

Najučestalije nasljedne bolesti u velikih pasmina pasa

Ivanda, Mihovila

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Veterinary Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Veterinarski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:178:841493>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-25**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Veterinary Medicine -
Repository of PHD, master's thesis](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
VETERINARSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
STUDIJ *VETERINARSKA MEDICINA*

DIPLOMSKI RAD

Mihovila Ivanda

Najučestalije nasljedne bolesti u velikih pasmina pasa

Zagreb, 2024.

Mihovila Ivanda

Odjel za animalnu proizvodnju i biotehnologiju
Zavod za uzgoj životinja i stočarsku proizvodnju

Predstojnica: prof. dr. sc. Anamaria Ekert Kabalin

Mentori: izv. prof. dr. sc. Sven Menčik
prof. dr. sc. Anamaria Ekert Kabalin

Članovi povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. Izv. prof. dr. sc. Maja Maurić Maljković
2. Dr. sc. Ivan Vlahek
3. Izv. prof. dr. sc. Sven Menčik
4. Prof. dr. sc. Anamaria Ekert Kabalin (zamjena)

Rad sadržava 48 stranica, 13 slika te 58 literaturnih navoda

Zahvaljujem se mentorima izv. prof. dr. sc. Svenu Menčiku i prof. dr. sc. Anamariji Ekert Kabalin na stručnim savjetima, pomoći i susretljivosti pri izradi diplomskog rada.

Najveću zahvalu želim uputiti svojim roditeljima, bratu i sestri bez čije potpore, ljubavi i odricanja ovo ne bi bilo izvedivo i ja ne bih ispunila svoj san.

Zahvaljujem se i prijateljima koji su bili uz mene sve ove godine i pružali mi potporu. Posebno hvala Nikoli koji mi je u kriznim situacijama davao vjetar u leđa. Hvala Pepy što je bila uz mene i davala dobru energiju cijelo studiranje.

KRATICE

A – nukleotidna baza adenin

ACTA 1 – aktin alfa gen (engl. *actin alpha 1*)

ANA – antinuklearna antitijela (engl. *Antinuclear Antibody*)

ARHGAP8 – aktivirajući protein 8 Rho GTA-aze (engl. *Rho GTPase activating protein 8*)

ATP1B2 – ATPaza Na⁺/K⁺ transportna podjedinica beta2 (engl. *ATPase Na⁺/K⁺ transporting subunit beta2*)

BIN1 – premošćujući integrator 1 (engl. *Bridging Integrator 1*)

BMBT – BMBT test vremenskog krvarenja obrazne sluznice (engl. *buccal mucosal bleeding time*)

C – nukleotidna baza cistin

CCD – cerebralne kortikalne degeneracije (engl. *Cerebral Cortical Degeneration*)

CCD66 – coiled coli gen koji sadrži domenu 66 (engl. *coiled-coli-domain containinig 66*)

CEP97 – centrosomalni protein 97 (engl. *centrosomal protein 97*)

CFA20 – gen sa spajanje stanica 20 (engl. *Cell fusing agent 20*)

CFA3 – gen za spajanje stanica 3 (engl. *Cell fusing agent*)

CFA9 – gen za spajanje stanica 9 (engl. *Cell fusing agent 9*)

CK – kreatinin - kinaza

CMT – Charcot-Marie-Toothova bolest (engl. *Charcot-Marie-Toothova disease*)

CNG – gen za prijenos signala u mrežnici (engl. *Cyclic nucleotid gated*)

CNGA3 – gen alfa 3 kanala s cikličkim nukleotidnim prijenosnim signalom (engl. *Cyclic nucleotide gated channel subunit alpha 3*)

CNGB3 – gena beta 3 kanala s cikličkim nukleotidnim prijenosnim signalom (engl. *Cyclic nucleotide gated channel subunit beta 3*)

CNM – centronuklearna miopatija

CNS – središnji živčani sustav (engl. *Central Nervous System*)

COL6A1 – alfa kolagen tipa VI prvog lanca (engl. *COLlagen type VI Apha 1 chain*)

COLA – popis kratica za cistin, ornitin, lizin i arginin (engl. *Cystine, Ornithine, Lysine, Arginine*)

CRG – rhodopsin gen u pasa (engl. *canine rhodopsin gene*)

CT – kompjuterizirana tomografija (engl. *Computed Tomography*)

DCM – dilatacijska kardiomiopatija (engl. *Dilated Cardiomyopathy*)

DM – degenerativna miopatija (engl. *Degenerative Myopathy*)

DMD – Duchenneova mišićna distrofija (engl. *Duchenne Muscular Dystrophy*)

DMD – distrofin (engl. *Dystrophin*)

DNM1 – dinamin 1 gen (engl. *Dynammin 1*)

DS – dnevna sljepoća

EIC – intoleranciju na vježbanje i kolaps (engl. *Exercise-Induced intolerance and Collapse*)

EKG – elektrokardiogram

EMG – elektromiografija

ERG - elektoretinogram

FSTL5 – folistatin 5 faktor (engl. *folistatin- like 5*)

G – nukleotidna baza guanin

GWAS – cjelogenomske asocijacijske studije (engl. *Genome Wide Associations Studies*)

HECTE1 – H domena i ankirinsko ponavljanje koje sadrži E3 ubikvitin protein ligazu1 (engl. *HECT domain and ankyrin repeat containing E3 ubiquitin protein ligase 1*)

HUU – hiperurikozurija (engl. *Hyperuricosuria*)

IMPG2 – interfotoreceptorski matriks proteoglikan 2 (engl. *Interphotoreceptor matrix proteoglycan 2*)

KCNIP4 – kalijev naponski kontrolirani kanal u interakciji s proteinom 4 (engl. *potassium voltage-gated channel interacting protein 4*)

LEMP – leukoencefalomiopatija (engl. *Leukoencephalomyelopathy*)

LOA – ataksije s kasnim početkom (eng. *Late Onset Ataxia*)

LPN1 – polineuroipatija tipa 1 u leonberger pasmine pasa (engl. *Leonberger polyneuropathy 1*)

LPN2 – polineuroipatija tipa 2 u leonberger pasmine pasa engl. *Leonberger polyneuropathy 2*)

MD – mišićna distrofija (engl. *Muscular Dystrophy*)

MITF – melanocitni transkripcijski faktor (engl. *Melanocyte Inducing Transcription Factor*)

MRI – magnetska rezonancija

NAD – neuroaksonske distrofije

NAPEPLD – N-acil fosfatidiletanolamin fosfolipaza (engl. *N-acyl phosphatidylethanolamine phospholipase*)

NCL4A – neuronska ceroidna lipofuscinonza 4A (engl. *Neuronal Ceroid Lipofuscinosis 4A*)

NDRG1 – N-myc nizvodno regulator 1 (engl. *N-myc downstream regulated 1*)

NEB – nebulin (engl. *Nebulin*)

PDE3B – fosodiesteraza 3B (engl. *Phosphodiesterase 3B*)

PKD 4 – piruvat dehidrogenaze kinaza 4 (engl. *Pyruvate Dehydrogenase Kinase 4*)

PNP – polineuropatija

PRA – prcd – progresivna degeneracija fotoreceptora (engl. *Progressive Rod-Cone Degeneration*)

PRA – progresivna retinalna atrofija (engl. *Progressive Retinal Arthropathy*)

PRCD – progresivna degeneracija štapića i čunjića (engl. *Progressive rod-cone degeneration*)

PTPLA – gen za protein tirozin fosfatazu (engl. *Protein tyrosine phosphatase-like gene*)

RAB24 – član skupine onkogena RAS (engl. *RAB24, member RAS oncogene family*)

RTG – rendgen snimka

SAMS – spužvasta degeneracija s miokimijom i napadajima (engl. *Spinocerebellar Ataxia with Myokymia and/or Seizures*)

SCA – spinocerebralne ataksije (eng. *Spinocerebellar ataxia*)

SDCA – spužvastu degeneraciju i cerebralnu ataksiju (engl. *Spongy Degeneration with Cerebellar Ataxia*)

SDCA2 – spužvasta degeneracija s cerebelarnom ataksijom podtip 2 (engl. *Spongy Degeneration with Cerebellar Ataxia subtype 2*)

SEL1L – adapterska podjedinica SYVN1 ubikvitin ligaze SEL1L (engl. *Adaptor Subunit Of SYVN1 Ubiquitin Ligase SEL1L*)

SLC2A9 – gen iz roda 2 prijenosnika otopljenih tvari skupine 9 (engl. *Solute carrier family 2 member 9*)

SLC3A1 – gen iz roda 3 prijenosnika otopljenih tvari skupine 1(engl. *Solute Carrier family 3 member 1*)

SNP – polimorfizam jednog nukleotida (engl. *Single Nucleotide Polymorphisms*)

SNX14 – višefunkcijski protein 14 koji koordinira promet na membrani i dinamiku aktina unutar stanica (engl. *Sorting nexin 14*)

SOD1 – superoksid dismutaza tip 1 (engl. *SuperOxide Dismutase type 1*)

T – nukleotidna baza timin

TTN – genu za protein titin

UZV – ultrazvuk srca

XLMD – X-vezana mišićna distrofija (engl. *X-linked muscular dystrophy*)

POPIS PRILOGA

Popis slika:

Slika 1. Sagitalna slika magnetske rezonancije zdravog psa (A) i psa s degeneracijom korteksa malog mozga (B)

Slika 2. Cistinski uroliti u mokraći psa

Slika 3. Proprioceptivni nedostatak osjeta koji uključuje križanje nogu (A) i povlačenje nožnih prstiju (B)

Slika 4. Rendgenska snimka prsnog koša psa s dilatacijskom kardiomiopatijom

Slika 5. Prikaz CD mutacije između prvog kodirajućeg eksona CPNE3 i CNBD1 introna 4 u različitim pasmina pasa

Slika 6. Mužjak pasmine dalmatinski pas s prikazom karakteristične boje dlake (A). Kristalizacija urina u pasmine dalmatinski pas: uzorak urina čistokrvnog psa (lijevo), urin psa dobivenog povratnim križanjem (sredina) i urina zdravog psa (desno) (B). Uratni kristali (C).

Slika 7. Poprečni presjek torakalne kralježnične moždine u psa pasmine leonberger. Bilateralno simetrična demijelinizacija karakterizirana je gubitkom plavog bojenja bijele tvari

Slika 8. Mutacija NAPEPLD gena otkrivena u pasmine rotvajler. Kromatogram divljeg tipa nositelja i oboljelog psa s mutacijom c.345_346insC (A). Odsječak nukleotidnog slijeda (B). Nukleotidna sekvenca gena NAPEPLD s umetanjem jednog para baza u eksonu 3 što dovodi do pomaka okvira čitanja

Slika 9. Pas pasmine zlatni retriever s plantigradnim stavom

Slika 10. Pas pasmine u tipu zlatni retriever s karakterističnim stavom za nasljednu miopatiju.

Slika 11. Prikaz slijeda nukleotida kod mutacije ARHGEF10 c.1955_1958+6delCACGGTGAGC. Prikazani su uzorci sekvenciranja PCR umnoženih produkata iz genomske DNK 3 psa s tri različita genotipa (N/N; D/N; DD)

Slika 12. Labrador retriever s progresivnom atrofijom retine

Slika 13. Elektroferogram i pirogrami mutacije c.7437G>A dobiveni DNA sekvenciranjem i pirosekvenciranjem. Slika A. homozigotni normalni genotip (G/G), slika B. heterozigotni genotip (G/A) i slika C. homozigotni mutirani genotip (A/A)

SADRŽAJ

1.	UVOD	1
2.	PREGLED REZULTATA DOSADAŠNJIH ISTRAŽIVANJA	2
2.1.	Cerebralna ataksija pasa	2
2.2.	Cistinurija pasa	7
2.3.	Degenerativna mijelopatija	10
2.4.	Dilatacijska kardiomiopatija	12
2.5.	Dnevna sljepoća pasa	15
2.6.	Hiperurikozurija	17
2.7.	Leukoencefalomiopatija	19
2.8.	Mišićna distrofija.....	21
2.9.	Nasljedna miopatija.....	23
2.10.	Polineuropatija	25
2.11.	Progresivna atrofija retine – Progresivna degeneracija fotoreceptora.....	27
2.12.	von Willebrandova bolest tipa 1	29
3.	ZAKLJUČCI	31
4.	LITERATURA	32
5.	SAŽETAK.....	38
6.	SUMMARY	39
7.	ŽIVOTOPIS	40

1. UVOD

Nasljedne bolesti velikih pasmina pasa često su rezultat snažne selekcije, čiji je pritisak tijekom stoljeća uzgoja doveo do smanjene genetske varijabilnosti unutar pojedinih pasmina, tj. do smanjene učestalosti pojave pojedinih gena, što je uzrokovalo nisku varijabilnost pojedinih alela i posljedične mutacije uz sve češća uska parenja u srodstvu pojedinih pasmina (FARRELL i sur., 2015.).

Takova pojava smanjene genetske varijabilnosti dovela je do većeg rizika od pojave nasljednih bolesti. Tijekom razdoblja evolucije, pripitomljavanja i udomaćivanja selekcija je imala snažan utjecaj u odabiru jedinki s poželjnim vanjskim obilježjima, općim karakteristikama i nasljednom osnovom (FARRELL i sur., 2015.).

Među najznačajnijim genetskim bolestima velikih pasmina ubrajaju se: cerebralna ataksija, cistinurija, degenerativna mijelopatija, dilatacijska kardiomiopatija, dnevna sljepoća kod pasa (akromatopsija), mišićna distrofija, nasljedna miopatija, polineuropatija; progresivna atrofija retine - progresivna degeneracija fotoreceptora, hiperurikozurija, leukoencefalomalacija te von Willebrandova bolest tipa 1.

Cilj diplomskog rada je objediniti i opisati najučestalije nasljedne bolesti velikih pasmina pasa, s posebnim naglaskom na genetsku predispoziciju, mogućnosti nasljeđivanja, opću kliničku sliku bolesti, metode testiranja te identifikacije poželjnih i nepoželjnih alelnih varijanti pojedinih gena. Također, opisat će se značaj alelnih varijanti pojedinih gena u daljnjem uzgoju, u cilju očuvanja pojedinih pasmina pasa s posebnim naglaskom na unapređenje njihovog zdravlja.

2. PREGLED REZULTATA DOSADAŠNJIH ISTRAŽIVANJA

2.1. Cerebralna ataksija pasa

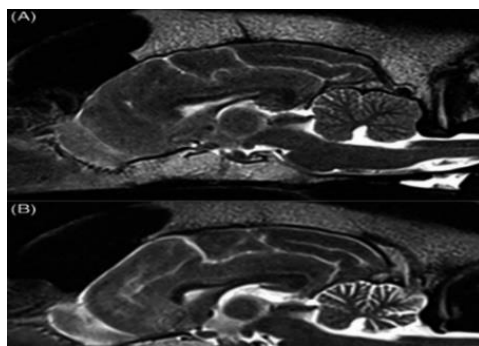
Cerebralnu ataksiju ubrajamo u veliku skupinu neurodegenerativnih bolesti koja ima cerebralnu ili spinocerebralnu disfunkciju kao temeljnu značajku, a može se javiti kao izolirani znak ili kao bolest s međusobno povezanim sindromima. Na temelju neuropatološke klasifikacije ova skupina bolesti je klasificirana u cerebralne kortikalne degeneracije, spinocerebralne degeneracije, cerebralne ataksije bez značajne neurodegeneracije, višestruku sistemsku degeneraciju pasa i epizodnu ataksiju. Kako i navode u svome radu STEE i sur. (2023.), opisano je nekoliko novih sindroma nasljedne ataksije, no većina tih sindroma ima slične kliničke znakove i nespecifične dijagnostičke nalaze te je postavljanje konačne i točne dijagnoze veliki izazov u budućem radu veterinarara. U posljednjem desetljeću otkriveno je osamnaest novih genetskih varijanti povezanih s ovim bolestima, što je omogućilo kliničarima da pomoću genetskih zapisa, odnosno genetskog testiranja jedinke dođu do konačne dijagnoze i omoguće prilagodbu načina uzgoja i kasnijih parenja kako bi se spriječilo razmnožavanje, potencijalnih nositelja varijanti gena s nepoželjnim alelom. Osim prije spomenutih, dodana je nova kategorija – multifokalna degeneracija s prevladavajućom (spino) cerebralnom komponentom, kako bi se obuhvatili novi sindromi nasljednih ataksija koji ne odgovaraju definicijama prethodno opisanih kategorija. Ova nova kategorija uključuje specifične neuroaksonske distrofije i lizosomske bolesti pohranjivanja koje uzrokuju značajnu (spino) cerebralnu disfunkciju (STEE i sur., 2023.).

Ove bolesti su opisane kod različitih pasmina pasa, pri čemu svaka pasmina ima različitu dob pojave bolesti i brzinu napredovanja, različite kliničke simptome i lokalizaciju lezija u središnjem živčanom sustavu. VETLEXICON (2021.) opisuje da se kortikalne degeneracije kod cerebralne ataksije (engl. *Cerebral Cortical Degeneration*, CCD) očituju hipermetričnom i dismetričnom ataksijom, nepravilnim hodom, širokim stavom ekstremiteta, naginjanjem ili njihanjem u stranu, padanjem, gubitkom ravnoteže i nistagmusom. Neurološkim pregledom mogu se otkriti poremećaji posturalne reakcije, odgođeno skakanje s pretjeranim odgovorom, odsutne obostrane reakcije na podražaj, kao i spontani nistagmus te opistotonus. CCD se pojavljuje u dva oblika: primarna degeneracija Purkinijevih stanica, koja je najčešća, te primarna degeneracija zrnatih stanica, poznata kao "granuloprivalna" degeneracija. Kod primarne degeneracije Purkinijevih stanica, genetski nepovoljne varijante uzrokuju funkcionalni poremećaj koji rezultira spontanom

prijevremenom smrću Purkinijevih neurona. Znakovi se mogu javiti u neonatalnoj, juvenilnoj ili ponekad odrasloj dobi, a mogu biti progresivni ili statični. Na snimkama magnetske rezonancije (engl. *Magnetic Resonance Imaging*, MRI), cerebralna atrofija se često primjećuje kod pasa s uznapredovalom kliničkom slikom a najizraženija je u dorzalnom dijelu malog mozga (Slika 1).

Postmortalno se u kroničnim slučajevima također vidi makroskopski smanjena veličina malog mozga, s omjerom malog mozga i velikog mozga od 6% do 9,7% (fiziološki u rasponu od 10% - 12%). Mikroskopski se kod primarnog oblika CCD-a nalazi primarni gubitak Purkinijevih stanica, sa sekundarnom transneuronalnom retrogradnom degeneracijom zrnatih stanica. U granuloprivalnom degeneracijskom obliku CCD-a, glavne lezije uključuju progresivni gubitak zrnatih stanica, stanjivanje sloja zrnatih stanica i gliozu, uz relativnu očuvanost Purkinijevih stanica. Genetski nepovoljne varijante do sada su bile povezane samo s degeneracijom Purkinijevih stanica i opisane su kod finskog goniča, gordon setera, staroengleskog ovčara, vižle, samojeda, labrador retrievera, bernskog planinskog pasa i rodezijskog goniča. Bolest ima autosomno recesivni obrazac nasljeđivanja (AGLER i sur., 2014.).

AGLER i sur. (2014.) navode da se simptomi kod finskih goniča javljaju oko 9. tjedna starosti, s mogućim rasponom i pojavom bolesti između 4. i 12. tjedna. Na temelju analize gena, utvrđeno je da ključna varijanta bjelančevine koja je povezana s utjecajem na funkciju gena SEL1L (engl. *Adaptor Subunit Of SYVN1 Ubiquitin Ligase*). Klinički znakovi bolesti kod gordon setera postaju vidljivi između 6. i 12. mjeseca starosti, kad počinju razvijati tipičan hod s raširenim nogama i dismetriju, a s vremenom se javljaju ataksija i nistagmus. Nešto kasniji znakovi bolesti prisutni su kod pasmine staroengleski ovčar između 6. i 40. mjeseca starosti. Istraživani gen ključan za nastanak bolesti kod obje pasmine je član RAS skupine onkogeno RAB24 (engl. *member RAS oncogene family RAB24*).



Slika 2. Sagitalna slika magnetske rezonancije zdravog psa (A) i psa s degeneracijom korteksa malog mozga (B) (Izvor: STEE i sur., 2023.)

U pasmine mađarska vižla simptomi se obično pojavljuju između 2. i 3. mjeseca starosti, a bolest je povezana s višefunkcijski protein 14 koji koordinira promet na membrani i dinamiku aktina unutar stanica (engl. *Sorting nexin 14*, SNX14). Kod radnih pasmina pasa iz skupine australskih kelpija znakovi se obično javlja između 5. i 12. tjedna starosti, a utvrđeni odgovorni geni za spajanje stanica 3 CFA3 (engl. *Cell Fusing Agent 3*, CFA3), gen odgovoran za spajanje stanica 9 (engl. *Cell Fusing Agent 9*, CFA9) i 20 (engl. *Cell Fusing Agent 20*, CFA20) (WADE i sur., 2022.)

Spinocerebralne degeneracije su, osim ataksije s kasnim početkom (engl. *Late Onset Ataxia*, LOA), posljedica disfunkcije ili tj.smanjene propusnosti elektrolitnih kanala. Klinički, spinocerebralne ataksije (engl. *SpinoCerebellar Ataxia*, SCA) mogu se pojaviti samostalno ili kao dio neurološkog sindroma, pri čemu dijagnostički testovi obično ne otkrivaju abnormalnosti. Histopatološki se glavne lezije nalaze se u leđnoj moždini, moždanom deblu i malom mozgu, a karakterizirane su aksonopatijom i spužvastim lezijama (vakuolama) unutar neuropila. Ova skupina obuhvaća LOA, SCA sa spontanom podrhtavanjem nekoliko snopova mišićnih vlakana unutar mišića (miokimijom), napadajima ili skupnim znakovima (engl. *Spinocerebellar Ataxia with Myokymia and/or Seizures*, SAMS), spužvatu degeneraciju i cerebralnu ataksiju (engl. *Spongy Degeneration with Cerebellar Ataxia*, SDCA) te sindrom nalik SAMS-u (STEE i sur. 2023.). Multifokalna degeneracija s predominantnom (spino) cerebralnom komponentom je nova kategorija definirana kao cerebralna ili spinocerebralna degeneracija uz dodatno zahvaćanje drugih dijelova središnjeg živčanog sustava. U tu kategoriju ubraja se spužvasta degeneracija s cerebelarnom ataksijom podtip 2 (engl. *Spongy Degeneration with Cerebellar Ataxia subtype 2*, SDCA2) kod belgijskog ovčara gdje se teška spinocerebralna ataksija javlja u dobi od 4. tjedna a gen ATPaza Na⁺/K⁺ transportna podjedinica beta2 (engl. *ATPase Na⁺/K⁺ transporting subunit beta2*, ATP1B2) je odgovoran za pojavu bolesti (MAURI i sur., 2017.).

Pojava spinocerebralnih ataksija razlikuje se među pasminama i može utjecati na pse vrlo različitih dobnih skupina. Na primjer, kod pasmine Parson rasel terijer simptomi se obično javljaju između 6. i 12. mjeseca starosti, dok se kod bretonskih španijela simptomi mogu pojaviti tek u dobi od 10 godina (FORMAN i sur., 2015.).

Velike pasmine poput belgijskog ovčara i ardenskih govedarskih pasa, zbog zdravstvenih razloga te izraženih simptoma bolesti, često se eutanaziraju iz razloga dobrobiti između 5. i 11. mjeseci starosti. Snažne epizode miokimije u navedenih pasmina se najčešće javljaju između 2. i 30. mjeseca starosti. Učestalost varira od nekoliko epizoda tjedno do

nekoliko epizoda mjesečno, dok je trajanje samih rekacija od nekoliko minuta do nekoliko sati. O miokimiji i neuromiotoniji se često raspravlja zajedno jer većina pasa koji pate od miokimije razvijaju neuromiotonične epizode (oko 80% pasa). Neuromiotoniju karakterizira ukočenost mišića koja dovodi do kolapsa u bočno ležeći položaj bez gubitka svijesti, u trajanju od nekoliko minuta do nekoliko sati. Zajedničko obilježje je gubitak mijeliniziranih aksona i difuzna gliozna u središnjim slušnim kanalima, osobito u dorzalnoj jezgri trapezoidnog tijela (AKC, 2024.).

Varijante gena odgovornog za kalijev naponski kontrolirani kanal u interakciji s proteinom 10 (engl. *potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 10*, KCNJ10) kod pasa su visoko povezane sa SCA, ali ne i s miokimijom i neuromiotonijom, budući da psi koji su homozigoti za KCNJ10 gen razvijaju SCA, ali ne i nužno i miokimiju i neuromiotoniju. Cerebralne ataksije bez značajne neurodegeneracije predstavljaju skupinu bolesti koja ima izraženu kliničku cerebralnu disfunkciju uz odsutnosti degenerativnih promjena u histopatološkim nalazima. Ove bolesti dovode do funkcionalnih poremećaja u malom mozgu. Tu se ubrajaju spinocerebralna ataksija kod talijanskih oštrodlakih ptičara gdje klinički znakovi počinju u dobi od 4. mjeseca, zatim nasljedna ataksija kod norveškog špica koja se javlja prije 12. tjedna starosti. Značajan gen za obje bolesti je KCNIP4 (engl. *potassium voltage-gated channel interacting protein 4*, KCNIP4). Također, nasljedna ataksija kod australskog ovčara javlja se između 4. i 19. mjeseca starosti, a prisutne mutacije na PNPLA8 (engl. *Patatin like phospholipase domain containing 8*) genu su ključne za pojavu bolesti. Opisana je i nasljedna ataksija u crnog norveškog hrta u dobi 3. do 4. tjedna. Klinički znakovi se sastoje od kifotičnog držanja, širokog stava, hipermetrične ataksije s prisutnom slabosti na stražnjim ekstremitetima i često spuštenim repom. Delecija jednog para baza na genu HACE1 (engl. *HECT domain and ankyrin repeat containing E3 ubiquitin protein ligase1*, HACE1) je povezana s ovom bolešću (STEE i sur., 2023.).

Istraživanja NOLTE i sur. (2016.) navode da su u pasmine američki pitbul terijer zabilježeni specifični znakovi degenerativne bolesti u dobi od 3. do 6. godina. Za nastanak bolesti su odgovorne mutacije u genu NCL4A (engl. *Neuronal Ceroid Lipofuscinosis 4A*, NCL4A) što uzrokuje nedostatak enzima koji sudjeluje u fiziološkim mehanizmima stanice te posljedično degeneraciji stanice. Bolest napreduje sporo i tipični znakovi uključuju usporene kretnje životinje, posrtanje, njihanje trupa i ataksiju koja je teža na stražnjim ekstremitetima, poteškoće pri usponu po stepenicama, izraženi nistagmus, izostanak odgovora životinje na moguću prijetnju, ili reakciju na drugu životinju, izrazito njihanje tijela i/ili gubitak koordinacije s prolaznim opistotonusom. Za dijagnosticiranje cerebralne ataksije koriste se

različite metode dijagnostičkih postupaka, uključujući klinički pregled životinje gdje se posebna pažnja obraća na znakove kao što su nekoordiniranost, naginjanje glave i poteškoće u stajanju, popraćeno neurološkim testovima i hematološkim pretragama, uz dodatno snimanje rendgenom (RTG), kompjuteriziranom tomografijom (CT) i MRI.

Prevenција moguće pojave bolesti te smanjenje ustaljenosti nepoželjnih genetskih varijanti, alela u populaciji provodi se odgovornim uzgojem i testiranjem životinja mogućih prijenosnika. Vlasnicima se po mogućnosti preporuča genetski testirati životinje prije korištenja u rasplodu, kako bi smanjili rizik od nasljeđivanja bolesti te rano uočili simptome kod pasmina s izraženom predispozicijom. Budući da je bolest u kontinuiranom istraživanju s obzirom na mnogobrojne pasmine pasa te otkrivanje novih varijanti alela odgovornih za nastanak bolesti, cilj je educirati vlasnike i doktore veterinarske medicine o poželjnim odnosno nepoželjnim varijantama alela i isključenju jedinki nositelja u uzgoju na temelju vjerodostojnih i pravovremenih rezultata genetskih testova (VILLANI i sur., 2019.).

2.2. Cistinurija pasa

Cistinurija je nasljedna bolest karakterizirana poremećajem u reapsorpciji cistina u proksimalnom tubulu nefrona i epitelu gastrointestinalnog trakta. Poremećaji u prijenosu uključuju i druge aminokiseline ornitin, lizin i arginin značajne za normalan prijenos molekula u membrani stanice. Skraćenica COLA (engl. *Cystine, Ornithine, Lysine, Arginine*, COLA) koristi se za sve aminokiseline koje sudjeluju u fiziološkom procesu. Pri normalnom pH urina, ornitin, lizin i arginin su topivi, a cistein tvori dimer cistin, koji je relativno netopljiv, što rezultira nastankom cisteinskih kristala i bubrežnih kamenaca, zajednički nazvanih uroliti (KOVAŘÍKOVÁ i sur., 2021.).

Cistinurija je prvi put zabilježena kod pasa 1823. godine te je bila prvi opisani metabolički poremećaj u pasa. Danas je prema izvješćima veterinarskih laboratorija za analizu urolita, cistinurija raširena diljem svijeta i pogađa više od 170 pasmina pasa. Cistinski uroliti se najčešće lokaliziraju u mokraćnom mjehuru i uretri te mogu uzrokovati opstrukciju. Česti simptomi koji su prisutni u pasa su teško mokrenje popraćeno bolovima, prisustvo krvi u mokraći te najteži oblik u kojem se javlja zatajenje bubrega s mogućim komplikacijama i često sa uginućem jedinke (KOVAŘÍKOVÁ i sur., 2021.).

Danas se zna da se bolest autosomno recesivno nasljeđuje i da zdravi psi koji mogu biti prijenosnici ne pokazuju nikakve znakove bolesti. Pas s jednim uzročnim alelom (heterozigot) neće razviti simptome cistinurije. Ukoliko se pare dva heterozigota, svako štene ima 25% mogućnosti da bude bolestan, 50% mogućnosti da bude zdrav nositelj i 25% mogućnosti da bude zdrav.

KOVAŘÍKOVÁ i sur. (2021.) navode da je kod pasa prvo genetsko istraživanje cistinurije provedeno na pasmini njufaundlend za što je kasnije utvrđeno da se prenosi autosomno recesivnim nasljeđivanjem. U daljnjim istraživanjima opisana je točkasta mutacija zamjene nukleotidne baze cistin (C) u timin (T) u genu iz roda odgovornih kao prijenosnika otopljenih tvari skupine 3 (engl. *Solute Carrier family 3 member 1, SLC3A1*). Mutacija zamjene nukleotida C u T utječe na nastanak STOP kodona, što sprječava proizvodnju rBAT bjelančevine koja dovodi do gubitka funkcije COLA prijenosa signalnih molekula. U istoimenom istraživanju promatrani su i cistinurični psi drugih pasmina poput irskog setera, Jack rasel terijera, njemačkog kratkodlakog ptičara i nekih drugih pasmina, gdje je temeljem genetske analize zabilježena heterozigotnost na SLC3A1 lokusu ili mutacija koja uzrokuje STOP kodon u kodirajućem dijelu gena.

BRONS i sur. (2013.) proveli su istraživanje mutacija povezanih s cistinurijom u različitim pasmina, na temelju čega su razvili novi sustav klasifikacije cistinurije kod pasa. Kod labrador retrievera i njihovih mješanaca, delecija guanina (G) u aminokiselinskom kodonu GGC dovodi do pomaka otvorenog okvira za čitanje, što rezultira nastankom STOP kodona. To uzrokuje skraćenje rBAT bjelančevine što dovodi do ubrzanog propadanja RNA i smanjene ili potpunog izostanka sinteze bjelančevina. Mutacija je identificirana u autosomno recesivnom obliku bolesti koja je fenotipski i genetski slična onoj opisanoj kod njufaundlenda. Kako navode HENTHORN i sur. (2000.) homozigotni labrador retrieveri (mužjaci i ženke) su bili cistinurični i razvili su cistinske kamence u ranoj životnoj dobi, iako su bili češće prisutni kod mužjaka. Labrador retrieveri koji su bili heterozigoti za ovu točkastu mutaciju nisu pokazivali znakove bolesti niti su imali pozitivni nitroprusidni test, ili nalaz cistinskih kristala u sedimentu mokraće.

U pasmine pasa australski govedarski pas otkrivena je heterozigotna delecija od šest baza u eksonu 6 gena SLC3A1. U istoimene su pasmine i muške i ženske jedinke, bilo homozigoti ili heterozigoti za prisutnu mutaciju, pokazivale znakove sklonosti cistinuriji. Homozigoti, posebno mužjaci, su pokazali nešto ranije kliničke znakove od heterozigotnih mužjaka za ovu mutaciju. Stoga se cistinurija u pasmine australski govedarski pas nasljeđuje u autosomno dominantnom obliku. Prema navodima iz literature, cistinurija se u pasa dijelila na dva tipa: tip1 koji se odnosi na mutaciju u genu SLC3A1 i nasljeđuje se autosomno recesivno i ne-tip1 cistinuriju koja je povezana s blažim stupnjem cistinurije te se javlja kod odraslih nekastriranih mužjaka (BRONS i sur., 2013.).

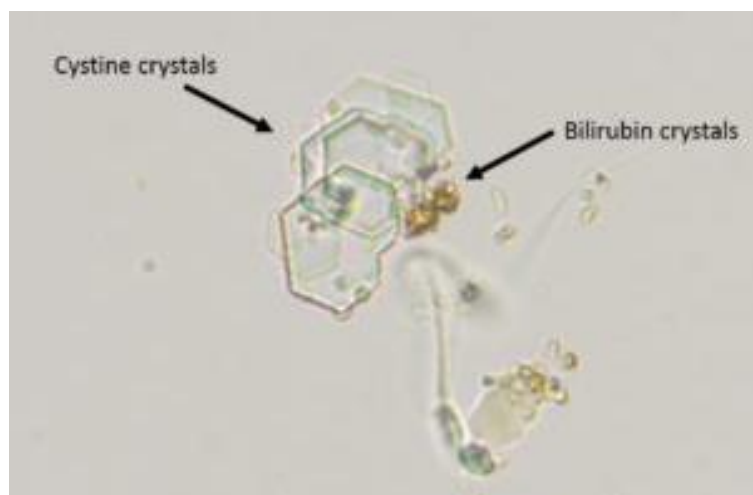
Novi klasifikacijski sustav opisuje tri tipa cistinurije: tip1 s autosomno recesivnim nasljeđivanjem, tip 2 s autosomno dominantnim nasljeđivanjem i tip 3 s nasljeđivanjem ograničenim na spol. Cistinurija tip 3 (androgeno ovisna) pojavljuje se samo kod nekastriranih mužjaka. Ova vrsta cistinurije zabilježena je kod pasmina mastif, irski terijer i baset (BRONS i sur., 2013.).

Slikovne metode dijagnostike su najpouzdanije pri dokazivanju urolitijaze. Koriste se za dokazivanje prisutnosti urolita i njihovog položaja, oblika, veličine i gustoće. KOVAŘÍKOVÁ i sur. (2021.) navode da je gustoća cistinskih kamenaca slična struvitima, manja od kalcijevog oksalata i kalcijevog fosfata, a veća od urata. Rendgenske snimke mogu biti neosjetljive za otkrivanje malih urolita (manjih od 1 do 3 mm) pa se preporučuje napraviti cistografiju s dvostrukim kontrastom i ultrazvukom (UZV). Cistinski uroliti pasa su obično okruglog ili jajolikog oblika, glatke površine. Boja varira od svijetložute do

crvenkastosmeđe, a često su različite veličine od nekoliko milimetara do nekoliko centimetara u promjeru (Slika 2).

Za procjenu sastava kamenaca trenutno su metode izbora optička kristalografija i infracrvena spektroskopija. Koriste se i analize urina gdje su kristali cistina bezbojne šesterokute ploče, ali nisu stalno prisutni kod pasa s cistinurijom. Procjena aminoacidurije se izvodi samo u specijaliziranim laboratorijima gdje se provodi klorni cijanid-nitroprusidni test. Natrijev cijanid reducira cistin u cistein, a slobodne sulfhidrilne skupine naknadno reagiraju s nitroprusidom i formiraju karakterističnu ljubičastu boju. Izravno mjerenje cistina u mokraći je najpreciznija metoda koja omogućuje kvantifikaciju, pri čemu se koncentracija aminokiselina u mokraći izražava kao mikromol po gramu kreatinina. Psi s razinom cistina $>200 \mu\text{mol/g}$ kreatinina ili COLA vrijednostima $>700 \mu\text{mol/g}$ kreatinina smatraju se cistinuričnim (KOVÁŘÍKOVÁ i sur., 2021.).

Stariji psi od 5 godina imaju značajno niže razine cistina od mlađih pasa. Za neke pasmine su dostupni genetski testovi koji omogućuju dijagnosticiranje pasa s cistinurijom prije nego što pokažu kliničke znakove te mogu utjecati na programe uzgoja. Uzgajivači igraju ključnu ulogu u sprječavanju cistinurije korištenjem odgovorne prakse uzgoja i testiranju životinja, posebno u onih pasmina sklonijih nastanku bolesti, te muškoga spola. To uključuje genetsko testiranje rasplodnih životinja kako bi se identificirali nositelji mutacija koje uzrokuju bolest. Edukacija i informiranje uzgajivača štenadi o genetskom statusu njihovih životinja su također važne mjere za kontrolu širenja bolesti i podizanje svijesti potencijalnih vlasnika pasa.

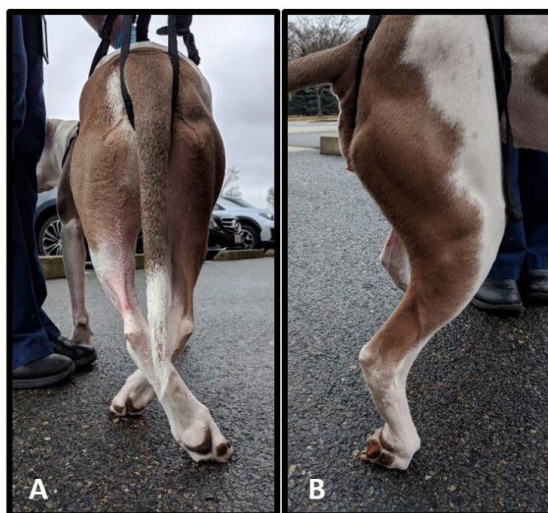


Slika 2. Cistinski uroliti u mokraći psa (Izvor: <https://eclinpath.com/november-2018-case-of-the-month/50-beswt-cropped-and-annotatd/>)

2.3. Degenerativna mijelopatija

Degenerativna mijelopatija (DM) pasa je progresivna neurodegenerativna bolest leđne moždine čiji se simptomi obično ne javljaju prije 8. godine života. Međutim, degenerativna mijelopatija se može pojaviti i u dobi između 4. i 14. godine (JONES, 2022.a). Točan uzrok nastanka bolesti je nepoznat, riječ je o degenerativnom procesu u kojem mijelinske ovojnice živčanih vlakana u leđnoj moždini postupno propadaju. Prvi simptomi se sporo razvijaju te je postepeno uključena i slabost u stražnjim ekstremitetima, često vidljivo povlačenje nožnih prstiju i gubitak mišićne mase (Slika 3). U toj fazi postojanje spinalnih refleksa ukazuje na gubitak funkcije gornjih motoričkih neurona. Rana degenerativna mijelopatija kod pasa ponekad se zamijeni s artritism ili drugim bolestima kostiju i zglobova. Ključna razlika je u tome da degenerativna mijelopatija ne uzrokuje pojavu boli (COATES i WININGER, 2010.).

Kako bolest napreduje, simptomi postaju vidljivi te dolazi do gubitka koordinacije, čestog posrtanja i padanja. U kasnijim fazama bolesti simptomi mogu postati puno teži pa tako psi gube pokretljivost stražnjih ekstremiteta, razvija se inkontinencija te se simptomi šire na prednje ekstremitete što rezultira potpunom nepokretnošću. Psi nakon pojave simptoma mogu poživjeti i do 3 godine, ali je progresija bolesti neizbježna te se vlasnici pasa često odlučuju na eutanaziju nakon što psi postanu paraplegični. Ukoliko se eutanazija odgodi, slabost se može proširiti na prednje ekstremitete te zahvatiti donje motoričke neurone sa znakovima blage tetraplegije. Stanje se progresivno širi uzrokujući atrofiju mišića što tijekom kasnijeg stadija može dovesti do poteškoća pri uzimanju hrane (COATES i WININGER, 2010.).



Slika 3. Proprioceptivni nedostatak osjeta koji uključuje križanje nogu (A) i povlačenje nožnih prstiju (B) (Izvor: https://www.mspca.org/angell_services/degenerative-myelopathy/)

Najčešće pasmine koje su osobito podložne za razvoj bolesti su njemački ovčar (između 7. i 14. godine) bokser (između 8. i 12. godine) te rodezijski gonič (u dobi od 7. do 9. godina). Bolest je česta i zabilježena je u više od 24 pasmine pasa (WEIR i sur., 2023.a i b). Degenerativna mijelopatija uzrokovana je nasljednim promjenama na genu superoksid dismutaza tip 1 (engl. *SuperOxide Dismutase type 1, SOD1*). Ovaj gen kodira upute za enzim superoksid dismutazu, koji djeluje kao antioksidans i pomaže u uklanjanju slobodnih radikala iz tijela. Kada su prisutne mutacije u genima, odnosno smanjena je funkcija bjelančevina u otklanjanju slobodnih radikala iz tjela zbog nedostatka enzimske funkcije, dolazi do nakupljanja slobodnih radikala u tijelu što dovodi do oštećenja stanica (COATES i WININGER, 2010.).

Degenerativna mijelopatija je autosomno recesivna genetska bolest što znači da nasljeđivanje jedne ili više kopije alela SOD-1 gena povećava rizik od razvoja bolesti. Međutim, zabilježeno je da i okolišni čimbenici pridonose razvoju degenerativne mijelopatije. U današnjim uzgojima se preporuča da se životinje genetski testiraju na moguće prisutne mutacije na odsječku SOD-1 gena, kako bi se izbjeglo prenošenje mutiranih alela na iduće generacije potomaka (WEIR i sur., 2023.a i b). Sumnja na ovu bolest se postavlja na temelju pasminske predispozicije, povijesti bolesti, fizičkog pregleda i dijagnostičkih testova. Rendgenske snimke i druge tehnike snimanja kralježnice isključuju druge bolesti kao što su displazija kukova i kronični artritis, koji je i najčešće prisutan u početnoj fazi degenerativne mijelopatije.

Ostali testovi koji se mogu provoditi su analiza cerebrospinalne tekućine, biopsija tkiva i neuromuskularni testovi. Budući da razne uobičajene stečene kompresivne bolesti leđne moždine mogu oponašati rane znakove DM-a poput degeneracije motornih neurona, konačna dijagnoza DM-a može se postaviti samo postmortalno histopatološkim promatranjem degeneracije aksona i mijelina, zajedno s astrogliazom u funikuli leđne moždine. Trenutno ne postoji učinkoviti oblik terapije protiv bolesti, međutim liječenje drugih istodobnih bolesti poput artritisa ili displazije kukova može osigurati i olakšati životinji aktualno stanje. Prehrana, te nutritivna komponenta i dnevne aktivnosti jedan su od najznačajnijih čimbenika u uspješnom liječenju i održavanju stanja. Fizikalna terapija usporava napredovanje bolesti i produljuje kvalitetu života te čuva mišićnu masu kod životinja (BOUCHÉ i sur., 2023.).

2.4. Dilatacijska kardiomiopatija

Dilatacijska kardiomiopatija (DCM) je bolest velikih pasmina pasa koju karakterizira dilatacija klijetki te smanjena sistolička funkcija srca zbog progresivnog gubitka broja ili funkcije miocita (Slika 4). Mušjaci su skloniji obolijevanju i oboljeli psi su srednje do starije dobi, a najčešće obole u 3. do 7. godini života (BROSCHK i DISTL, 2005.).

Bolest se manifestira na sličan način kod ljudi i pasa, što čini DCM u pasa obećavajućim modelom za proučavanje DCM u ljudi. Istovremeno, znanje dobiveno kliničkim liječenjem DCM-a humane populacije može voditi poboljšanjima u kliničkoj skrbi kućnih ljubimaca. DCM ima produženu subkliničku fazu u pasa s kliničkim znakovima koji su vidljivi relativno kratko vrijeme. Neki klinički znakovi kod životinja su otežano disanje ili ubrzano i plitko disanje, učestali kašalj, gubitak težine, nakupljanje tekućine unutar trbušne šupljine, aritmije i moguća fibrilacija atrijske i ventrikularne tahikardije (GAAR-HUMPHREYS i sur., 2022.).

Za pse kod kojih se sumnja na DCM preporuča se detaljan kardiološki pregled, koji obuhvaća RTG grudne šupljine, elektrokardiogram (EKG), UZV srca, analizu urina i biokemijske pretrage krvi. DCM se ne liječi, ali se primjenom određenih lijekova može poboljšati kvaliteta života pasa (MSD, 2023.).



Slika 4. Rendgenska snimka prsnog koša psa s dilatacijskom kardiomiopatijom
(Izvor: <https://klinika-kreszinger.com/veterinarska-ambulanta-u-zagrebu/kardioloski-pregledi/dilatativna-kardiomiopatija-dcm/>)

GAAR-HUMPHREYS i sur. (2022.) navode da je blisko parenje u srodstvu kod čistokrvnih pasmina pasa jedan od pogodovnih čimbenika za prisutne genske mutacije, no prisutna degeneracije se može ustanoviti tek po histopatološkim nalazima tkiva. Kod pasa s DCM-om dokumentirana su dva različita histološka uzorka miofibrila: tip s atenuiranim valovitim vlaknima i tip s masnom infiltracijom. Tip s masnom infiltracijom zabilježen je kod pasmine doberman, njemačka doga, bokser, a zahvaća i desnu i lijevu stranu srca. Takvi pacijenti imaju degeneraciju miofibrila, miocitolizu i atrofiju kardiomiocita. Tipične histopatološke promjene ovog tipa su vakuolarna degeneracija miofibrila, atrofija miofibrila, masna infiltracija i povećano taloženje kolagena.

Iako sve velike pasmine pasa mogu oboljeti od DCM-a, neke pasmine obolijevaju češće od drugih, a to su njemačke doge, bokseri, irski vučji hrtovi, dobermani, bernardinci, koker španijeli, njufaundlendi (BROSCHK i DISTL, 2005.). Nepoželjne varijante različitih gena u ovih pasmina otkrivene su cijelogenomskim asocijacijskim studijama tj. skeniranjem genoma (engl. *Genome Wide Associations Studies*, GWAS). Otkriveno je mnogo različitih lokusa, većina na različitim kromosomima, što naglašava složenost razvoja DCM kod pasa. Otkrivanje genetskih mutacija na različitim lokusima, koje dovode do pojave DCM-a važno je za identifikaciju alela te kao preporuka za selektivni uzgoj i isključenje potencijalnih nositelja nepoželjnih varijanti gena. Trenutno su poznate dvije genetske mutacije u različitim genima povezane s DCM-om kod dobermana. Prva uključuje deleciju 16-baznog para na donorskom mjestu spajanja introna 10 u genu piruvat dehidrogenaze kinaze 4 (engl. *Pyruvate Dehydrogenase Kinase 4*, PDK4). Piruvat dehidrogenaza kinaza 4 je ključna bjelančevina za energetske metabolizam kardiomiocita. Kardiomiociti kao primarni izvor energije preferiraju masne kiseline, a PDK 4 omogućuje oksidaciju masnih kiselina. Način nasljeđivanja je autosomno dominantan. Drugi tip mutacije je točkasta mutacija u genu za bjelančevinu titin (TTN) koja uzrokuje promjenu aminokiseline iz glicina u arginin. Mutacije kod ove pasmine imaju prevalenciju od 58%, dok su u nekih pasmina pasa pronađene obje mutacije za navedenu bjelančevinu (GAAR-HUMPHREYS i sur., 2022.).

MEURS i sur. (2013.) navode da bokseri imaju oblik kardiomiopatije koja se u odrasloj dobi naziva „*boksterska kardiomiopatija*“, što je često svojstveno predispoziciji same pasmine na visoku zastupljenost bolesti kardiovaskularnog sustava. GAAR-HUMPHREYS i sur. (2022.) navode da su upravo GWAS studije otkrile mutaciju u genu striatin (engl. *Striatin*, STRN) kao uzrok razvoja ove bolesti. Utvrđeno je da se mutacija pojavljuje u homozigotnom i heterozigotnom obliku, pri čemu su psi pasmine bokser s

homozigotnom mutacijom imali značajno više aritmija i pokazivali kliničke znakove u ranijoj dobi.

Kod irskog vučjeg hrta prevalencija bolesti je između 24 i 29 %, pri čemu je zabilježena je pojava da mužjaci češće oboljevaju od ženki u mlađoj dobi. Način nasljeđivanja je autosomno dominantan. Uočeni su razni polimorfizmi jednog nukleotida, tzv. SNP-ovi, (engl. *Single Nucleotide Polymorphisms*) koji su povezani s razvojem DCM-a na 6 različitih kromosoma. Tri se nalaze u poznatim i već istraženim genima: ARHGAP8 (engl. *Rho GTPase activating protein 8*), FSTL5 (engl. *Folistatin-like 5*), PDE3B (engl. *Phosphodiesterase 3 B*). Nedavno je otkrivena mutacija R9H u genu za bjelančevinu fosfolamban (PLN) koja je značajan inhibitor za sarkoplazmatski retikulum te regulaciju prijenosa kalcija i natrij-kalijeve pumpe, što posljedično dovodi do visoke učestalosti dilatacije lijeve klijetke, aritmija i rane iznenadne srčane smrti kod pasmine velški springer španijel. Ova mutacija uzrokuje promjenu jednog para baza iz G u A, što rezultira prelaskom aminokiseline arginina u histidin. Svi su psi s prisutnom mutacijom zamjene nukleotida razvili bolest, dilatacijsku kardiomiopatiju (GAAR-HUMPHREYS i sur., 2022.).

2.5. Dnevna sljepoća pasa

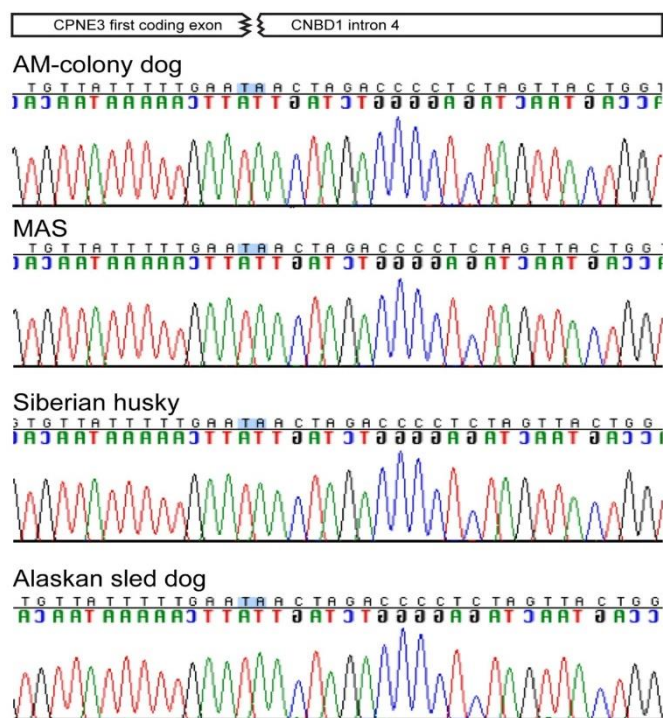
Dnevna sljepoća (DS) kod pasa ili akromatopsija je nasljedna bolest oka koju karakterizira nedostatak funkcionalnih čunjića u mrežnici, što dovodi do dnevnog sljepila. Uglavnom se očituje sljepoćom za boje, povećanom osjetljivošću ili čak potpunim nepodnošenjem svjetlosti, te ponavljajućim nekontroliranim pokretima oka i smanjenom vidnom oštrinom (YEH i sur., 2013.).

Bolest se najčešće javlja u dobi od 8. do 12. tjedana kada je završen razvoj mrežnice kod pasa. Simptomi se najčešće vide tokom dana, a neki od njih su: dezorijentacija, izbjegavanje stepenica, spoticanje i nemogućnost uočavanja predmeta. Smanjenjem dnevne svjetlosti ili samog intenziteta svjetla simptomi se smanje ili nestanu u večernjim satima (MLYNAR, 2023.).

Na temelju istraživanja MICHALAKIS i sur. (2022.) poznata su tri gena odgovorna za važne fiziološke procese koji se provode u samom oku. Ionski kanali CNG (engl. *Cyclic Nucleotide Gated*) u oku ključni su za prijenos signala u mrežnici, a geni CNGA3 (engl. *Cyclic Nucleotide Gated channel subunit Alpha 3*) i CNGB3 (engl. *Cyclic Nucleotide Gated channel subunit Beta 3*) kodiraju bjelančevine za ionske kanale u čunjićima oka.

Mutacija na odsječku gena za CNGA3 uzrokuje nedostatak funkcionalnih čunjića u mrežnici (akromatopsiju) što utječe na dnevnu sljepoću. Često se javlja kod njemačkih ovčara. Poznate su dvije mutacije u CNGB3 genu koje dovode do akromatopsije: CD1, koja uključuje deleciju genomskog segmenta koji uključuje CNGB3 gen te se javlja kod aljaškog malamuta, i druga, CD2, koja obuhvaća promjenu nukleotida u specifičnoj eksonskoj regiji, a javlja se kod njemačkih kratkodlakih ptičara (YEH i sur., 2013.).

YEH i sur. (2013.) su izvijestili o pojavi akromatopsije kod pasmine minijaturnog australskog ovčara. Klinički simptomi u pasmine se često pojavljuju u dobi od 3 mjeseca. Uzrok nastanka bolesti je delecija u istoimenom genu CNGB3 kao kod aljaškog malamuta. Dok je kod minijaturnog australskog ovčara mutacija prisutna u homozigotnom obliku, kod sibirskog haskija i aljaških pasmina pasa za vuču saonica utvrđeni su heterozigoti za pojavu DS pasa. Kod sve četiri pasmine je otkrivena ista delecija te su uočene mutacije između prvog kodirajućeg eksona CPNE3 i CNBD1 introna 4 (Slika 5).



Slika 5. Prikaz CD mutacije između prvog kodirajućeg eksona CPNE3 i CNBD1 introna 4 u različitim pasmina pasa (Izvor: YEH i sur., 2013.).

Dnevna sljepoća ili akromatopsija se nasljeđuje autosomno recesivnim putem, što znači da će oboljeti samo jedinke koje naslijede mutirani gen, odnosno alel od oba roditelja. Nositelji mutiranog gena su klinički zdravi, ali mogu prenijeti mutaciju na svoje potomstvo. Tako, kada se pare dva heterozigota, 25% potomaka je zdravo, 50% su nositelji bolesti, a 25% će biti pogođeno bolešću (YEH i sur., 2013.).

Za dijagnosticiranje bolesti osim genetskih analiza potrebno je napraviti elektroretinogram (ERG) i genetsko testiranje, budući da su pri oftalmološkom pregledu oboljeli psi klinički zdravi (DRAŽEK-KUBIAK i sur., 2018.).

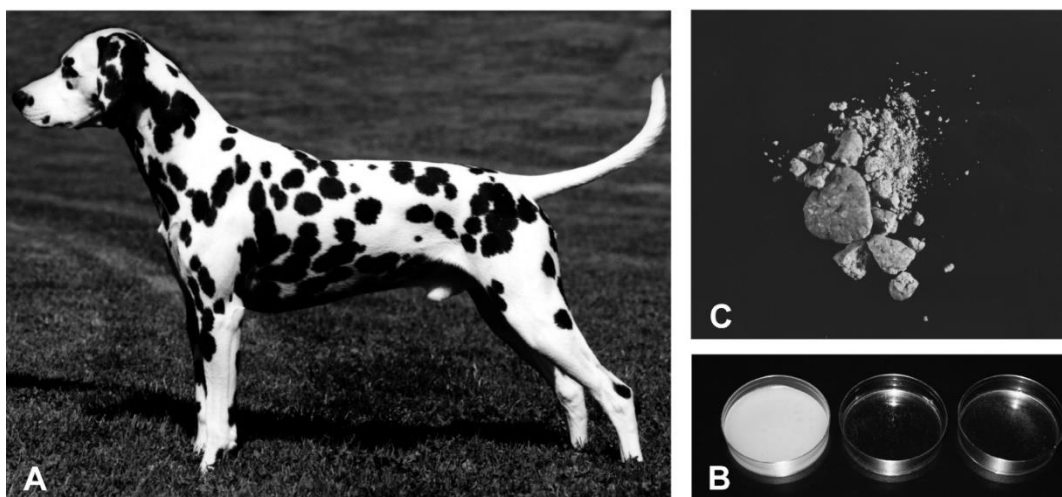
2.6. Hiperurikozurija

Hiperurikozurija (engl. *hyperuricosuria*, HUU) je nasljedna bolest pasa koja se očituje prekomjernim izlučivanjem mokraćne kiseline putem urina. To može dovesti do stvaranja urolita u mjehuru ili bubrezima. Zbog specifične građe mokraćnog sustava u muških jedinki stanje može biti opasno po život ukoliko dođe do začepjenja mokraćnog sustava. Hiperurikozurija se može pojaviti kod bilo koje pasmine, međutim najčešće se javlja kod pasmina dalmatinski pas, buldog i crni ruski terijer (YOUNG, 2020.).

Mokraćna kiselina je glavni proizvod metabolizma purina kod ljudi, velikih čovjekolikih majmuna i pasa dalmatinski pas, dok ostali sisavci izlučuju alantoin. Hiperurikozurija kod pasmine dalmatinski pas se lako prepoznaje jer njihova mokraća stvara kristalizirani talog pri sobnoj temperaturi (Slika 6) (KARMI i sur., 2010.). Mutacija u genu odgovornim za melanocitni transkripcijski faktor MITF (engl. *Melanocyte Inducing Transcription Factor*) uzrokuje potpuno bijelo krzno, dok dominantna mutacija s prisutnim alelom T uzrokuje pojavu pigmentiranih mrlja. Prema istraživanju, lokus za hiperurikozuriju je blisko povezan s genima koji utječu na veličinu mrlja na boju dlake kod pasmine dalmatinski pas (BANNASCH i sur., 2008.).

Najčešći simptomi hiperurikozurije su gubitak apetita, povraćanje, letargija, hematurija, učestalo i/ili poteškoće pri mokrenju. Uroliti u mjehuru i bubrezima se teško liječe i često zahtijevaju kirurško liječenje. Bolest se dijagnosticira ultrazvukom ili analizom sedimenta urina. Međutim danas postoje dostupni genetski testovi koji se mogu koristiti za razlikovanje uratnih kamenaca uzrokovanih hiperurikozurijom od drugih stanja kao što su portosistemske šantovi (JONES, 2022.a i b).

BANNASCH i sur. (2008.) su proveli istraživanje gdje je utvrđeno da je uzrok za nastanak hiperurikozurije mutacija u genu iz roda 2 prijenosnika otopljenih tvari skupine 9, SLC2A9 (engl. *SoLute Carrier family 2 member 9*). Bolest se u pasmine dalmatinski pas nasljeđuje autosomno recesivnim putem, obzirom na homozigotni tip i pojavu bolesti, sama potvrda navedenom su i provedena križanja pasmine s ostalim pasminama pasa.



Slika 6. Mužjak pasmine dalmatinski pas s prikazom karakteristične boje dlake (A). Kristalizacija urina u pasmine dalmatinski pas: uzorak urina čistokrvnog psa (lijevo), urin psa dobivenog povratnim križanjem (sredina) i urina zdravog psa (desno) (B). Uratni kristali (C).

Izvor:

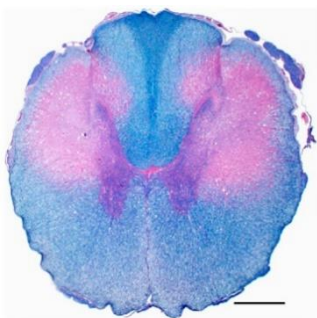
<https://journals.plos.org/plosgenetics/article/figure?id=10.1371/journal.pgen.1000246.g001>

2.7. Leukoencefalomiopatija

Leukoencefalomiopatija (engl. *Leukoencephalomyelopathy*, LEMP) je nasljedna neurodegenerativna bolest bijele tvari središnjeg živčanog sustava koja se javlja kod mladih pasa (1. do 4. godine starosti), a pasmine koje najučestalije obolijevaju su rotvajler i leonberger (MINOR i sur., 2018.). Kod ove bolesti dolazi do razgradnje bijele tvari, klinički psi pokazuju slabost i ataksiju te gubitak i osjet relativne pozicije dijelova tijela u odnosu na druge dijelove (propriocepcija). Leukoencefalomiopatija se prenosi autosomno recesivnim putem. Psi s dominantnim homozigotnim genotipom ne oboljevaju i ne prenose bolest na potomke, međutim psi s heterozigotnim genotipom i prisutnim LEMP genotipom nisu klinički oboljeli ali su nositelji bolesti. Oni će prenijeti bolest na 50% potomaka. Ako se pare dva nosioca predviđa se da će 25% štenaca razviti bolest. Psi s oba alela LEMP razvijaju leukoencefalomiopatiju (MINOR i sur., 2018.).

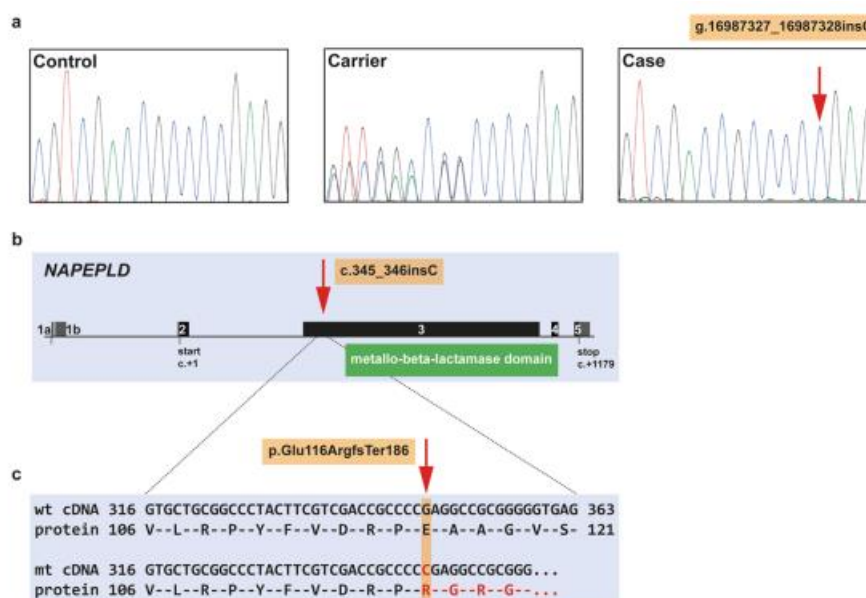
DEWEY i DA COSTA (2016.a,b,c) navode da je kod rotvajlera i križanaca s pasminom rotvajler leukoencefalomiopatija progresivna, bezbolna demijelinizirajuća bolest nepoznate etiologije, koja se javlja u starosti od godine i pol do 4 godine. Klasificira se kao leukodistrofija, poremećaj bijele tvari središnjeg živčanog sustava CNS-a (eng. *Central Nervous System*) karakterizirana abnormalnom sintezom ili održavanjem mijelina. Prema navodima LI i sur. (2006.), klinički znakovi ukazuju na progresivnu cervikalnu miopatiju te se javlja hipermetrija koja je često izraženija na prednjim ekstremitetima, a proprioceptivni deficiti su očitiju u zdjelničnim udovima. Tetrapareza se polako pogoršava tijekom 6 do 12 mjeseci. Osim testiranja životinje na prisutne gene, magnetska rezonancija (MRI) se može koristiti za potvrdu dijagnoze bolesti.

Zabilježena je i kod pasmine leonberger starosti oko 2 godine, a klinička slika je uključivala ataksiju i dismetriju svih ekstremiteta. Lezije na leđnoj moždini su vidljive na MRI snimkama. Bolest je progresivna i ne postoji liječenje (OEVERMANN i sur., 2008.).



Slika 7. Poprečni presjek torakalne kralježnične moždine u psa pasmine leonberger. Bilateralno simetrična demijelinizacija karakterizirana je gubitkom plavog bojenja bijele tvari (Izvor: MINOR i sur., 2018.).

Identificirane su dvije točkaste mutacije povezane s LEMP-om u bjelančevini kodirajućem genu NAPEPLD (engl. *N-Acyl PhosphatidylEthanolamine PhosphoLipase D*.) kod pasmine leonberger i rotvajler (THE KENNEL CLUB, 2021.). NAPEPLD kodira enzim endokanaboidnog sustava koji sudjeluje u održavanju homeostaze mijelina. Mutacija koja je otkrivena kod rotvajlera je također otkrivena i kod pasmine njemačka doga. Kod pasmine leonberger leukoencefalomiopatija je autosomno recesivna bolest koja nastaje uslijed promjene aminokiseline alanin u prolin, a smještena je u metalo-beta-laktamaznoj domeni gena NAPEPLD na kromosomu 18, te su svi psi pasmine leonberger homozigoti za tu mutaciju, međutim ne pokazuju svi psi kliničke znakove tijekom života. Kod rotvajlera je otkrivena mutacija (c.345_346insC) zbog koje dolazi do pomaka okvira čitanja zbog umetanja jednog para baza u eksonu 3 te su također homozigoti (MINOR i sur., 2018.).



Slika 8. Mutacija NAPEPLD gena otkrivena u pasmine rotvajler. Kromatogram divljeg tipa nositelja i oboljelog psa s mutacijom c.345_346insC (A). Odsječak nukleotidnog slijeda (B). Nukleotidna sekvenca gena NAPEPLD s umetanjem jednog para baza u eksonu 3 što dovodi do pomaka okvira čitanja (Izvor: MINOR i sur., 2018.).

2.8. Mišićna distrofija

Mišićna distrofija (MD) se odnosi na široki spektar naslijednih miopatija sa specifičnim degenerativnim promjenama u mišićnim bjelančevinama. Najčešći i najproučavaniji oblik ove mišićne bolesti je oblik koji pogađa i ljude i pse, a to je Duchenneova mišićna distrofija (DMD). Bolest je povezana sa sarkolemalnom bjelančevinom distrofinom koji se nalazi na X kromosomu. Distrofin ima ključnu ulogu u regulaciji unutarstaničnog transporta kalcija. U veterinarskoj medicini, bolest se često naziva X-vezana mišićna distrofija, XLMD (engl. *X-Linked Muscular Dystrophy*). Mužjaci češće obolijevaju od ove bolesti jer se gen nalazi na X kromosomu te se prenosi s majčine strane. Ženske jedinke mogu biti nosioci, međutim mogu i oboljeti, ali to se rijetko potvrđuje (BARTHÉLÉMY i sur., 2022.).

Najčešće pasmine koje obolijevaju od ove bolesti su zlatni retriveri, njemački kratkodlaki ptičari, rotvajleri i labrador retriveri. Mišićna distrofija uzrokovana nedostatkom distrofina je najbolje opisana kod zlatnih retrivera. Karakteristično obilježje bolesti su izrazito povišene vrijednosti kreatin kinaze u serumu te se otkrivaju u prvih nekoliko tjedana života (COSFORD i sur., 2008.). Najčešće obole mužjaci, iako i ženke koje su nosioci imaju povišene vrijednosti kreatin kinaze u serumu. Simptomi napreduju tijekom 3 do 6 mjeseci nakon čega se bolest stabilizira. Uobičajeni klinički simptomi su progresivna atrofija mišića ekstremiteta, glave i trupa, netolerancija na vježbanje, ukočen hod, plantigradan stav, slinjenje, disfonija, kifoza koja napreduje u lordozu. Spinalni refleksi su u početku očuvani ali mogu postati smanjeni zbog fibroze mišića (DEWEY i DA COSTA, 2016.a, b, c).



Slika 9. Pas pasmine zlatni retriver s plantigradnim stavom

(Izvor: <https://skeletalmusclejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13395-017-0124-z/figures/3>)

MIYAZATO i sur. (2011.) navode da se mišićna distrofija dijagnosticira kliničkim nalazima, genetskim testiranjem, povišenim razinama CK u serumu (preko 10000 IU/L), elektromiogramom te biopsijom mišića. Nedostatak distorfina se može dokazati imunohistokemijski ili Western blottingom metodom. Mišićna distrofija je uzrokovana točkastom mutacijom u genu DMD (engl. *Dystrophin*) gdje je došlo do zamjene nukleotida adenina u gvanin u intronu 6. Posljedično tome, ekson 7 je izostavljen iz glasničke molekule ribonukleinske kiseline. Spajanje eksona 6 i 8 dovodi do pomaka okvira čitanja aminokiselinskoga slijeda. Danas, je preporučljivo da se psi oboljeli od mišićne distrofije koji su prijenosnici, odnosno u kojih je prisutna mutacija, isključe iz uzgoja, kao i majke tih potomaka obzirom da su nositeljice nepoželjnih alela.

STEFFEN i sur. (2015.) navode da je kod pasmine lentsir utvrđeno da se mišićna distrofija nasljeđuje autosomno recesivnim putem. Prvi simptomi bolesti se javljaju od 3 do 6 mjeseci starosti, a jedinke ugibaju najčešće u dobi od 4. do 24. mjeseca starosti. Gen ključan za pojavu bolesti je COL6A1 (engl. *COLlagen type VI Apha 1 chain*) te je otkrivena mutacija u eksonu 3. COL6A1 gen daje upute za proizvodnju alfa-1 podjedinice kolagena tip 6, koji čini veliku bjelančevinu značajnog za izgradnju miofibrila. U istoimenom istraživanju pregledano je sedam pasmina pasa lentsir iz istog legla u dobi od 14 do 18 tjedana. Klinički i neurološki pregledani su mužjaci i ženke koji su pokazivali progresivnu mišićnu slabost te su imali povišenu razinu kreatin kinaze u serumu. Palpatorno su mišići bili atrofirani, dok su spinalni refleksi i propioceptivni test bili uredno očuvani.

2.9. Nasljedna miopatija

Nasljedna miopatija je poremećaj mišića koji uzrokuje oslabljen tonus i slabost mišića. U nju ubrajamo nekoliko vrsta miopatija, a to su centronuklearna, miotubularna i nemalinska miopatija. Centronuklearne miopatije (engl. *Centronuclear myopathy*, CNM) su grupa nasljednih miopatija koje pretežno zahvaćaju mišićna vlakna tipa 2. Histopatološki se očituju povećanim brojem staničnih jezgara, često u području bez miofibrila te s agregiranim mitohondrijima. Pasmine koje najčešće obolijevaju od ove bolesti su labrador retrieveri, njemačke doge i border koliji. Kod labrador retrievera mutacija gena PTPLA (engl. *Protein Tyrosine Phosphatase-Like gene*) je uzrok nastajanja bolesti te je obrazac naslijeđivanja autosomno recesivan. Zabilježena je i X-vezana vrsta naslijeđivanja centronuklearne miopatije koja je nazvana miotubularna miopatija. Ona je uzrokovana mutacijom u genu koji kodira protein miotubularin (DEWEY i DA COSTA, 2016.a, b, c).

GORTEL i sur. (1996.) navode da klinički simptomi labrador retrievera nastaju u dobi od 6 do 7 mjeseci starosti, a to su kratak i ukočen hod sa skakutanjem nalik zečjem te ventrofleksija vrata. Često su prisutni i hiperekstenzija karpusa i valgus, „*kravlji stav*“ nogu, patelarni i triceps refleksi su smanjeni te se razvija atrofija mišića kako bolest napreduje. Slabost se često pogoršava uzbuđenjem, stresom, vježbanjem i hladnoćom. DEWEY i DA COSTA (2016.a, b, c) navode da se dijagnoza potvrđuje genetskim testiranjem, a EMG nalazi su često abnormalni. Ne postoji specifično liječenje ove bolesti. Kod nekih pasa se stanje poboljša primjenom L-karnitina, koenzima Q i vitamina B. Općenito su labrador retrieveri samo blago hendikepirani pa im je životni vijek normalan.



Slika 10. Pas pasmine u tipu zlatni retriever s karakterističnim stavom za nasljednu miopatiju (Izvor: DEWEY i DA COSTA, 2016.).

Kod njemačkih doga uzročna mutacija se nalazi u genu BIN1 (engl. *Bridging Integrator 1*) te se također nasljeđuje u autosomno recesivnom obliku. Klinički simptomi se pojavljuju u dobi od 6 do 19 mjeseci. Simptomi su na početku bolesti blagi, međutim, s vremenom se pogoršavaju. Dolazi do opće mišićne slabosti, koja se pogoršava tijekom vremena, mišićne atrofije, skakutanja nalik zečjem i tremora nogu pri mirovanju. Klinička slika je mnogo teža nego kod labrador retrievera, te se većina njemačkih doga eutanazira u roku od nekoliko mjeseci nakon postavljanja dijagnoze. Dijagnosticira se EMG-om, mišićnom biopsijom, mjerenjem CK seruma koji su fiziološki ili blago povišeni te genetskim testiranjem (FELIU - PASCUAL i sur., 2006.).

EMINAGA i sur. (2012.) izvješćuju o mogućem prvom slučaju centronuklearne ili miotubularne miopatije kod border kolija. Klinički znakovi su slični kao kod labrador retrievera osim ventrofleksije vrata, pri čemu su neurološki, elektrofiziološki i histopatološki nalazi potvrdili dijagnozu, međutim bez prisutnih mutacija u genetskom zapisu.

Nemalinska miopatija je rijetka nasljedna miopatija koja je dobila ime po inkluzijama nalik niti koje se vide prilikom mikroskopiranja zahvaćenih mišića. Javlja se kod border kolija i očituje se netolerancijom na vježbanje, nevoljkošću, tremorima nogu, atrofijom mišića i odsutnošću patelarnog refleksa. Mutacije na odsječcima gena NEB (engl. *NEBulin*) i ACTA 1 (engl. *ACTin alpha 1*) uzročnici su bolesti i stanja slična prethodno opisanim (DEWEY i DA COSTA, 2016.a, b, c).

DEWEY i DA COSTA (2016.a, b, c) opisuju još intoleranciju na vježbanje i kolaps (engl. *Exercise-Induced Intolerance and Collapse*, EIC) kod labrador retrievera. To je nasljedna bolest koja se prenosi po autosomno recesivnom obrascu. Karakterizira ju epizodična slabost ekstremiteta popraćena ataksijom i kolapsom koji se javljaju 5-20 minuta nakon vježbanja. Uzrok bolesti je mutacija u genu DNMI (engl. *Dynamin 1*), posebno u aminokiselinskom slijedu arginina i leucina. Gen DNMI je odgovoran za endocitozu i neurotransmisiju tijekom intenzivnog vježbanja. Klinička slika se javlja kod pasa koji su recesivni homozigoti, no mogu i heterozigoti biti pogođeni. EIC status se dijagnosticira dostupnim genetskim testom.

2.10. Polineuropatija

Polineuropatija (PNP) je skupina bolesti koja zahvaća veći broj perifernih živaca istodobno. Ovaj poremećaj karakterizira oštećenje živčanih vlakana koja se protežu izvan središnjeg živčanog sustava (mozga i leđne moždine). U većini slučajeva je nasljedne genetske etiologije te se često pojavljuje tijekom kasnije životne dobi. U nasljedne polineuropatije spadaju spinalna mišićna atrofija, demijelinizacija i bolesti vezane uz poremećaj lizosomskog skladištenja. Najčešće se pojavljuju u dobi od 6 mjeseci starosti. Klinički znakovi kod nasljednih polineuropatija se pojavljuju sporo i progresivno. Najčešće su to generalizirana slabost, mišićni tremori, ataksija, mišićna atrofija, depresija, napadaji, tremori glave i sljepoća. Polineuropatija se dijagnosticira na temelju kompletne krvne slike, titra antinuklearnih antitijela (ANA), RTG, elektromiografije (EMG), biopsije mišića, biopsije živaca i genetskih testiranja. Nasljedne polineuropatije se uglavnom ne liječe (SPIELMAN, 2015.).

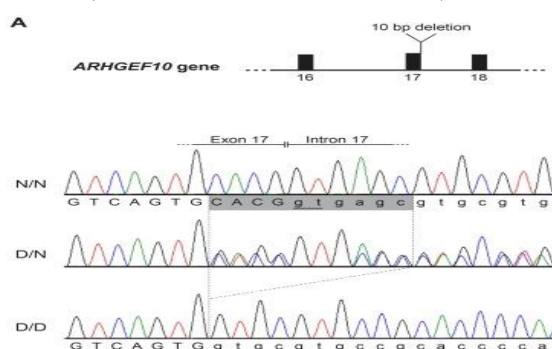
Najčešće pasmine koje obolijevaju su: leonberger, aljaški malamut, zlatni retriever, rotvajler, engleski hrt, njemačka doga i tibetanski mastif. Dob početka kliničkih simptoma kod velikih pasmina pasa je u rasponu od 1. do 9. godine.

Kod aljaških malamuta i engleskih hrtova se polineuropatija nasljeđuje autosomno recesivnim putem te je nedavno otkrivena specifična mutacija gena *NDRG1* (engl. *N-myc downstream regulated 1*) odgovorna za nastanak bolesti. Bolest je karakterizirana degeneracijom motornih i senzoričkih aksona i mijelina duž perifernog živčanog sustava. Bolest kod ovih pasmina se uspoređuje sa Charcot-Marie-Toothovom (CMT) bolesti u ljudi (JÄDERLUND i sur., 2011.). Klinički znakovi se obično pojavljuju u dobi od 10 do 18 mjeseci kod malamuta, i 3 do 9 mjeseci kod engleskih hrtova, a očituju se u početku kao pareza zdjelčnih ekstremiteta, ataksija uz smanjenu toleranciju na fizičku aktivnost i atrofija koja je posebno izražena u području bedrenih mišića i područja ramena.

Što se tiče kliničkih znakova, kod hrtova ona je slična kao kod malamuta i počinje s netolerancijom na vježbanje i visokim podizanjem nogu u hodu do teške mišićne atrofije, tetrapareze, ataksije s prisutnim simptomima poremećaja sluznice grkljana i glasnica. Kako bolest napreduje razvijaju se proprioceptivni deficiti, tj. promijenjen je osjećaj držanja tijela životinje i javlja se laringealna pareza. Konačna dijagnoza se postavlja identifikacijom točkaste mutacije na lokusu gena *NDRG 1* (DEWEY i DA COSTA, 2016.a, b, c). Istoimeni autori navode da je kod njemačkih doga zabilježena distalna, simetrična polineuropatija koja ima nasljednu osnovu.

Ova bolest je karakterizirana distalnom degeneracijom motoričnih aksona, a rijetko zahvaća senzorne neurone. Pojavljuje se od 1. do 5. godine starosti, a klinički simptomi su smanjena fleksija skočnog zgloba i skakutanje u hodu. Ovi simptomi napreduju do hiporefleksije u kojima životinja pokazuje slabe ili nikakve znakove te mišići sporije reagiraju na nadražaje. Elektrodijagnostička ispitivanja i histopatološki nalazi su dokazali prisustvo generalizirane polineuropatije kod mnogih pasa s laringealnom paralizom. Tako je opisana nasljedna laringealna paraliza u pasmine ardenskog govedarskog psa i sibirski haski i javlja se uglavnom u dobi od 4 do 6 mjeseci starosti. U nešto ranijoj dobi, od 7 do 10 tjedana starosti, simptomi su zabilježeni u pasmine tibetanski mastif, u koje se javlja demijelinizirajuća periferna polineuropatija koja se nasljeđuje kao autosomno recesivna osobina (BRUUN i sur., 2013.). Nasljedna polineuropatija kod pasmine bernardinac i leonberger utvrđena je u dva oblika bolesti: polineuropatija tipa 1 – LPN1 (engl. *Leonberger PolyNeuropathy 1*) i polineuropatija tipa 2 – LPN2 (engl. *Leonberger PolyNeuropathy 2*). Mutacija za polineuropatiju tipa 1 je pronađena kao posljedica mutacije u genu ARHGEF10 te je obrazac naslijeđivanja bolesti autosomno recesivan, dok kod polineuropatije tipa 2 nasljeđivanje je autosomno dominantno (EKENSTEDT i sur., 2014.). Prema navodima istraživanja DEWEY i DA COSTA, (2016.a, b, c) poremećaj karakterizira progresivni gubitak distalnih aksona i demijelinizacija uzrokujući disfunkciju velikih senzornih vlakana. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničkih simptoma, povijesti bolesti i abnormalnih rezultata elektrodijagnostičkih testova te rezultata biopsije mišića i živaca.

Konačna dijagnoza se postavlja genetskim testiranjem, pronalaskom mutacije odnosno delecije parova baza u slijedu nukleotida ARHGEF10 gena, što ima za posljedicu stvaranje STOP kodona i posljedično navedenom ne kordira aminokiselinski slijed za potrebe kodiranja bjelančevina (EKENSTEDT i sur., 2014.).



Slika 11. Prikaz slijeda nukleotida kod mutacije ARHGEF10 c.1955_1958+6delCACGGTGAGC. Prikazani su uzorci sekvenciranja PCR umnoženih produkata iz genomske DNK 3 psa s tri različita genotipa (N/N; D/N; DD). (Izvor: EKENSTEDT i sur., 2014.)

2.11. Progressivna atrofija retine – Progressivna degeneracija fotoreceptora

Progressivna atrofija retine (engl. *Progressive Retinal Arthropathy*, PRA) je nasljedni poremećaj gubitka funkcije fotoreceptora, koji se često u kliničkim slučajevima može zamjeniti s kataraktom. Uzrokovana je genetskom mutacijom u fotoreceptorima mrežnice koja uzrokuje postupnu degeneraciju mrežnice, što s vremenom dovodi do sljepoće. Bolest je dokazana u mnogobrojnih pasmina pasa poput australskog govedarskog psa, engleskog setera, zlatnog retrievera, irskog settera, akita pasmine, papilona i špringer španijela. Klasična progresivna degeneracija fotoreceptora - štapića i čunjića (engl. *Progressive rod-cone degeneration*, PRCO) može se pojaviti već u prvih nekoliko tjedana života dok se kasnija pojava manifestira u dobi od 5 do 7 godina. Kod velikih pasmina pasa najčešće se javlja u kasnijoj dobi oko 10. godine života. Uzimajući u obzir i druge pasmine bolest se najčešće javlja u razdoblju od 5. do 12. godine života (DOSTAL i sur., 2011.). Pasmine koje su pogođene u ranoj životnoj dobi su irski seteri i koliji, a pasmine kod kojih se javlja u kasnijoj dobi su engleski springer spanijeli i labrador retrieveri (PANG i sur. 2010.).



Slika 12. Labrador retriever s progresivnom atrofijom retine

(Izvor: <https://www.animalabs.com/hr/bolesti-oka-kod-pasa/>)

Klasični tip progresivne retinalne atrofije koji se naziva progresivna degeneracija štapića i čunjića ima autosomno recesivni tip nasljeđivanja. Oblik nasljeđivanja je autosomno recesivan. Nedavno je dokazano da je progresivna atrofija retine s autosomno recesivnim obrascem nasljeđivanja uzrokovana mutacijom u novootkrivenom genu CCD66 (engl. *Coiled-Coli-Domain containinig 66*). Kod zlatnih retrievera je otkriveno postojanje drugog gena, SLC4A3, za koji je zabilježena mutacija, ali veliki dio slučajeva (44%) još do dan danas nije objašnjen na molekularno genetskoj razini, što ukazuje da je bolest u ovoj pasmini heterogena i da postoje 3 različita oblika bolesti (GELATT i PLUMMER, 2022.).

HITTI-MALIN i sur. (2020.) navode da su rezultati cjelogenomske asocijacijske studije ukazali da su značajne prisutne mutacije na genu IMPG2 (engl. *Interphotoreceptor Matrix ProteoGlycan 2*) kao i mutacije na genu CEP97 (engl. *CEntrosomal Protein 97*) (SPEKTOR i sur., 2007.).

Kod sibirskih haskija više oboljevaju mušjaci, što ukazuje na X-vezano naslijeđivanje. Klinički znakovi X-vezane degeneracije mrežnice uključuju noćno sljepilo i rane oftalmološke znakove degeneracije mrežnice, koji se obično pojavljuju u dobi od 2 do 4 godine (GELATT i PLUMMER, 2022.). Istoimeni autori navode da je u pasmine engleski mastif provedeno istraživanje u kojem se zaključilo da se bolest naslijeđuje dominantnim putem. Otkrivena je točkasta mutacija na rodopsin genu (engl. *Canine Rhodopsin Gene*, CRG) koja je nazvana T4R mutacija, s učinkom zamjene treonin u arginin na četvrtom kodonu.

2.12. von Willebrandova bolest tipa 1

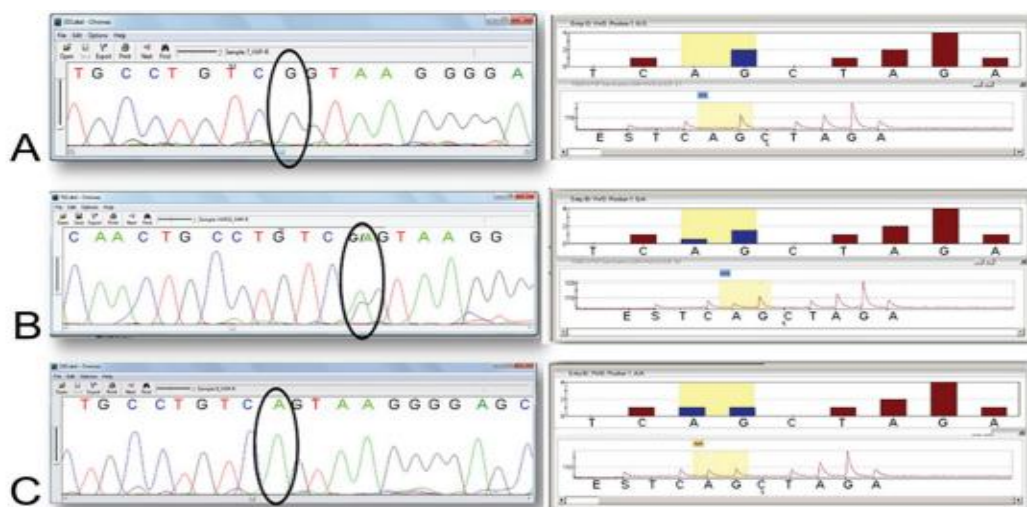
Von Willebrandova bolest (engl. *von Willebrand disease*, vWD) je najčešća nasljedna bolest s poremećajem zgrušavanja krvi kod pasa. Kod vWD, tijelo ne proizvodi dovoljno proteina zvanog von Willebrandov faktor, koji je ključan u pomaganju trombocitima da formiraju krvni ugrušak. Ovaj poremećaj može dovesti do prekomjernog krvarenja što može ugroziti život jedinke i posljedično smrt u najtežim slučajevima (JONES, 2022.a, b, c.).

Postoje 3 tipa von Willebrandove bolesti. Tip 1 je najblaži oblik kod kojeg je von Willebrandov faktor prisutan, ali u maloj količini. Neki od kliničkih znakova su blago krvarenje prilikom ozljeda ili operacija ali se može pojaviti i spontano krvarenje, pogotovo krvarenje iz nosa, hematurija te pojava krvi iz jednjaka, želuca ili crijeva (KUSCHMIDER, 2024.).

Pasmine koje najučestalije obolijevaju od ovog tipa bolesti su zlatni retriever, njemački ovčar, bernski planinski pas, doberman pinč, šetlandski ovčar i veliki pudl. Von Willebrandova bolest se dijagnosticira „*screening*“ testom vremena krvarenja obrazne sluznice (engl. *Buccal Mucosal Bleeding Time*, BMBT), koja se izvodi prije operacije kako bi se vidjelo da li se krv grušava ili ne. Izvodi se i mjerenje von Willebrandovog faktora iz uzorka krvi gdje je normalna količina od 70 do 80% , a granica je 50-69%. Psi koji imaju manje od 49% su rizični i ne bi se trebali koristiti u daljnjoj reprodukciji. Danas su dostupna testiranja koja skeniraju genetski profil jedinke (BROOKS, 2023.).

Von Willebrandova bolest je neizlječiva, a terapeuta se samo simptomatski. Psi koji su oboljeli od bolesti, a podvrgnuti su operaciji, obično se tretiraju krvnim pripravcima kako bi povećali vWD faktor, a može se primijeniti i hormon dezmopresin acetat (JONES, 2022.a, b, c.). Von Willebrandova bolest tipa 1 se nasljeđuje autosomno dominantnim putem sa nepotpunom prisutnošću, što znači da neće svi psi koji naslijede mutaciju od roditelja pokazivati simptome bolesti. CRESPI i sur. (2018.) su proveli istraživanje na doberman pinčevima u Argentini. Otkriveno je da je von Willebrandova bolest tipa 1 kod doberman pinčeva povezana sa G-A transverzijom u posljednjoj bazi eksona 43 von Willebrandovog gena (c.7437G>A). Ova mutacija dovodi do pomaka okvira čitanja, što dovodi do skraćivanja proteina odgovornih za koagulacijske faktore. Razvili su test zasnovan na pirosekvenciranju (određivanje redosljeda nukleotida u DNK) i dalje proučavali način nasljeđivanja ove bolesti na temelju pedigrea i kliničkih nalaza. DNK je genotipizirana metodom sekvenciranja te su svi psi razvili genotip za mutaciju s prisutnom mutacijom c.7437G>A. CRESPI i sur. (2018.) navode da na temelju dobivenih podataka srodnih i

nesrodnih životinja izrađeno je rodoslovlje i analizirani su podaci pod pretpostavkom da obje grupe imaju zajedničkog pretka s genotipom A/A. Sve jedinice sa G/A i A/A genotipovima imali su roditelje sa mutiranim alelom. Nijedna od G/G životinja nije pokazivala simptome koji bi ukazivali na poremećaje koagulacije. Prisustvo zajedničkog pretka sa mutiranim alelom objašnjava veću učestalost A gena u srodnim grupama u usporedbi s nesrodnom grupom. Na osnovi kliničkih zapisa njihovi rezultati su pokazali da su samo životinje s barem jednim mutiranim alelom imale kliničke simptome, što vodi k tome da se radi o dominantnom nasljeđivanju s nepotpunom prisutnosti u populaciji.



Slika 13. Elektroferogrami i pirogrami mutacije c.7437G>A dobiveni DNA sekvenciranjem i pirosekvenciranjem. Slika A. homozigotni normalni genotip (G/G), slika B. heterozigotni genotip (G/A) i slika C. homozigotni mutirani genotip (A/A) (Izvor: CRESPI i sur., 2018.).

3. ZAKLJUČCI

Povećanjem svijesti o nasljednim bolestima pasa i provođenjem odgovarajućih genetskih testova može se značajno smanjiti njihova prevalencija. Analiza nasljednih bolesti velikih pasmina pasa pokazuje da su one uzrokovane složenim genetskim mutacijama koje utječu na različite tjelesne sustave, uključujući neurološki, mišićni i kardiovaskularni sustav. Identifikacija genetskih varijanti ključna je za razumijevanje patofiziologije bolesti i njihovu prevalenciju putem planskog uzgoja pojedinih pasmina.

Opisane bolesti predstavljaju značajan problem za pse, vlasnike, za veterinarsku praksu i uzgajivače, kao i za koncept dobrobiti životinja. Korištenjem genetskih testova dostupnih na tržištu u akreditiranim i ovlaštenim laboratorijima, moguće je na vrijeme identificirati potencijalno nepoželjne varijante gena, što smanjuje rizik za oboljenje i daljnje širenje bolesti u uzgoju.

Kontinuirana edukacija svih sudionika u uzgoju te daljnje metode istraživanja za identifikaciju novih mutacija gena, uvelike mogu pomoći u razvoju terapijskih metoda u cilju očuvanja zdravlja pasa. Suradnja svih dionika, vlasnika, doktora veterinarske medicine i molekularnih biologa potrebna je u cilju osiguranja odgovornog uzgoja pasa, bolje kvalitete života i očuvanje zdravlja različitih pasmina.

Za postavljanje točne dijagnoze i u svrhu savjetovanja, od izuzetne su važnosti rezultati molekularno-genetskih analiza, s ciljem budućeg razvoja etiološke terapije nasljednih bolesti pasa.

4. LITERATURA

- AGLER, C., D. M. NIELSEN, G. URKASEMSIN, A. SINGLETON, N. TONOMURA, S. SIGURDSSON, R. TANG, K. LINDER, S. AREPALLI, D. HERNANDEZ, K. LINDBALD-TOH, J. VAN DE LEEMPUT, A. MOTSINGER-REIF, D. P. O'BRIEN, J. BELL, T. HARRIS, S. STEINBERG, N. J. OLBY (2014): Canine hereditary ataxia in old english sheepdogs and gordon setters is associated with a defect in the autophagy gene encoding *RAB24*. *PLoS Genet.* 6, 10(2): e1003991.
- AKC, American Kennel Club (2024): Ataxia in Dogs, What You Need To Know. <https://www.akc.org/expert-advice/health/ataxia-in-dogs/> (10.07.2024.)
- BANNASCH, D., N. SAFRA, A. YOUNG, N. KARMI, R. S. SCHAIBLE, G. V. LING (2008): Mutations in the *SLC2A9* gene cause hyperuricosuria and hyperuricemia in the dog. *PLoS Genet.* 4, 11:e1000246.
- BARTHÉLÉMY, I., N. CALMELS, R. B. WEISS, L. TIRET, A. VULIN, N. WEIN, C. PECCATE, C. DROUGARD, C. BEROUD, N. DEBURGRAVE, J.-L. THIBAUD, C. ESCRIOU, I. PUNZÓN, L. GARCIA, J.-C. KAPLAN, K. M. FLANIGAN, F. LETURCQ, S. BLOT (2020): X-linked muscular dystrophy in a Labrador Retriever strain: phenotypic and molecular characterisation. *Skeletal Muscle.* 10, 23.
- BRONS, A. K., P. S. HENTHORN, K. RAJ, C. A. FITZGERALD, J. LIU, A. C. SEWELL, U. GIGER (2013): *SLC3A1* and *SLC7A9* mutations in autosomal recessive or dominant canine cystinuria: A new classification system. *J. Vet. Intern. Med.* 27, 1400-1408.
- BROOKS, W. (2023): Von Willebrand's disease in dogs. <https://veterinarypartner.vin.com/default.aspx?pid=19239&id=4952042> (11. 08. 2024.)
- BOUCHÉ, T. V., J. R. COATES, S. A. MOORE, D. FAISSLER, M. RISHNIW, N. J. OLBY (2023): Diagnosis and management of dogs with degenerative myelopathy: A survey of neurologists and rehabilitation professionals. *J. Vet. Intern. Med.* 37, 1815-1820.
- BROSCHK, C., O. DISTL (2005): Dilated cardiomyopathyn (DCM) in dogs-pathological, clinical, diagnosis and genetic aspects. *Dtsch. Tierarztl. Wochenschr.* 112, 380-385.
- BRUUN, C. S., K. H. JÄDERLUND, M. BERENDT, K. B. JENSEN, E. H. SPODSBERG, H. GREDAL, G. D. SHELTON, J. R. MICKELSON, K. M. MINOR, H. LOHI, I. BJERKÅS, Ø. STIGEN, A. ESPENES, C. ROHDIN, R. EDLUND, J. OHLSSON, S. CIZINAUSKAS, P. S. LEIFSSON, C. DRÖGEMÜLLER, L. MOE, S. CIRERA, M. FREDHOLM (2013): A *Gly98Val* Mutation in the N-Myc Downstream Regulated Gene 1 (*NDRG1*) in Alaskan Malamutes with Polyneuropathy. *PLoS ONE* 8, e54547.

- COATES, J. R., F. A. WININGER (2010): Canine degenerative myelopathy. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 40, 929-950.
- COSFORD, K. L., S. M. TAYLOR, L. THOMPSON, G. D. SHELTON (2008): A possible new inherited myopathy in a young Labrador retriever. *Can. Vet. J.* 49, 393-397.
- CRESPI, J. A., L. S. BARRIENTOS, G. GIOVAMBATTISTA (2018): Von Willebrand disease type 1 in Doberman Pinscher dogs: genotyping and prevalence of the mutation in the Buenos Aires region, Argentina. *J. Vet. Diagn. Invest.* 30, 310-314.
- DEWEY, C. W., R. C. DA COSTA (2016a): Myelopathies: Disorders of the skeletal muscle. U: Practical guide to canine and feline neurology (C.W.Dewey i R.C.da COSTA, Ur.) John Wiley & Sons, SAD. str. 484 - 487.
- DEWEY, C.W., R.C. DA COSTA (2016b): Myelopathies: Disorders of the skeletal muscle. U: Practical guide to canine and feline neurology (C. W. Dewey i R. C. Da COSTA, Ur.). John Wiley & Sons , SAD, str. 359-361.
- DEWEY, C.W., R.C. DA COSTA (2016c): Disorders of the peripheral nervous system: Mononeuropathies and Polyneuropathies. U: Practical guide to canine and feline neurology (C. W. Dewey i R. C. da COSTA, Ur.) John Wiley & Sons, SAD, str. 445-449.
- DOSTAL, J., A. HRDLICOVA, P. HORAK (2011): Progressive rod-cone degeneration (PRCD) in selected dog breeds and variability in its phenotypic expression. *Vet. Med. Czech.* 56, 243-247.
- DRAŽEK-KUBIAK, M., M. LEW, S. LEW (2018): Electroretinographic findings in day-blind dogs. *Acta Vet. Hung.* 66, 204-214.
- EKENSTEDT, K. J, D. BECKER, K. M. MINOR, G. D. SHELTON, E. E. PATTERSON, T. BLEY, A. OEVERMANN, T. BILZER, T. LEEB, C. DRÖGEMÜLLER, J. R. MICKELSON (2014): An ARHGEF10 deletion is highly associated with a juvenile-onset inherited polyneuropathy in Leonberger and Saint Bernard dogs. *PLoS Genet.* 10, 10: e1004635
- EMINAGA, S., G. B. CHERUBINI, G. D. SHELTON (2012): Centronuclear myopathy in a Border collie dog. *J. Small Anim. Pract.* 53, 608-612.
- FARRELL, L. L., J. J. SCHOENBECK, P. WIENER, D. N. CLEMENTS, K. M. SUMMERS (2015): The challenges of pedigree dog health: approaches to combating inherited disease. *Canine Genet. Epidemiol.* 2, 1 – 14.

- FELIU - PASCAL, A. L., G. D. SHELTON, M. P. TARGETT, S. N. LONG, E. J. COMERFORD, C. McMILLAN, D. DAVIES, C. RUSBRIDGE, D. MELLOR, K. C. CHANG, T. J. ANDERSON (2006): Inherited myopathy of great Danes. *J. Small Anim. Pract.* 47, 249-254.
- FORMAN, O. P., L. DE RISIO, K. MATIASEK, S. PLATT, C. MELLERSH (2015): Spinocerebellar ataxia in the Italian Spinone dog is associated with an intronic GAA repeat expansion in ITPR1. *Mamm. Genome.* 26, 108-117.
- GAAR-HUMPHREYS, K. R., T. C. F. SPANJERSBERG, G. SANTARELLI, G. C. M. GRINWIS, V. SZATMÁRI, B. A. J. ROELEN, A. VINK, J. P. VAN TINTELEN, F. W. ASSELBERGS, H. FIETEN, M. HARAKLOVA, F. G. VAN STEENBEEK (2022): Genetic basis of dilated cardiomyopathy in dogs and its potential as a bidirectional model. *Animals* 12, 1679.
- GELATT, K. N., C. E. PLUMMER (2022): Inherited retinal degenerations/dystrophies. U: *Essentials of veterinary ophthalmology* (K. N. Gelatt i C. E. Plummer, Ur.), Wiley Blackwell, SAD, str. 494 – 500.
- GORTEL, K., D. M. HOUSTON, T. KUIKEN, C. L. FRIES, B. BOISVERT (1996): Inherited myopathy in a litter of Labrador retrievers. *Can. Vet. J.* 37, 108-110.
- HENTHORN, P. S., J. LIU, T. GIDALEVICH, J. FANG, M. L. CASAL, D. F. PATTERSON, U. GIGER (2000): Canine cystinuria: polymorphism in the canine SLC3A1 gene and identification of a nonsense mutation in cystinuric Newfoundland dogs. *Hum. Genet.* 107, 295-303.
- HITTI-MALIN, R. J, L. M. BURMEISTER, S. L. RICKETTS, T. W. LEWIS, L. PETTIT, M. BOURSNEILL, E. C. SCHOFIELD, D. SARGAN, C. S. MELLERSH (2020): A LINE-1 insertion situated in the promoter of IMPG2 is associated with autosomal recessive progressive retinal atrophy in Lhasa Apso dogs. *BMC Genet.* 21, 100.
- JÄDERLUND, K. H., I. B. KÖRBERG, A. NØDTVED (2011): Inherited polyneuropathy in Leonberger dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 25, 997-1002.
- JONES, S. (2022a): Hyperuricosuria in dogs: breeds at risk, genetic testing, symptoms, treatment and more. <https://www.caninejournal.com/hyperuricosuria-in-dogs/> (03.08.2024.)
- JONES, S. (2022b): Degenerative myelopathy in dogs: Symptoms, prognosis, treatment and more. <https://www.caninejournal.com/degenerative-myelopathy/> (15.08.2024.)

- JONES, S. (2022c): Von Willebrand's Disease In Dogs: at-risk breeds, testing, symptoms and more. <https://www.caninejournal.com/von-willebrand-disease-in-dogs/> (30.09.2024.)
- KARMI, N., E. A. BROWN, S. S. HUGHES, B. McLAUGHLIN, C. S. MELLERSH, V. BIOURGE, D. L. BANNASCH (2010): Estimated frequency of the canine hyperuricosuria mutation in different dog breeds. *J. Vet. Intern. Med.* 24, 1337-1342.
- KOVAŘÍKOVÁ, S., P. MARŠÁLEK, K. VROBOVÁ (2021): Cystinuria in dogs and cats: what do we know after almost 200 years? *Animals.* 11, 2437.
- KUSCHMIDER, R. (2024): What to know about von Willebrand disease in dogs? <https://www.webmd.com/pets/dogs/what-to-know-von-willebrand-disease-dogs> (11.08.2024.)
- LI, F. Y., P. A. CUDDON, J. SONG, S. L. WOOD, J. S. PATTERSON, G. D. SHELTON, I. D. DUNCAN (2006): Canine spongiform leukoencephalomyelopathy is associated with a missense mutation in cytochrome b. *Neurobiol. Dis.* 21, 35-42.
- MAURI, N., M. KLEITER, M. LESCHNIK, S. HÖGLER, E. DIETSCHI, M. WIEDMER, J. D. HENKE, F. STEFFEN, S. SCHULLER, C. GURTNER, N. STOKAR-REGENSCHEIT, D. O'TOOLE, T. BILZER, C. HERDEN, A. OEVERMANN, V. JAGANNATHAN, T. LEEB (2017): A missense variant in KCNJ10 in Belgian Shepherd dogs affected by spongy degeneration with cerebellar ataxia (SDCA1). *G3* . 7, 663-669.
- MEURS, K. M., J. A. STERN, D. D. SISSON, M. D. KITTLESON, S. M. CUNNINGHAM, M. K. AMES, C. E. ATKINS, T. DEFRANCESCO, T. E. HODGE, B. W. KEENE, Y. REINA DORESTE, M. LEUTHY, A. A. MOTSINGER-REIF, S. P. TOU (2013): Association of dilated cardiomyopathy with the striatin mutation genotype in boxer dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 27, 1437-1440.
- MICHALAKIS, S., M. GERHARDT, R. GÜNTHER, S. PRIGLINGER, C. PRIGLINGER (2022): Achromatopsia: Genetics and Gene Therapy. *Mol. Diagn. Ther.* 26, 51–59.
- MINOR, K. M., A. LETKO, D. BECKER, M. DRÖGEMÜLLER, P. J. J. MANDIGERS, S. R. BELLEKOM, P. A. J. LEEGWATER, Q. E. M. STASSEN, K. PUTSCHBACH, A. FISCHER, T. FLEGEL, K. MATIASEK, K. J. EKENSTADT, E. FURROW, E. E. PATTERSON, S. R. PLATT, P. A. KELLY, J. P. CASSIDY, G. D. SHELTON, K. LUCOT, D. L. BANNASCH, H. MARTINEAU, C. F. MUIR, S. L. PRIESTNALL, D. HENKE, A. OEVERMANN, V. JAGANNATHAN, J. R. MICKELSON, C. DRÖGEMÜLLER (2018): Canine *NAPEPLD*-associated models of human myelin disorders. *Sci. Rep.* 8, 5818.

- MIYAZATO, L. G., J. R. E. MORAES, D. C. BERETTA, J. N. KORNEGAY (2011): Muscular dystrophy in dogs: does the crossing of breeds influence disease phenotype? *Vet. Pathol.* 48, 655-662.
- MLYNAR, P. (2023): Achromatopsia (Day blindness) in dogs: symptoms, causes and treatments. <https://dogtime.com/dog-health/120072-achromatopsia-day-blindness-dogs-symptoms-causes-treatments> (01.10.2024.)
- MSD, Merck, Sharp and Dohme (2023): Dilated cardiomyopathy in dogs and cats. <https://www.msdrvmanual.com/circulatory-system/cardiomyopathy-in-dogs-and-cats/dilated-cardiomyopathy-in-dogs-and-cats> (28.09.2024.)
- NOLTE, A., A. BELLO, M. DRÖGEMÜLLER, T. LEEB, E. BROCKHAUS, W. BAUMGÄRTNER, P. WOHLSEIN (2016): Neuronal ceroid lipofuscinosis in an adult American Staffordshire Terrier. *Tierarztl. Prax. Ausg. K. Kleintiere Heimtiere* 44, 431-437.
- OEVERMANN, A., T. BLEY, M. KONAR, J. LANG, M. VANDEVELDE (2008): A novel leukoencephalomyelopathy of Leonberger dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 22, 467-471.
- PANG, J. J., J. ALEXANDER, B. LEI, W. DENG, K. ZANG, Q. LI, B. CHANG, W. W. HAUSWIRTH (2010): Achromatopsia as a potential candidate for gene therapy. *Adv. Exp. Med. Biol.* 664, 639-646.
- SPEKTOR, A, W. Y. TSANG, D. KHOO, B. D. DYNLACHT (2007): Cep97 and CP110 suppress a cilia assembly program. *Cell.* 130, 678–690.
- SPIELMAN, B. (2015): Polyneuropathy in dogs. <https://www.petplace.com/article/dogs/pet-health/polyneuropathy-in-dogs>. (09.08.2024.)
- STEE, K., M. VAN POUCKE, M. LOWRIE, L. VAN HAM, L. PEELMAN, N. OLBY, S. F. M. BHATTI (2023): Phenotypic and genetic aspects of hereditary ataxia in dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 37, 1306-1322.
- STEFFEN, F., T. BILZER, J. BRANDS, L. GOLINI, V. JAGANNATHAN, M. WIEDMER, M. DRÖGEMÜLLER, C. DRÖGEMÜLLER, T. LEEB (2015): A nonsense variant in COL6A1 in Landseer dogs with muscular dystrophy. *G3.* 5, 2611–2617.
- THE KENNEL CLUB (2021): DNA test-LEMP (Leukoencephalomyelopathy) <https://www.thekennelclub.org.uk/health-and-dog-care/health/getting-started-with-health-testing-and-screening/dna-testing/dna-test-lemp/> (05. 10. 2024.)

- VETLEXICON (2021): Cerebellar hereditary ataxia.
<https://www.vetlexicon.com/canis/neurology/articles/cerebellar-hereditary-ataxia/>
(13.10.2024.)
- VILLANI, N. A., G. BULLOCK, J. R. MICHAELS, O. YAMATO, D. P. O'BRIEN T. MHLANGA-MUTANGADURA, G. S. JOHNSON, M. L. KATZ (2019): A mixed breed dog with neuronal ceroid lipofuscinosis is homozygous for a CLN5 nonsense mutation previously identified in Border Collies and Australian Cattle Dogs. *Mol. Genet. Metab.* 127, 107-115.
- WADE, C. M., A. Y. H. PAN, R. M. TAYLOR, P. WILLIAMSON (2022): Cerebellar abiotrophy in australian working kelpies is associated with two major risk loci. *Genes* 13, 1709.
- WEIR, M., T. HUNTER, R. DOWNING (2023a): Ataxia in dogs.
<https://vcahospitals.com/know-your-pet/ataxia-in-dogs> (05.07.2024.)
- WEIR, M., T. HUNTER, R. DOWNING (2023b): Degenerative myelopathy in dogs.
<https://vcahospitals.com/know-your-pet/degenerative-myelopathy-in-dogs>
(30.09.2024.)
- YEH, Y. C., O. GOLDSTEIN, A. V. KUKKOVA, D. HOLLEY, A. M. KNOLLINGER, H. J. HUSON, S. E. PEARCE-KELLING, G. M. ACLAND, A. M. KOMÁROMY (2013): Genomic deletion of CNGB3 is identical by descent in multiple canine breeds and causes achromatopsia. *BMC Genet.* 14, 27.
- YOUNG, A. (2020): Hyperuricosuria. <https://healthtopics.vetmed.ucdavis.edu/health-topics/canine/hyperuricosuria> (03.10.2024.)

5. SAŽETAK

NAJUČESTALIJE NASLJEDNE BOLESTI U VELIKIH PASMINA PASA

Mihovila Ivanda

Cilj diplomskog rada bio je ukratko prikazati najučestalije nasljedne bolesti kod velikih pasmina pasa, a to su: cerebralna ataksija, cistinurija, degenerativna mijelopatija, dilatacijska kardiomiopatija, dnevna sljepoća, hiperurikozurija, leukoencefalomiopatija, mišićna distrofija, nasljedna miopatija, polineuropatija, progresivna atrofija retine i von Willebrandova bolest tip 1.

Za svaku bolest je navedeno kako se manifestira i kako utječe na zdravlje pasa te su opisane dijagnostičke metode i genetske mutacije koje ih uzrokuju. Istaknuta je važnost genetskog testiranja u dijagnostici, kako bi se pravovremeno identificirali nositelji bolesti i stanja te se spriječilo njihovo moguće širenje bolesti u uzgojima pasa.

Također, opisana su istraživanja u kojima su otkrivene nove genetske varijante povezane s nasljednim bolestima pasa, odnosno navedene su najznačajnije varijante gena odgovorne za njihovu pojavu.

U diplomskom radu opisani su tijek i nastanak bolesti. Zaključna razmatranja ističu da su genetska testiranja ključan čimbenik u smanjenju rizika i prijenosa nepoželjnih varijanti gena čime se smanjuje pojavnost nasljednih bolesti u populacijama velikih pasmina pasa, te osigurava poboljšanje njihova zdravlja i dobrobiti životinja.

Ključne riječi: pas, nasljedne bolesti, genetsko testiranje, uzgoj

6. *SUMMARY*

THE MOST COMMON HEREDITARY DISEASES IN LARGE BREEDS OF DOGS

Mihovila Ivanda

The aim of the thesis was to briefly present the most common hereditary diseases in large dog breeds: cerebral ataxia, cystinuria, degenerative myelopathy, dilated cardiomyopathy, day blindness, hyperuricosuria, leukoencephalopathy, muscular dystrophy, hereditary myopathy, polyneuropathy, progressive retinal atrophy, and von Willebrand disease type 1.

For each disease, it is stated how it manifests itself and how it affects the health of dogs. The diagnostic methods and genetic mutations that cause them are described. The importance of genetic testing in diagnostics was emphasized in order to timely identify the carriers of diseases and conditions and to prevent their possible spread in dog breeding.

The research also unveiled new genetic variants linked to hereditary diseases in dogs, underscoring their significance. The most crucial gene variants responsible for these diseases are meticulously listed, providing a comprehensive understanding of their occurrence.

The thesis delves into the course and origin of the disease, providing a comprehensive understanding. The concluding remarks highlight that genetic testing is a pivotal tool in mitigating the risk and transfer of undesirable gene variants. This, in turn, reduces the prevalence of hereditary diseases in populations of large dog breeds, thereby enhancing their health and welfare.

Key words: dog, hereditary diseases, genetic testing, breeding

7. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 21. srpnja 1997. u Makarskoj gdje sam završila osnovnu školu i opću gimnaziju. Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2016. godine i na petoj godini sam se opredijelila za smjer Veterinarsko javno zdravstvo. Sudjelovala sam na edukativnoj izložbi Reptilomanija+ od 2017. do 2020. godine. Tijekom 2023. godine pohađala sam ljetnu školu akvakulture u organizaciji VetNEST CEEPUS. Stručno klinički rad sam odradila u veterinarskoj ambulanti Dodo vet.