

Diagnostyka chorób dziedzicznych u koni

Choroby oraz anomalie o podłożu genetycznym mogą występować już w chwili narodzin bądź ujawnić się dopiero z czasem.

Wraz z postępem wiedzy na temat końskiego genomu badania z zakresu biologii molekularnej potwierdziły uwarunkowanie genetyczne niektórych z tych schorzeń.

Nowoczesna biologia molekularna dysponuje dziś metodami diagnostycznymi umożliwiającymi bezpośrednio wykazanie obecności mutacji odpowiedzialnej za ich występowanie. Dzięki temu zarówno weterynarze jak i hodowcy mają nie tylko możliwość odróżnienia zwierząt dotkniętych mutacją od zwierząt zdrowych, ale przede wszystkim mogą również uzyskać istotne informacje o tym, które spośród osobników nie wykazujących objawów są nosicielami danej mutacji. W ten sposób możliwe jest uniknięcie skojarzeń obciążonych potencjalnym ryzykiem.

Badanie DNA możliwe jest niezależnie od wieku zwierzęcia i może być wykonane już u źrebięcia.

Wynik badania genetycznego jest stały i nie ulega zmianie przez całe życie.

W dalszej części przedstawiono w formie zestawienia w zależności od rasy konia obraz kliniczny, tryb dziedziczenia oraz diagnostykę wad o podłożu genetycznym wykrywalnych obecnie przy pomocy metod biologii molekularnej.

SCID

SCID (*severe combined immunodeficiency*), czyli ciężki złożony niedobór odporności, jest najstarszą spośród znanych uwarunkowanych dziedzicznie chorób u koni. Zespół ten dotyczy arabsów oraz ich krzyżówek i stanowi pierwotny i śmiertelny w przebiegu niedobór immunologiczny charakteryzujący się niezdolnością organizmu do produkcji limfocytów B i T, a także niedoborem interferonu gamma oraz immunoglobuliny IgM. Choroba dziedziczona jest w trybie autosomalnie recesywnym przy częstotliwości występowania na poziomie 2-3% oraz nosicielstwie rzędu 25%.

Źrebięta dotknięte tym schorzeniem są bardzo podatne na infekcję. W zależności od ilości przeciwciał uzyskanych od matki u źrebięcia prędzej czy później (najpóźniej w ciągu pierwszych dwóch miesięcy życia) pojawiają się zakażenia oportunistyczne, typowe są również infekcje wywoływane adenowirusami. Infekcje dotyczą głównie dróg oddechowych oraz przewodu pokarmowego. U chorych zwierząt obserwuje się również silną i utrzymującą się limfopenię. U większości chorych źrebiąt zgon następuje w ciągu pierwszych pięciu miesięcy życia.

HERDA

HERDA (*hereditary equine regional dermal asthenia*), znana też jako *Hyperelastosis cutis*, jest chorobą skóry o charakterze degeneracyjnym i dotyczy koni rasy Quarter Horse. Wśród populacji nosicielstwo recesywnie dziedzicznej mutacji odpowiedzialnej za tę chorobę kształtuje się na poziomie ok. 1.8 – 6.5%.

Źrebięta przychodzą na świat zwykle bez objawów choroby. Obszary skóry, na których później pojawią się uszkodzenia, tworzą skupiska i są rozmieszczone na ciele nierównomiernie, lecz choroba atakuje głównie grzbiet i z tego powodu stwierdzona zostaje często dopiero w momencie, gdy koń ma zacząć jeździć pod siodłem, tj. mniej więcej w wieku 2 lat. Skóra koni dotkniętych schorzeniem jest bardzo rozciągliwa, podatna na zbliznowacenia i często wykazuje poważne uszkodzenia. Często obserwuje się również surowiczaki i krwiaki.

Badania histologiczne były w stanie jedynie w sporadycznych przypadkach wskazać na obecność choroby, ale nie umożliwiały jej zdiagnozowania.

HYPP

Hiperkaliemiczne porażenie okresowe, czyli HYPP (*hypercalemic periodic paralysis*), dotyczy koni takich ras jak Quarter Horse, Paint Horse, Appaloosa oraz innych linii pochodzących od ogiera Impressive należącego do rasy Quarter Horse. Konie te są najczęściej bardzo dobrze umięśnione, a w okresach pomiędzy ujawniającymi się klinicznymi objawami choroby mogą z powodzeniem funkcjonować jako zwierzęta pokazowe i sportowe.

Najczęstszym objawem klinicznym jest ogólne osłabienie. Obserwuje się również skurcze oraz drżenie mięśni, przy czym objawy kliniczne mogą przebierać zarówno postać podkliniczną jak i postać ciężką. Do powikłań groźnych dla życia należą arytmia serca (wtórnie do hiperkaliemii) oraz ryzyko uduszenia w wyniku skurczu krtani.

W przypadku wystąpienia objawów klinicznych możliwe jest stwierdzenie hiperkaliemii metodami laboratoryjnymi. Enzymy mięśniowe zwykle kształtują się w normie bądź są nieznacznie podwyższone.

Pierwsze okresy manifestacji choroby obserwuje się najczęściej u zwierząt pomiędzy trzecim a siódmym rokiem życia. Hiperkaliemiczne porażenie okresowe wywoływane jest mutacją fragmentu genu odpowiedzialnego za kanały sodowe komórek mięśniowych. Choroba dziedziczona jest w trybie autosomalnie dominującym. W przypadku homozygotycznego nosicielstwa wadliwego genu objawy choroby są cięższe niż u nosicieli heterozygotycznych. W odróżnieniu od mięśniochwatu porażennego, który zawsze wiąże się z ruchem, hiperkaliemiczne porażenie okresowe zwykle nie występuje w trakcie aktywności fizycznej zwierzęcia, lecz podczas okresów spoczynku, w trakcie karmienia bądź w sytuacjach stresowych (transport, zmiana karmy, głódówka). Kliniczne objawy choroby może wywoływać również długotrwała pozycja stojąca oraz dieta bogata w potas.

PSSM

PSSM (*polysaccharide storage myopathy*), czyli przewlekły mięśniochwąt porażenny, jest chorobą polegającą na nieprawidłowym metabolizmie glikogenu, która osłabia, a czasem może nawet stanowić zagrożenie dla życia zwierzęcia. Choroba występuje w wielu hodowlach, głównie u koni Quarter Horse, American Paint i Appaloosa, ale również u koni pociągowych i gorącokrwistych oraz u krzyżówek wszystkich wymienionych ras.

Choroba charakteryzuje się magazynowaniem anormalnych polisacharydów, a także nadmiernym odkładaniem się zwykłych cukrów w tkance mięśniowej.

Objawy kliniczne zbliżone są do objawów mięśniochwatu porażennego i mogą obejmować niechęć do ruchu, drżenie mięśni, sztywnienie mięśni, nadmierną transpirację, naprzemienne kulawizny, wyciąganie tylnych kończyn, a także niezdolność ruchową. Objawy pojawiają się najczęściej po 10-20 minutach lekkiej aktywności fizycznej. Mięśnie dotknięte objawami kończyny tylnej są wówczas twarde i powodują ból, a poziom enzymów mięśniowych jest podwyższony. U wielu koni dotkniętych tą chorobą obserwowano wcześniej powtarzające się fazy problemów mięśniowych. U zwierząt wykazujących objawy choroby może wystąpić mioglobinuria, a także związane z nią zaburzenia czynności nerek. Konie dotknięte chorobą wykazują nadmierną wrażliwość na insulinę, co prowadzi w rezultacie do zwiększenia transportu glukozy do komórek mięśniowych.

Generalnie uważa się, iż przewlekły mięśniochwąt porażenny odpowiedzialny jest za znaczną część schorzeń nerwowo-mięśniowych występujących w hodowlach dotkniętych tą chorobą.

GBED

Do niedawna GBED (*glycogen branching enzyme deficiency*), czyli choroba spichrzeniowa glikogenu typu IV, nie była w ogóle znana jako jednostka chorobowa, m.in. ze względu na mnogość objawów klinicznych bardzo zbliżonych do objawów towarzyszących innym chorobom źrebiąt. Wykrycie choroby nie było możliwe również w wyniku rutynowego pośmiertnego barwienia tkanki mięśniowej. Jednak odkąd biologia molekularna jest w stanie wykryć mutację odpowiedzialną za tę chorobę oraz dysponuje odpowiednim testem genetycznym, badania epidemiologiczne pokazują, iż mutacja ta występuje u koni Quarter Horse, Paint Horse oraz w liniach pokrewnych, a częstotliwość jej występowania kształtuje się na poziomie ok. 10%. Przypuszcza się, że GBED jest przyczyną co najmniej 3% poronień u koni Quarter Horse.

U źrebiąt dotkniętych tą chorobą nie występuje GBE, czyli enzym odpowiedzialny za prawidłową syntezę i magazynowanie glikogenu. Choroba atakuje głównie tkankę mięśni szkieletowych, mięśnia sercowego oraz mózg.

Do objawów klinicznych GBED należą:

- poronienia, poród martwego płodu, narodziny bardzo słabych źrebiąt
- nagła śmierć sercowa – głównie na pastwisku – lub śmierć w wyniku ataku
- przyspieszony oddech wskutek osłabienia mięśni oddechowych
- ogólne osłabienie, głównie podczas wstawania.

Jak dotąd wszystkie zwierzęta, u których stwierdzono chorobę, były usypiane względnie dożywały maksymalnie 18 tygodni.

EBJ

EBJ (*epidermolysis bullosa junctionalis*), znana również jako EB Herlitz, jest dziedziczną chorobą skóry. Obserwuje się ją głównie u belgijskich koni pociągowych, ale jej przypadki odnotowano również w hodowlach koni American Saddlebred. Wadliwy gen dziedziczony jest w trybie autosomalnie recesywnym. Choroba objawia się tworzeniem się pęcherzy w obrębie skóry i oddzielaniem się naskórka. Uszkodzenia skóry występują już u nowo narodzonych źrebiąt bądź pojawiają się najpóźniej w ciągu dwóch pierwszych dni życia.

Pierwotne uszkodzenia mają postać pęcherzy, które pękają tworząc ostro zarysowane nadżerki, w obrębie których tworzą się wysięki i strupy. Choroba atakuje głównie brzeg koronowy, w obrębie którego pojawiają się zmiany, w wyniku których może dojść nawet do utraty kopyta, a także brzegi błony śluzowej warg, odbytu, sromu i nozdrzy. Ponadto zmiany dotyczą również obszarów skóry położonych nad wszystkimi ważniejszymi kośćmi (pęciny, nadgarstek, kulsze itd.). Innym objawem może być dysplazja zębów. Ze względu na infekcje chore zwierzęta najczęściej się usypia.

Dotychczas w laboratorium Laboklin badano jedynie belgijskie konie pociągowe, natomiast u koni rasy American Saddlebred mutacja umiejscowiona jest w innym fragmencie genu.

OLWS

OLWS (*overo lethal white syndrome*), czyli „zespół białego źrebięcia“ jest letalną wadą dziedziczną w trybie autosomalnie recesywnym występującą głównie w wyniku skojarzenia koni rasy Paint Horse o umaszczeniu typu „overo”. Nosicielem mutacji genu receptora endoteliny B mogą być jednak również konie miniaturowe, krzyżówki arabskie, konie czystej krwi, konie Quarter Horse, mustangi oraz nietypowo umaszczone konie Tobiano Paint Horse. Dotknięte chorobą źrebięta rodzą się zupełnie białe i wykazują jelitową aganglionozę prowadzącą do funkcjonalnej niedrożności jelit oraz powstania kolek. Zgon następuje z reguły w ciągu 24-48 godzin.

Uwaga! Nie każde źrebię którejs z wymienionych ras, które urodzi się białe, jest (homozygotycznym) nosicielem wadliwego genu.

Mutacja a tryb dziedziczenia

Za wyjątkiem hiperkaliemicznego porażenia okresowego wszystkie wspomniane wyżej choroby dziedziczone są w trybie autosomalnie recesywnym.

Oznacza to, iż koń zapada na daną chorobę jedynie wówczas, gdy otrzyma wadliwy gen od obojga rodziców, czyli zarówno ojciec jak i matka zwierzęcia muszą posiadać wadliwy gen. Zwierzęta będące nosicielami, czyli posiadające tylko jeden wadliwy gen, nie mogą wprawdzie same zachorować, ale przekazują gen potomstwu z prawdopodobieństwem wynoszącym 50%. W przypadku skojarzenia dwóch nosicieli istnieje ryzyko, iż potomstwo będzie dotknięte daną chorobą. Z tego względu nie należy kojarzyć ze sobą zwierząt będących nosicielami, ani też nosiciela ze zwierzęciem dotkniętym chorobą.

Przykładowe wyniki analizy genetycznej:

1. Genotyp N/N (zwierzę homozygotycznie zdrowe): dane zwierzę nie jest nosicielem mutacji, a ryzyko zachorowania jest minimalne. Zwierzę nie może przekazać mutacji potomstwu.
2. Genotyp N/Mut (heterozygotyczne nosicielstwo): zwierzę jest nosicielem jednej kopii zmutowanego genu. Ryzyko zachorowania jest bardzo małe, lecz prawdopodobieństwo przekazania mutacji potomstwu wynosi 50%. Zwierzę należy kojarzyć wyłącznie z osobnikami nie będącymi nosicielami mutacji.
3. Genotyp Mut/Mut (homozygotyczne nosicielstwo): zwierzę jest nosicielem dwóch kopii zmutowanego genu, a ryzyko zachorowania jest bardzo wysokie. Prawdopodobieństwo przekazania mutacji potomstwu wynosi 100%. Zwierzę powinno być kojarzone wyłącznie z osobnikiem nie będącym nosicielem mutacji.

Materiał i czas trwania badania:

Do wykonania badania genetycznego potrzebna jest próbka krwi z EDTA (ok. 0,5 ml). Wykonanie badania możliwe jest także na podstawie wymazu z wewnętrznej części policzka oraz sierści (włos z cebulką), lecz z materiałów tych można wyizolować jedynie niewielką ilość DNA. Wynik uzyskuje się po ok. tygodniu od dostarczenia próbek.

Wyizolowane DNA przechowywane jest w naszym laboratorium do 10 lat, dzięki czemu istnieje możliwość jego wykorzystania do analiz genetycznych w przyszłości bądź w celu weryfikacji pochodzenia zwierzęcia. Tym samym w większości przypadków nie ma potrzeby dostarczania nowej próbki.