

Anomálie oka kolíí

Srpen 14, 2019 Genetika, Oko, Pes

Anomálie oka kolíí je **dědičné** onemocnění **různých plemen** psů. V důsledku mutace dochází k **poruše vývoje cévnatky** a k narušení kvality vidění, až ke **zrátě zraku** psa. Onemocnění **není léčitelné**.

Anomálie oka kolíí, v odborné literatuře uváděna jako CEA (collie eye anomaly) nebo hypoplazie cévnatky (choroidální hypoplazie, CH), je celosvětově rozšířené vrozené dědičné onemocnění očí u různých plemen psů.¹ I přes to, jak se nemoc jmenuje, se nevyskytuje zdaleka pouze u kolíí. Postižena jsou hlavně plemena ovčácká a pastevecká. Z nich to jsou australský ovčák (i miniaturní), bearded kolie, border kolie, kolie dlouhosrstá a krátkosrstá, sheltie a lancashirský patař.^{2,3} Nemoc byla popsána také u plemen Nova Scotia duck tolling retrívr (toller), boykin španěl, hokkaido-ken, dlouhosrstý vipet a silken windhound.^{2,3} Nemoc je neprogresivní (tzn. nedochází k prohlubování onemocnění)⁶ a není vázána na pohlaví.⁴ Pes postižený mírnější formou CEA (CH) nevykazuje žádné klinické příznaky. Pro toto onemocnění neexistuje léčba.

K čemu dochází u CEA?

Abychom si dovedli představit, které oční struktury jsou při CEA postiženy, vysvětlíme si, co to jsou choroidea, retina, skléra, tapetum a optický disk.

Choroidea, neboli cévnatka, je, jak už název napovídá, složená z mnoha cév, které mají za úkol vyživovat ostatní části oka. Dále je složena z pigmentu. Cévnatka je součástí živnatky, neboli uvey, která tvoří prostřední vrstvu oka ležící mezi sítnicí (retinou) a bělimou (sklérou), která tvoří svrchní vrstvu oka.

Sítnice (retina) je nejdůležitější součástí oka a tvoří vnitřní vrstvičku zadní části oka. Právě sítnice zachycuje světlo (obraz), přemění ho na nervový signál, který přes zrakový nerv putuje do zrakového centra v mozkové kůře, a zprostředkovává tak vidění.

Tapetum lucidum je reflexní vrstva cévnatky, která má za úkol odrážet paprsky světla zpátky na sítnici a umožňuje tak lepší vidění za tmy a šera u mnoha druhů savců (např. u lidí chybí).¹ U štěňat (do 3 měsíců věku) má tapetum modrou barvu, potom se mění na žluto-zelenou.^{1,4}

Optický disk, nebo také slepá skvrna, je místem, kudy z oka vystupuje zrakový nerv. Všechny tyto struktury veterinární lékař snadno prohlédne pomocí oftalmoskopu při vyšetření fundu (vnitřku oka).

Nejčastěji se CEA projeví jako choroidální hypoplazie, kdy již v průběhu embryonálního vývoje dochází k chybnému, nedokonalému utváření (hypoplazii) cévnatky, případně sítnice.^{1,3} Choroidální hypoplazie je při oftalmologickém vyšetření pozorovatelná v blízkosti optického disku jako světlejší nebo tenčí oblast (díky úbytku pigmentu v sítnici a cévnatce nebo chybění části tapeta).^{1,4,6} Díky tomu můžeme v této oblasti vidět změněné cévy cévnatky (choroidey), které se jeví širší, je jich méně a vedou nepravidelně.¹ Tento defekt nemusí u postiženého jedince ovlivnit kvalitu vidění.^{4,5} Závažnějším postižením u jedinců s těžší formou CEA je kolobom (rozštěp) hlavy optického nervu.^{1,3,5} Kolobom vzniká chybným uzavřením struktur oka při embryonálním vývoji oka¹ a je pozorovatelný jako šedé prohlubně na optickém disku nebo v jeho blízkosti.^{1,4} Co se týče ovlivnění kvality zraku, má přítomnost kolobomu již horší prognózu.⁵ Psi postižení CEA mohou trpět pouze choroidální hypoplazií nebo samotným kolobomem, anebo oběma najednou.⁴

Dalšími, i když méně častými, komplikacemi CEA mohou být nitrooční krváceniny nebo odchlípnutí sítnice, které podle závažnosti mohou vést až k úplné slepotě.^{1,4} K tomu ale dochází poměrně vzácně.³ Děje se tak již u starších psů (kolem 2 let věku) a může být postiženo pouze jedno oko nebo obě.³

Jak se CEA diagnostikuje?

CEA se dá diagnostikovat již u malých štěňat. Nejvhodnější dobou pro jejich vyšetření je věk 7-8 týdnů.^{1,4} Později (po 3. měsíci věku) by už oftalmologické vyšetření nemuselo ukázat všechny výše popsané ukazatele přítomnosti onemocnění, a to z důvodu změny barvy tapetum lucidum u štěňat z modré na žluto-zelenou a tvorby většího množství pigmentu v sítnici (tzv. „go normal“ fenomén).^{1,4} Právě díky tomuto fenoménu může být mnoho případů CEA u psů nediodagnostikováno, přehlédnuto.¹

Obtížnější klinická diagnostika může být u psů se zbarvením „blue merle“, jejichž fundus (vnitřek oka) se při očním vyšetření může jevit světlejší, a to může být špatně označeno jako ukazatel choroidální hypoplazie.^{3,5} Další potíží může být v tom, že pokud nedojde k úplnému odchlípnutí sítnice, která vede k slepotě (ale je často pouze jednostranně), neuvidí majitel na nemocném psovi žádné příznaky, tím pádem se tyto psi dostanou do chovu a nemoc se dál předává na jejich potomky.

Jediným způsobem, jak nemoc potvrdit se 100% jistotou a zároveň rozeznat psy nosiče od psů zdravých, je genetický test dostupný pro chovatele/majitele³, kterým u vyšetřovaných psů zjišťujeme přítomnost mutace genu NHEJ1 (viz. níže). Veterinární lékař odebere malý vzorek krve nebo provede stěr z bukální sliznice a odešle do příslušné laboratoře. Výsledky jsou známy v řádu 1-2 týdnů.²

Co je příčinou onemocnění?

Gen NHEJ1 (non-homologous end joining factor 1), také známý jako XLF, kóduje DNA-opravující faktor, který je nepostradatelný v procesu opravy dvojitých zlomů DNA (double-stranded breaks), které vznikají v důsledku genotoxického stresu (působením UV záření, chemických látek atp.) a vážně poškozují DNA.^{8,2}

Příčinou onemocnění je mutace, konkrétně delece 7799 bp, tohoto genu s lokusem (pozicí) na 37. chromosomu.^{6,7} Chromozomy jsou struktury uložené v jádře buněk a jsou složeny z DNA, nesou tedy veškerou genetickou informaci jedince. Delecí myslíme chybění části chromozomu a tím pádem i určitých genů (určité části DNA), které jsou na něm uloženy. Tato velká delece, která je příčinou mutace, zahrnuje i úsek DNA, který obsahuje vazebná místa pro regulační proteiny^{2,6}, které jsou důležité při procesu vývoje různých tkání.² Předpokládá se, že právě tato neschopnost navázání regulačních proteinů na jejich vazebná místa (která v tomto případě kvůli deleci chybí) je důvodem vzniku CEA.⁶ Genetickým testem zjišťujeme přítomnost mutace genu NHEJ1.

Jak se CEA dědí?

Teď už nám je tedy jasné, co je příčinou tohoto dědičného onemocnění. Teď ještě, jak se CEA dědí.

Dědičnost CEA je autosomálně recesivní^{2,3}, kdy se sledovaný znak projeví u recesivních homozygotů.³ To znamená, že aby se u jedince nemoc projevila, musí nést dvě kopie recesivních alel (a/a)** pro postižený gen (v případě CEA to je gen NHEJ1, viz. níže). Jednu alelu zdědí po jednom z rodičů, druhou alelu po druhém rodiči. U zvířat s pouze jednou kopií recesivní alely (A/a)*** pro gen se nemoc neprojeví, ale budou to nosiči CEA. U nosičů je oftalmologické vyšetření na přítomnost CEA negativní! U těchto jedinců nedojde k postižení očních struktur, ale nemoc budou přenášet do dalších generací! Zdraví jedinci (A/A) budou mít i zdravé potomstvo. Pro lepší přehlednost dědičnosti při křížení dvou postižených nebo zdravých psů je k dispozici tabulka (Tab. 1)³. V Tab. 1 je červeně vyznačeno potomstvo postižené CEA, které vzniklo křížením dvou různě postižených jedinců, tyto dva se nedoporučuje křížit! V závorce je pak uvedeno, jak se jedinec bude jevit při oftalmologickém vyšetření.

Tab. 1

KŘÍŽENÍ DVOU JEDINCŮ	A/A	A/a	a/a
A/A (zdravý)	100% zdravé potomstvo, oftalmologické vyšetření negativní (OVN)	50% zdravého potomstva (OVN), 50% potomstva budou nosiči (OVN)	100% potomstva budou nosiči (OVN)
A/a (nosič)	50% zdravého potomstva (OVN), 50% potomstva budou nosiči (OVN)	25% zdravého potomstva (OVN), 50% potomstva budou nosiči (OVN), 25% potomstva bude postiženo CEA (OVP)	50% potomstva budou nosiči (OVN), 50% potomstva bude postiženo CEA (OVP)
a/a (s CEA)	100% potomstva budou nosiči (OVN)	50% potomstva budou nosiči, 50% potomstva bude postiženo CEA (OVP)	100% potomstva postiženo CEA (OVP)

OVN= oftalmologické vyšetření negativní

OVP= oftalmologické vyšetření pozitivní

Objevují se však názory, že se může jednat i o dědičnost polygenní (podílí se na ní více genů).^{1,4}

I když vyšetření očí neprokáže postižení jeho struktur (tj. zdánlivou nepřítomnost nemoci), ale genetický test prokáže nosičství recesivní alely pro CEA (A/a), tzn., že pes je nosičem nemoci, bylo by vhodné, aby tyto psy nebyli pouštěni dále do chovu a nepřenášeli tak nemoc na další generace, i když to není zakázáno. V každém případě může být doporučena konzultace s chovatelským klubem.³ Už vůbec se ale nedoporučuje dále křížit dva psy s pozitivním očním nálezem, tj. recesivní homozygoty (a/a)! I kvůli vysoké prevalenci nemoci v chovech a praktické nemožnosti vyřadit z nich všechny postižené psy, se nedaří nemoc vymýtit.² Platí, že nejdůležitějším opatřením a zárukou zdravého chovu je prevence a testování chovných zvířat! Proto je doporučeno provádět u štěňat podezřelých plemen rutinní kontrolní oftalmologické vyšetření do 8 týdnů věku, případně vyšetření genetické.

*alela= konkrétní forma genu

**a- recesivní („nemocná“) alela pro CEA, a/a= recesivní homozygot

*** A- zdravá alela, A/a= heterozygot, nosič

Reference:

1. David J. Maggs, Paul E. Miller, Ron Ofri (2013): Slatter's Fundamentals of Veterinary ophthalmology, 5th Edition, Missouri: Elsevier Inc., ISBN 978-1-4377-2367-0

2. Labogen, Die Genetik von Laboklin, WWW: <<https://shop.labogen.com/en/order-genetic-test/dog/australian-shepherd/1895/collie-eye-anomaly-cea-partnerlaboratory?c=453>>
3. OPTIGEN, For The Genetic Advantage, WWW: <http://www.optigen.com/opt9_test_cea_ch.html>
4. Walser-Reinhardt, M. Hässig, B. Spiess (2019): Collie Eye Anomaly in Switzerland, Band 151, Heft 12, 597 – 603 DOI 10.1024/0036-7281.151.12.597
5. Marie Jönsson , Marie Annie Söderlund (Academic advisor: Merete Fredholm), 2014: Master's thesis, Investigating the mutation in the NHEJ1 gene in the Danish Rough Collie, Faculty of health and medical sciences Copenhagen
6. Palánová, Anna. (2015). Collie eye anomaly: A review. Veterinarni Medicina. 60. 345-350. 10.17221/8381-VETMED.
7. Parker, H. G., Kukekova, A. V., Akey, D. T., Goldstein, O., Kirkness, E. F., Baysac, K. C., Mosher, D. S., Aguirre, G. D., Acland, G. M. & Ostrander, E. A. (2007): Breed relationships facilitate fine-mapping studies: A 7.8-kb deletion cosegregates with Collie eye anomaly across multiple dog breeds. Genome Research. 17, 1562-1571.
8. NCBI, The National Center for Biotechnology, (2019): NHEJ1 non-homologous end joining factor 1 [Homo sapiens (human)Gene ID: 79840, WWW <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/79840>>

Autor: MVDr. Bára Laštovková

Zdroj: www.veterinariportal.cz