infúzió adása mellett nagyon jó hatású a néhány napos boxpihenő, a jó minőségű rétiszéna nyújtása és a nyugodt környezetben, rövid időszakokra szorítókozó kifutóban végzett mozgás.

A verseny előtti RER-es események, korrekt gyakorlással (napi rutinjellegű mozgás és tréning), diétás takarmányozással és a környezeti tényezők kiigazításával általában megelőzhetők. A takarmányozásnál az

energetikailag kiegyensúlyozott diétás táplálásra (emészthető energia: keményítő 20% alatt, zsír 15%), a hiánytalan vitamin és ásványanyag-ellátásra kell ügyelni.

Molekuláris diagnózis: Még nem mutatták ki a bántalom molekuláris okát, és nem dolgoztak ki gyakorlatban alkalmazható DNS tesztet sem. A betegség megbízható diagnosztizálásra többen az izombiopsziás kórszövettani vizsgálat elvégzését ajánlják, amellyel az izomkötöttségi szindrómát okozó más izombetegségek, így a PSSM és a GBED is kizárhatók.

Poliszaharid tárolási miopátia (polysaccharide storage myopathy, PSSM, 7, 15)

Oktan: PSSM-ben beteg lovakban, a glikogénképződés és a tárolás zavara miatt, a vázizomzatban fölösleges mennyiségben és egyenlőtlen eloszlásban, glikogén halmozódik föl. A glikogéntárolási betegségnek két típusa ismeretes:

PSSM 1-es típus: Autoszomális domináns öröklődésű és a glikogén-szintáz (GYS1) kódoló gén pontmutációja okozza. A mutáció következtében az glikogén-szintáz géntermékben arginin → hisztidin aminosavcserére kerül sor. Emiatt a mutáns enzim aktivitása folyamatossá válik és az kevésbé érzékeny az egészséges lovakban fennálló, aktivitását szabályozó folyamatokra (inzulin, glükóz). A PSSM 1-es típusa számos európai és amerikai lófajtában előfordul.

PSSM 2-es típus: A 2-es típus az egyeshez hasonló glikogéntárolási zavarral jár, de pontos molekuláris okát nem ismerjük, annyi bizonyos, hogy nem a GYS1 gén mutációja okozza. Előfordul melegvérű sport, quarter, angol telivér és arab lovaknál, az arab és az angol telivéreknél eddig csak a 2-es típust figyelték meg.

Klinikai tünetek: A beteg lovak izomzata érzékennyé, fájdalmassá és merevvé válik, és különféle fokozatú a sántaságok tüneteit mutatják. Az 1-es típusú PSSM egy másik izombetegséggel, a lovak genetikai alapú stressz-érzékenységi szindrómájával (malignus hipertermiával) is kombinálódhat. Ilyenkor a megbetegedés súlyosabb fokú; és a sánta ló állapota a dietetikai jellegű takarmány-változtatásokra és a kíméletes mozgásra sem javul.

Gyógykezelés és megelőzés: A PSSM gyógykezelése és megelőzése a RER-éhez hasonló, és ugyanazon gyógyszeres, dietetikai és mozgatási szempontok tartandók szem előtt.

Molekuláris diagnózis: A PSSM két típusának diagnosztizálási lehetőségei eltérőek. A GYS1 mutáció kimutatására szabadalmaztatott DNS teszt áll rendelkezésre (Minnesotai Egyetem), így az érintett lovak

egyértelműen kizárhatók a tenyésztésből. A PSSM 2-es típusának diagnosztizálása, mivel egyelőre nincs hozzáférhető DNS teszt, csak izombioptátum kórszövettani vizsgálatával lehetséges. A beteg állatok izomszövetében és rostjaiban csomókba összezsapódott PAS-pozitív glikogén-szemcsék láthatók, míg az egészséges állatok izomzatában a glikogén egyenletes eloszlást és festődést mutat.

Glikogénlánc-képző enzim-elégtelenség (glycogen branching enzyme deficiency, GBED, 15, 17)

Okta: A glikogén oldalláncok rendezését és képződését végző enzim mutációja (GBED) a szövetekben, szintén a glikogén elégtelen tárolódásához és értékesüléséhez vezet. A recesszív módon öröklődő GBED mutáció a lovak 26-os autoszómáján található. Az enzimelégtelenség kialakulását a *King* nevű, 658 törzskönyvezett utóddal rendelkező quarter tenyészménig vezetik vissza, előfordulását quarter fajtájú és quarter vérhányadot is tartalmazó, más tenyészvonalakban is megállapították. Az enzim a glükóz monoszaharid glikogén óriásmolekulává történő átalakításáért felelős, amely során a cukormolekulákból glikogénlánc épül fel, hiányában, a szervezet szöveteiben elégtelen glikogéntárolódás és értékesülés alakul ki. A betegségben, főleg a glikogén energiaforrástól függően működő szövetek érintettek, így a vázizomzat, a szívizomzat és az agyszövet.

Klinikai tünetek: A homozigótákban a GBED elhullással jár, amelynek legjellemzőbb tünete a késői stádiumú vetélés, a halvaszületés, vagy a megszületett gyenge csikók hipoglikémiás görcsökkel kísért, hirtelen szívhalála.

Gyógykezelés és megelőzés: Az újszülött homozigóta csikók megmentése semmilyen gyógyszeres beavatkozással nem lehetséges. A fatális kimenetelű csikóbetegség a hordozók DNS teszten alapuló vizsgálatával és a heterozigóták párosításának mellőzésével előzhető meg.

Molekuláris diagnózis: A diagnosztikát DNS teszt segíti (University of California, Davis; Vetgen, Michigan).

Lovak genetikai betegségeinek jövőbeni kilátásai

Az ismertett öröklődő lóbetegségek napjaink lófajtáiban még előfordulnak, ezért a jövőben, elsősorban ezen a téren kell jelentős javulást elérni. A legtöbb és recesszíven öröklődő betegségnél a fő



cél a *tenyészmének teljes mentességének a biztosítása* lehetne, ami garantálhatná, hogy a lóállományokban klinikailag manifesztált eset sohasem fordulhasson elő. Ezzel a tenyésztési programmal lassan és fokozatosan csökkenthető a heterozigóta hordozó kancák állományon belüli aránya is.

A dominánsan öröklődő és ritkább genetikai betegségeknél (pl. HYPP), a klinikai estektől való mentesség csak úgy érhető el, ha sem a heterozigóta méneket, sem a heterozigóta kancákat nem tenyésztik tovább. Ez a tenyésztési program nagy nehézségekbe ütközhet azoknál a párosításoknál, amelyeknél a heterozigóták a használat szempontjából fontos más tulajdonságokkal is rendelkeznek, és azokat a jövő nemzedékeiben is szeretnénk megtartani. Az ilyen párosításokat ezért egy-egy esetben, ellenőrzött körülmények között, meg lehetne engedni, viszont az utódok közül csak azokat szabad törzskönyvezni és továbbtenyésztetni, amelyek hordozzák a kívánt küllemi vagy teljesítménybeli tulajdonságokat és ugyanakkor mentesek a dominánsan öröklődő mutációtól.

A fenti viszonylag objektív lehetőségeken túlmenően a legnagyobb jövőbeni kihívást a lótenyésztő közösségek, és szervezetek *szemléletmódjának a megváltoztatása* jelenti. Egyesek a genetikai megbetegedéseket nem tartják túl nagy jelentőségűnek, és fontosságukat alábecsülik, mások a fajtapopuláció egészségi állapotával szemben egyéni érdekeiket tartják szem előtt és a tények ismeretében is, nyugodt lelkiismerettel tenyésztik a defektusokat hordozó egyedeiket. A több évtized alatt kitenyésztett, értékes és megismételhetetlen lófajták kiváló tulajdonságainak a megőrzéséhez, *az etikai szempontokat* a lótenyésztésben is következetesen *érvényesíteni kell*. Ez olyan szaporításra vonatkozó közös felelősség, amit a lótulajdonosok, a lótenyésztők, a tenyésztő szervezetek és az állatorvosok közösségeinek együttesen kell vállalniuk és végrehajtaniuk.

IRODALOM

- Brosnahan M. M., Brooks S. A., Antczak D. F.:* Equine clinical genomics: A clinician's primer. *Equine Veterinary Journal*, 2010. 42(7). 658–670.
- Laus, F.:* Evaluation of cimetidine as a therapy for dermal melanomatosis in grey horse. *Israel Journal of Veterinary Medicine*, 2010. 65(2). 48–53.
- Macleay, J. M., Valberg, S. J. et al.:* Heritable basis for recurrent exertional rhabdomyolysis in Thoroughbred horses. *American Journal of Veterinary Research*, 1999. 60. 250–256.
- Macleay, J. M., Sorum, S. A. et al.:* Epidemiologic analysis of factors influencing exertional rhabdomyolysis in Thoroughbreds. *American Journal of Veterinary Research*, 1999. 60. 1562–1566.
- Pielberg Rosengren, G., Golovko, A. et al.:* A cis-acting regulatory mutation causes premature hair graying and susceptibility to melanoma in the horse. *Nature Genetics*, 2008. 40(8). 1004–1009.



- Robinson, N. E., Sprayberry, K. E.: Current therapy in equine medicine. Elsevier Health Sciences, 2009. Chapter 103. 461–468.
- Robinson, R.: Genetic defects in the horse. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 1989. *106*. 475–478.
- Rook, A., Burns, T.: Rook's textbook of dermatology, Vol. 1. Chapter 2. Wiley-Blackwell, 2004.
- Rowe, E. L., Sullins, K. E.: Excision as treatment of dermal melanomatosis in horses: 11 cases (1994–2000). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 2004. *225(1)*. 94–96.
- Scott, D. W., Miller, W. H.: Equine dermatology. Elsevier Health Sciences, 2003. 589–590.
- Seltenhammer, M. H., Heere-Ress, E. et al.: Comparative Histopathology of Grey-Horse-Melanoma and Human Malignant Melanoma. *Pigment Cell Research*, 2004. *17(6)*. 674–681.
- Shin, E. K., Perryman, L. E., Meek, K.: Evaluation of a test for identification of arabian horses heterozygous for the severe combined immunodeficiency trait. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1997. *211*. 1268–1270.
- Spier, S. J.: Hyperkalemic Periodic Paralysis: 14 Years Later. *AAEP Proceedings*, 2006, Vol. 52, p. 347–350.
- Tryon R. C., White S. D. et al.: Inheritance of hereditary equine regional dermal asthenia in Quarter Horses. *American Journal of Veterinary Research*, 2005. *66(3)*. 437–42.
- Valberg, S. J.: Muscular causes of exercise intolerance in horses. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 1996. *12*. 459–517.
- Valberg, S. J., Geyer, C. et al.: Familial basis for exercise rhabdomyolysis in Quarter Horse-related breeds. *American Journal of Veterinary Research*, 1996. *57*. 286–290.
- Valberg S. J., Mickelson J. R.: Glycogen Branching Enzyme Deficiency (GBED) in Horses. Glycogen Branching Enzyme Deficiency (GBED). University of Minnesota.
<http://www.cvm.umn.edu/umec/lab/gbed.html>.
- Valberg, S. J., Mickelsen, J. R. et al.: Recurrent exertional rhabdomyolysis in Quarter Horses and Thoroughbreds: one syndrome, multiple aetiologies. *Equine Veterinary Journal*, 1999. *Supplement 30*. 533–538.
- Zavrtanik, J., Mesaric, M., Majdic, G.: Genetic monitoring for severe combined immunodeficiency carriers in horses in Slovenia. *Slovenian Veterinary Research*, 2005. *42*. 37–41.