



Déry Tibor azt mondta,
„Kutya nélkül lehet élni, de minek...”



Kutyák genetikai sajátosságai

Dr. Kiss Gergely

Állatorvostudományi Egyetem, Belgyógyászati Tanszék és Klinika



Kutyamozaik a Tragikus Költő házában
Pompei i.e. 79

Nagy kérdések

- Miért vonzódik az ember a kutyához?
- Miért vonzódik a kutya az emberhez?
- Mióta tart a kutya-ember „barátság”?
- Hogyan alakulhatott ki a barátság?
- Miért és hogyan segít a kutya?
- A pásztor kutya , vakvezető kutya, terápiás kutya, életmentő kutya tulajdonságai öröklődnek?
- Legyen kutya a városban vagy ne?
- Kutya vagy gyerek?
- Vagy kutya is és gyerek is?
- A kutyák genetikája különbözik az emberétől?

FAMILY CANIDAE



Gray Wolf
Canis lupus



Golden Jackal
Canis aureus



Short-eared Dog
Atelocynus microtis



Coyote
Canis latrans



Arctic Wolf
Canis lupus arcticus



Red Fox (red and silver morph)
Vulpes vulpes



Black-backed Jackal
Canis mesomelas



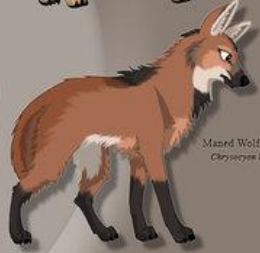
Crab-eating Fox
Cerdocyon thous



Red Fox (red and silver morph)
Vulpes vulpes



Arctic Fox (summer and winter coat)
Vulpes lagopus



Maned Wolf
Chrysocyon brachyurus



Fennec Fox
Vulpes zerde



Gray Fox
Urocyon cinereoargenteus



African Wild Dog
Lycaon pictus



Diabolo
Cuem alpinus



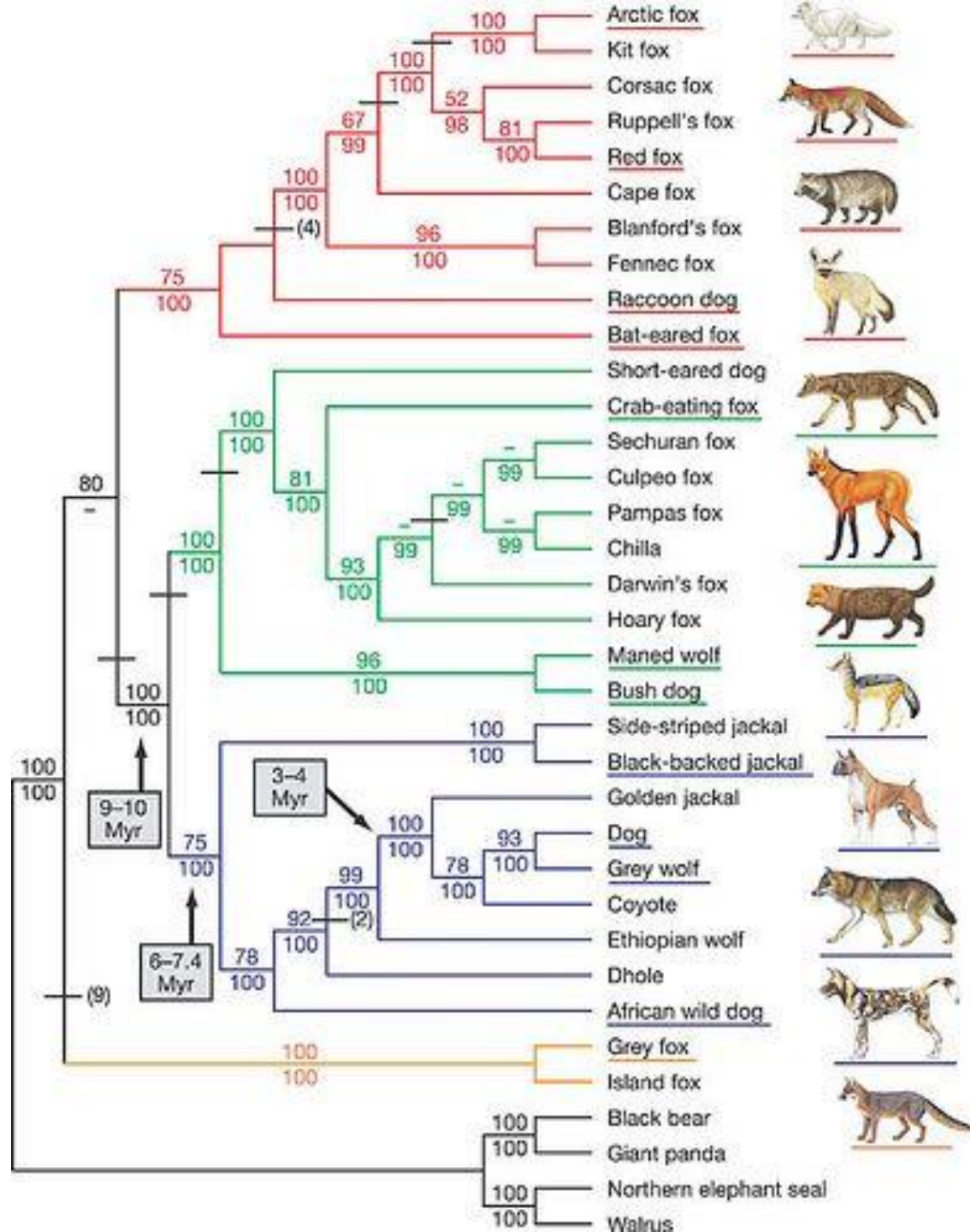
Bat-eared Fox
Otocyon megalotis



Bush Dog
Speothos venaticus

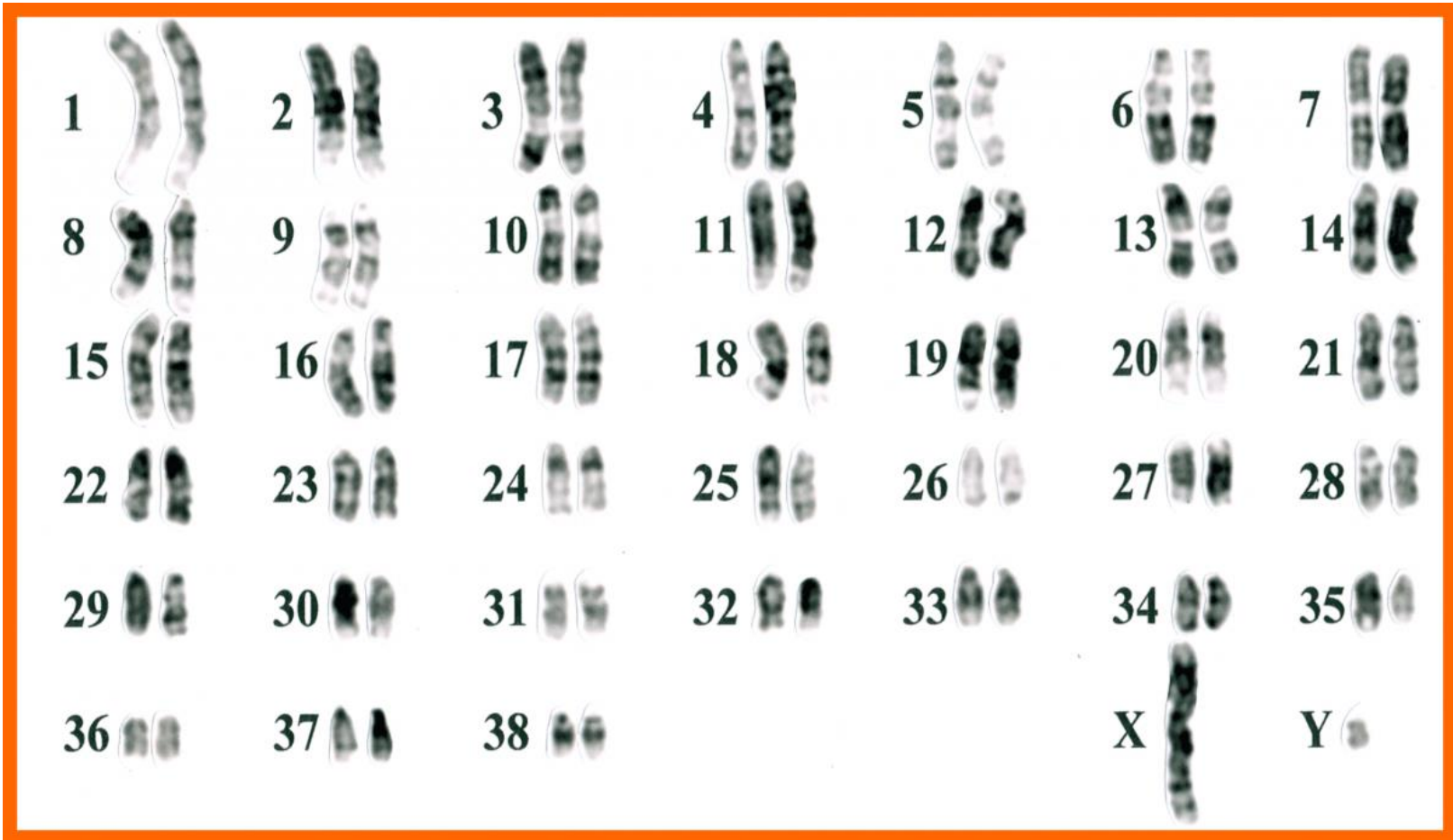


Raccoon Dog
Nyctereutes procyonoides



Karyotípus

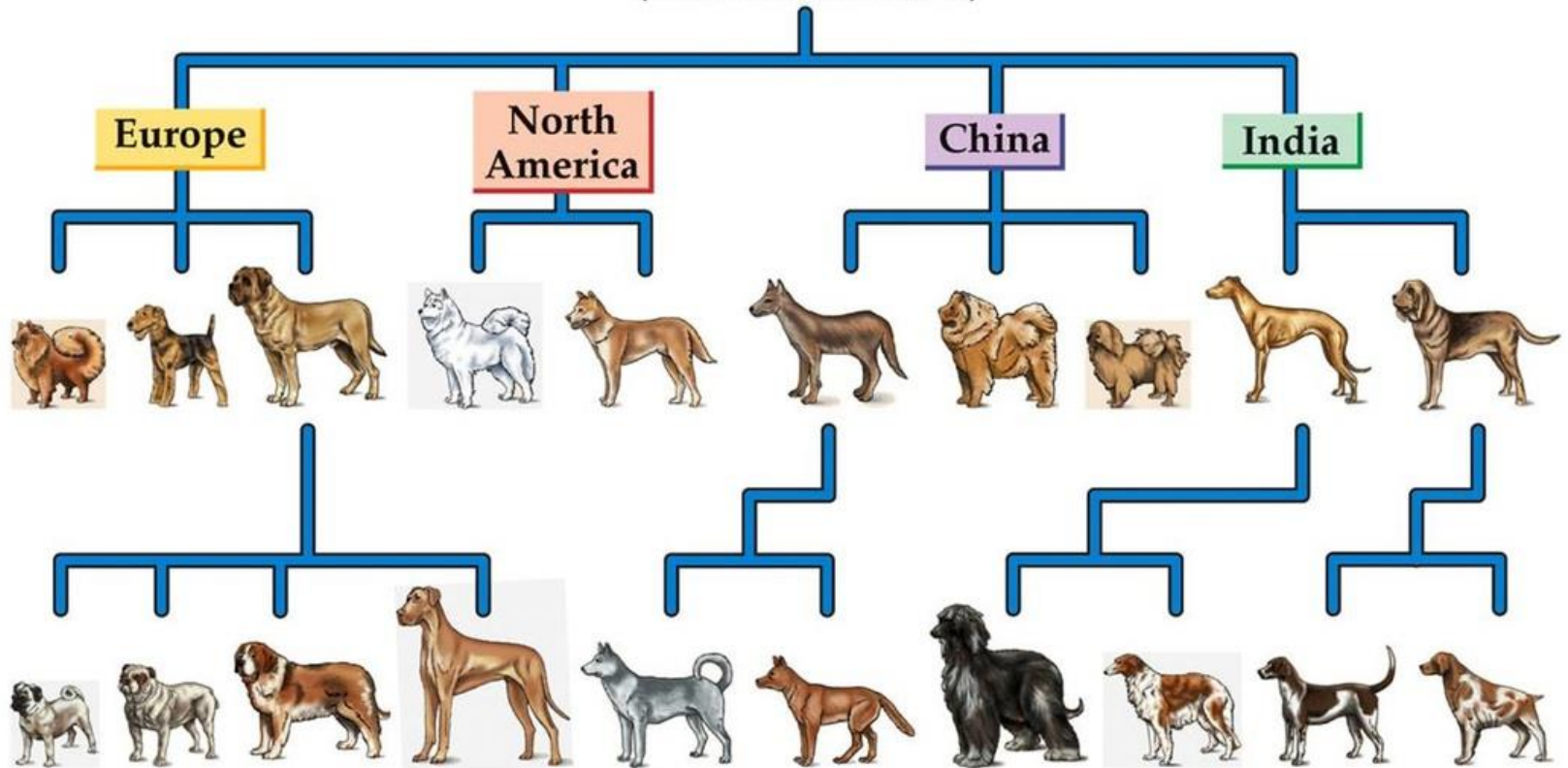
Kutya és canidae: 39 pár kromoszóma, **78XY**

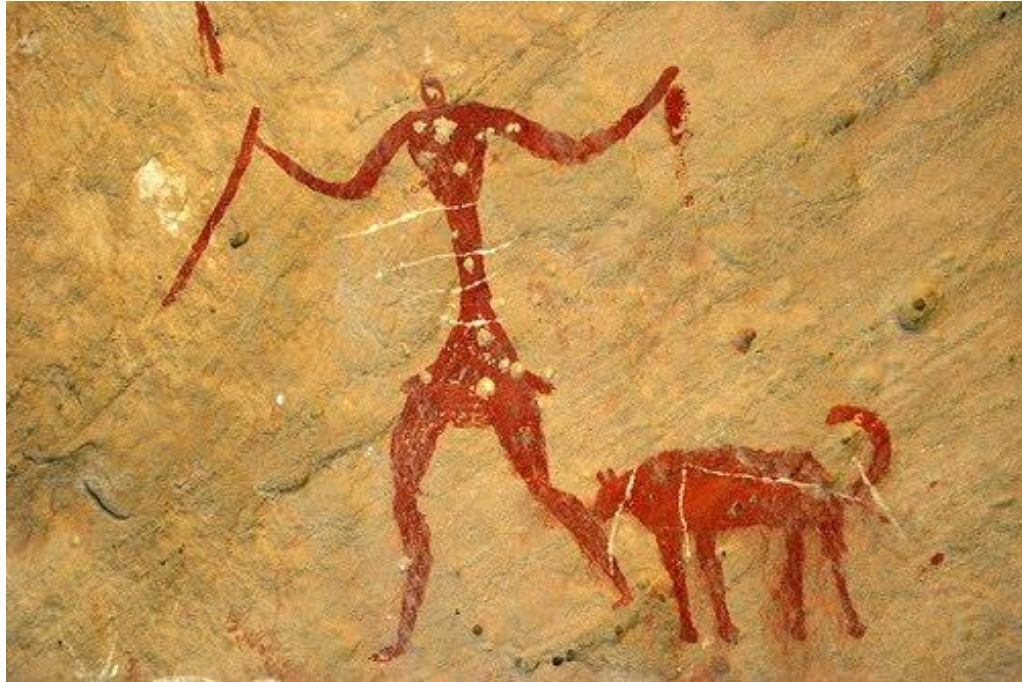






Gray wolf
(Common ancestor)



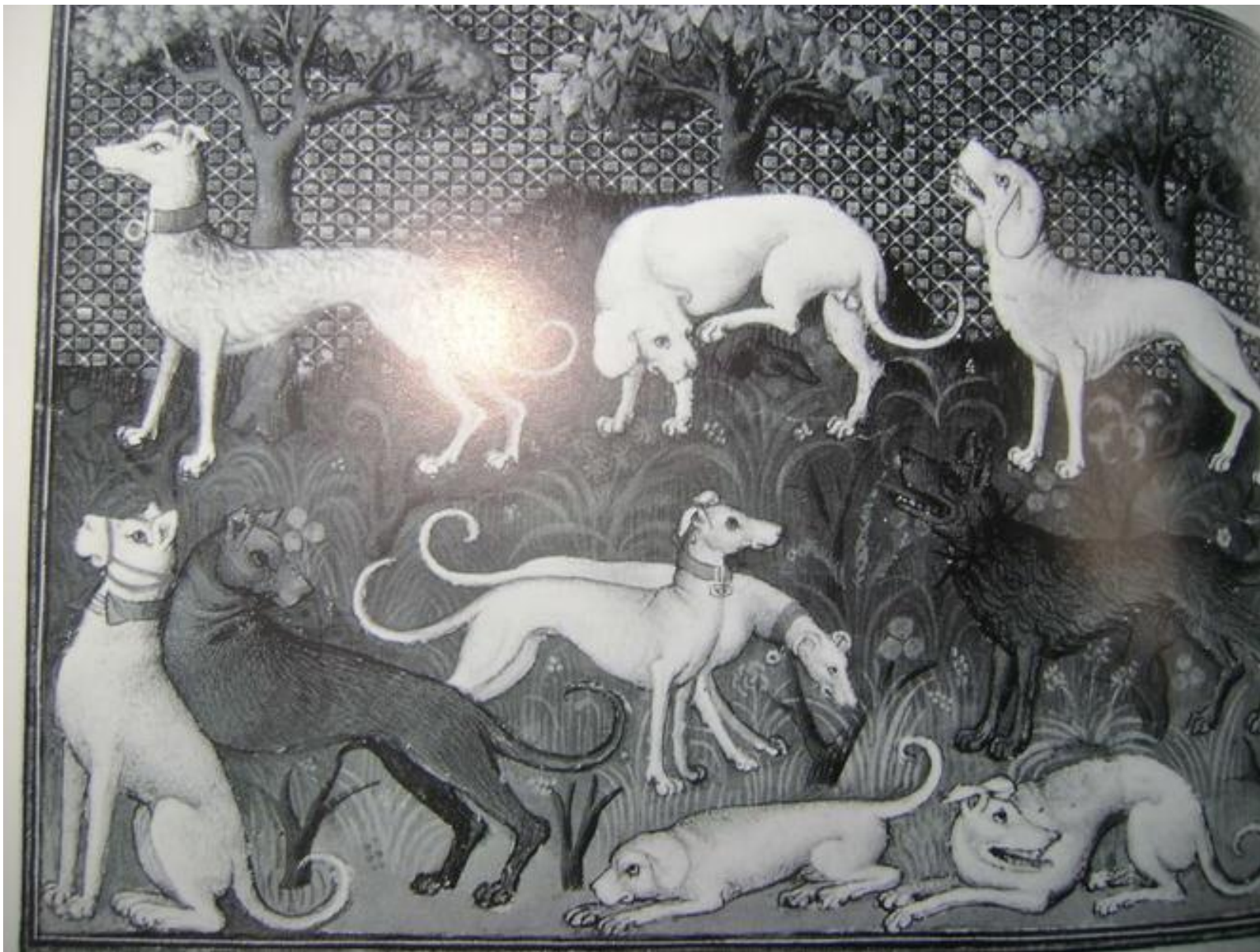


Közös evolúció?





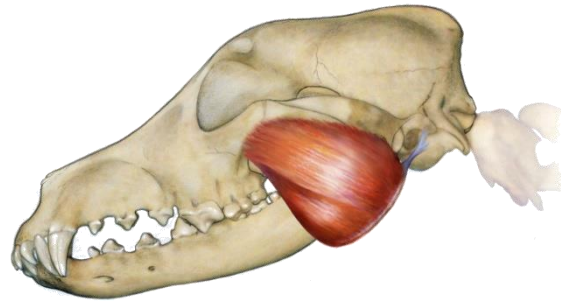
Le Livre de chasse de Gaston Phébus. 1387-1389.



Le Livre de chasse de Gaston Phébus. 1387-1389.

[SOTE EA\agár.pptx](#)
[SOTE EA\aleunt.pptx](#)
[SOTE EA\argentin.pptx](#)
[SOTE EA\írfarkas.pptx](#)
[SOTE EA\kopó.pptx](#)

[SOTE EA\masztiff.pptx](#)
[SOTE EA\springer.pptx](#)

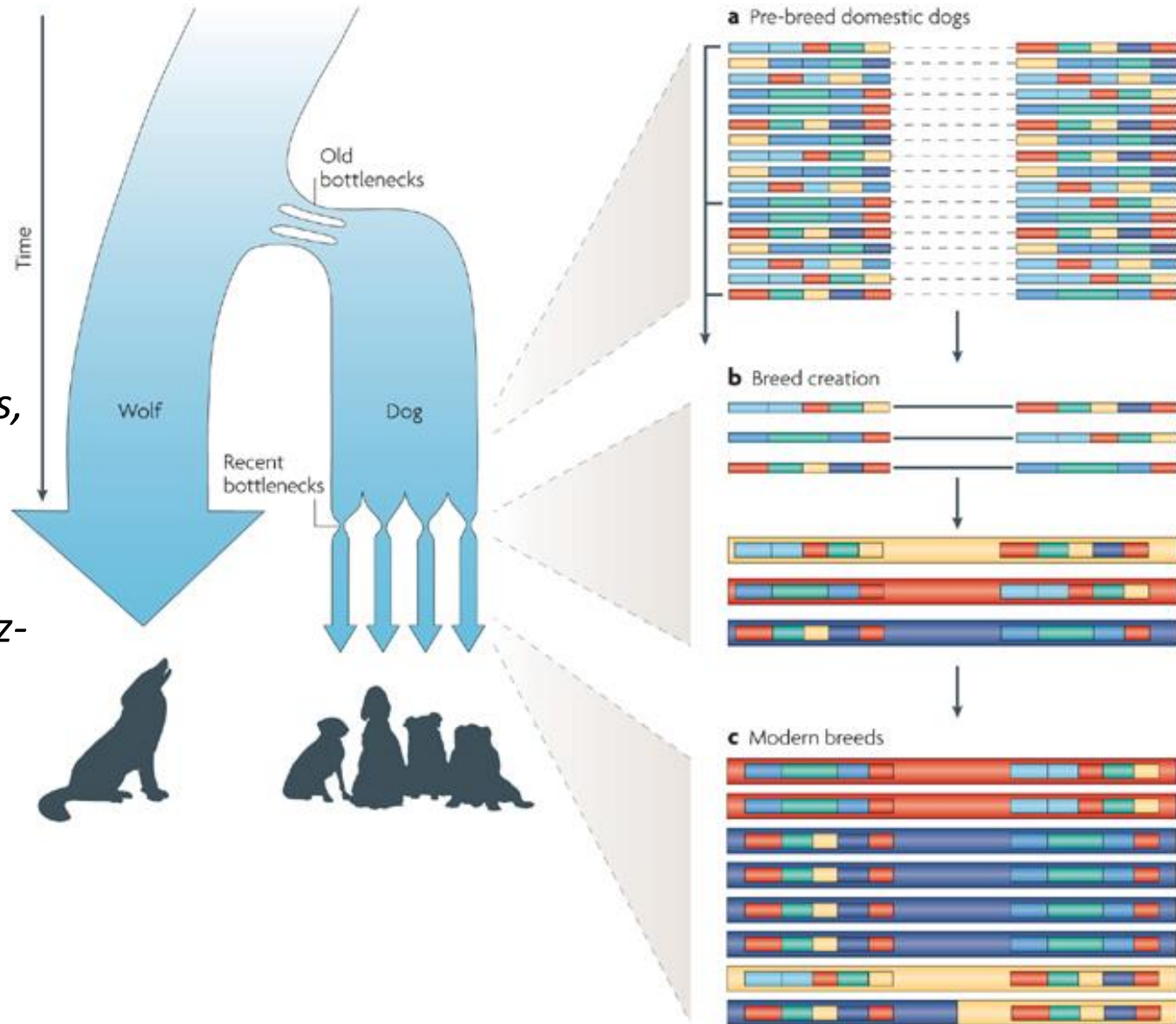


Mesterséges faj, egyedi genommal

A kutya genom egyedi

Palacknyak hatások

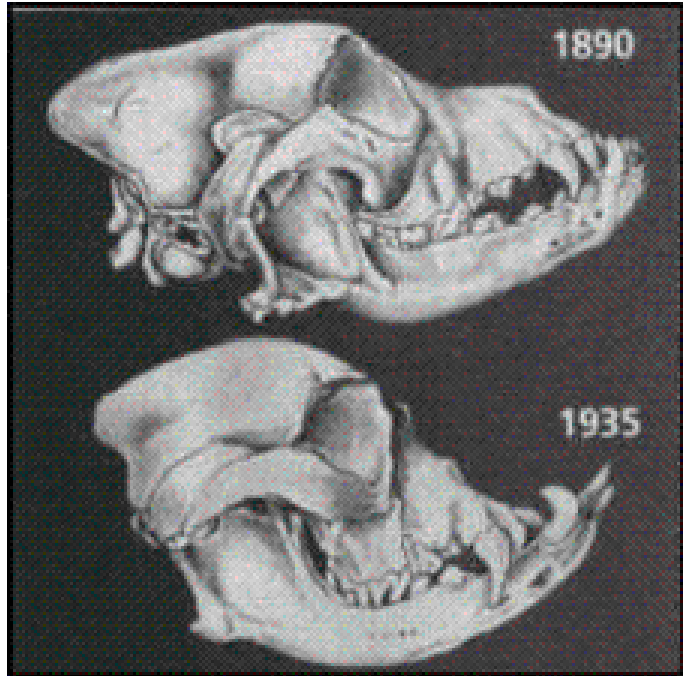
- **Ősi háziasítás** (kevés farkasból)
- **Szelekció feladatokra** (terelés, vadászat, őrzés, stb)
- **Fajták létrehozása** (viktoriánus kor, tenyészklubok, főleg küllemi standard)
- **Divatos fedezőkan hatása**
- **Világháborúk** (kritikus populáció méret)





Symbol of British Courage and Tenacity is the Bulldog, Originally Developed for Bullbaiting

[SOTE EA\bulldog1850.pptx](#)



Fajtajelleg vagy genetikai betegség?



Fajtajellelleg vagy genetikai betegség?





**The first registered
German Shepherd dog
HORAND VON GRAFRATH**





X

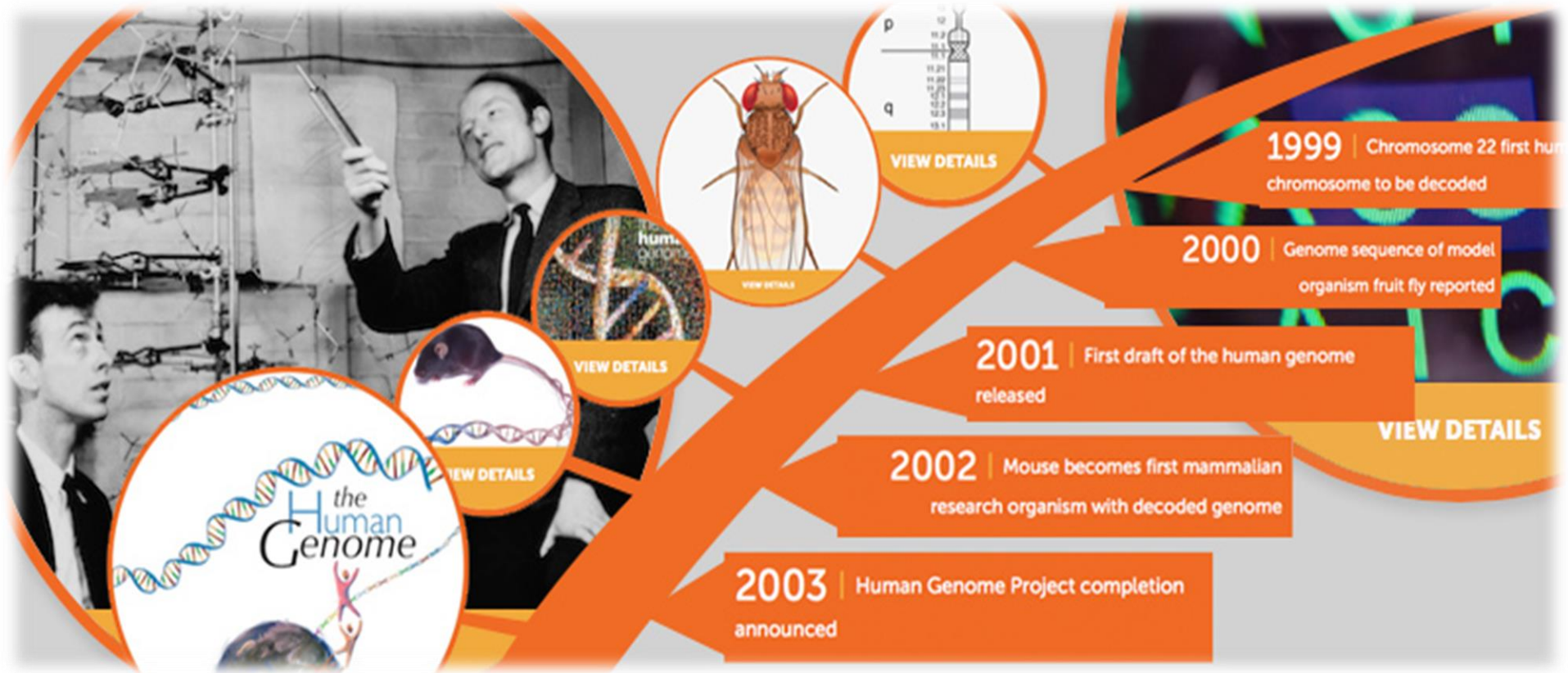


Csehszlovák farkaskutya



Humán Genom Projekt: 1986-2001.

Első humán teljes géntérkép – ezt követte több faj



8 December 2005 | www.nature.com/nature | \$10

THE INTERNATIONAL WEEKLY JOURNAL OF SCIENCE

nature

**QUANTUM
MEMORY**
Controlling
single photons

**THE GENETICS
OF NONSENSE**
A cellular
balancing act

**IN PURSUIT
OF PLEASURE**
Dopamine's
role revisited



INSIDE

nature



THE DOG GENOME

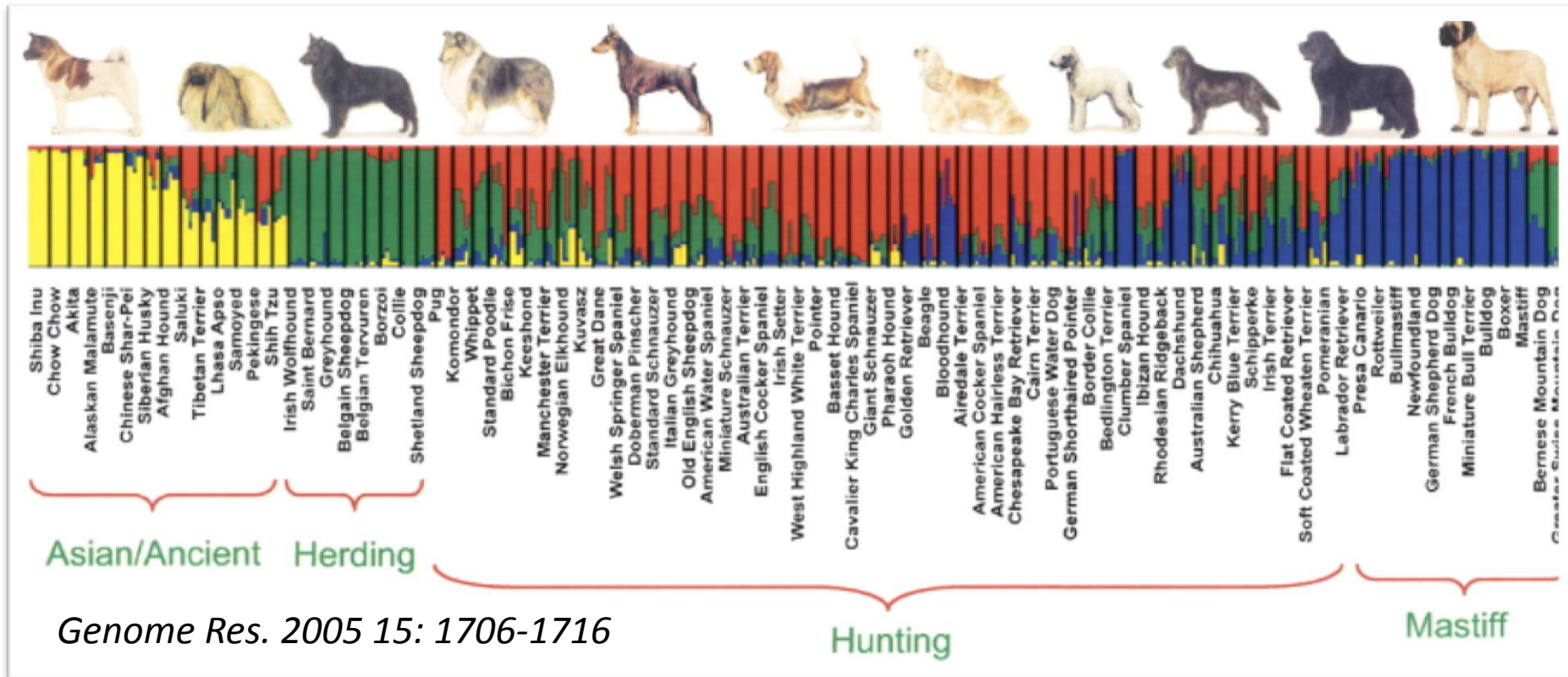


NATUREJOBS
Family time



2005. Tasha, boxer szuka-
az első „draft” szekvencia

A kutya genom egyedi jellege



Egyedi genetikai struktúra a természetes fajokhoz képest

1-2 nagyságrenddel (50-100-szor !) kisebb heterogenitás a humán genomhoz képest

~20.000 gén **DE** csak 1% (kb. 50 gén) felel a külső, fizikai jegyekért

Az emberben a magasság poligénes!

Erős kapcsoltság van a gének között.

MEET THE CANINE GENOME

The dog genome consists of approximately **20,000** genes

Variation across **50** genes determines breed defining physical traits

Variation in very few genes determines a dog's head shape. In **BRACHYCEPHALIC** dogs, *it's just 1 gene*



This means that **LESS THAN 1%** of a dog's genes determine **PHYSICAL APPEARANCE**



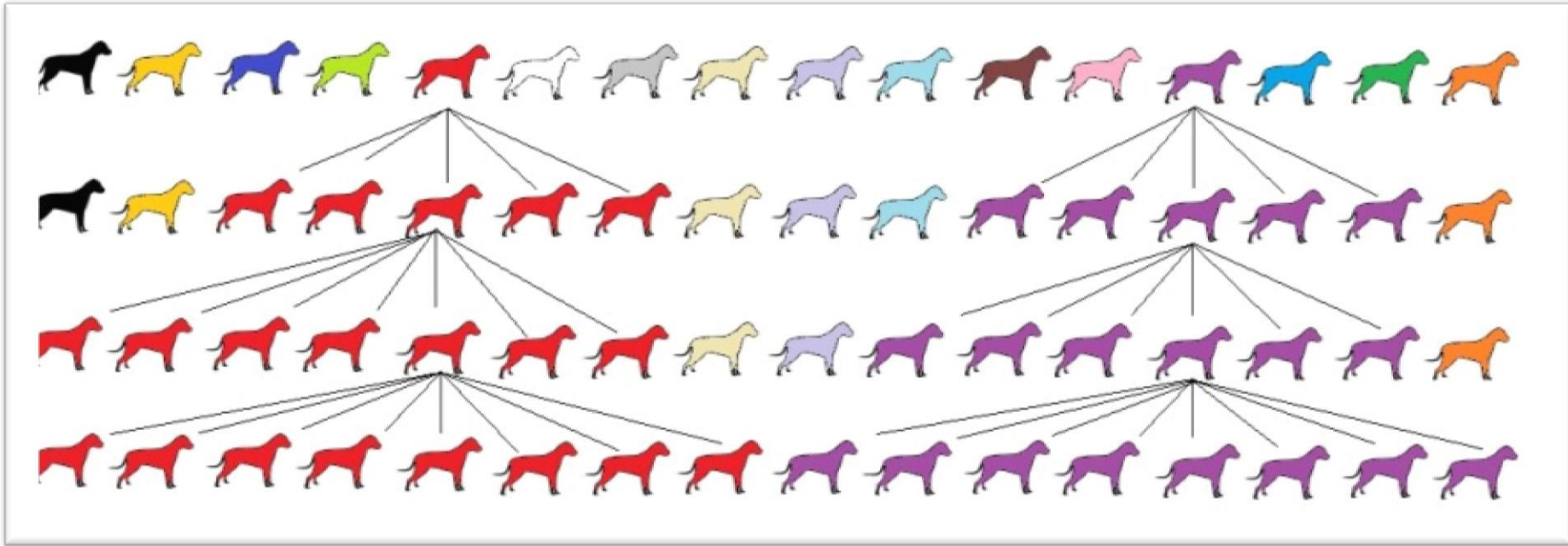
...küllemre mintha nem is egy fajhoz tartoznának



Alacsony genetikai diverzitás mellett nagy fenotípusos különbségek, fajtaspecifikus küllem és betegségek, a poligénes tulajdonságok gyakran oligogéneseek.

- Kis genetikai különbség nagy fenotípus különbséggel járhat.
- A kóroki mutációk hatásai különbözhetnek fajta, vérvonal és helyi populációs szinten is → a genetikai tesztek validációja nélkülözhetetlen!

A divatos fedezőkan hatása



FCI szabályok szerint egy egyed utódai nem lehetnek többen, mint a populáció 5%-a, de ez messze nem teljesül

→ a fajták genetikailag sérülékenyek, kicsi a heterogenitás, lokális különbségek vannak

Bármilyen felesleges szelekció (pl. a helyi populációra nem validált genetikai teszt) kerülendő! –alig ismert, ritka betegségek és új mutációk dúsulhatnak fel -pl: EIC a labradorokban.

...a fajtatizta macskák is hasonlóak

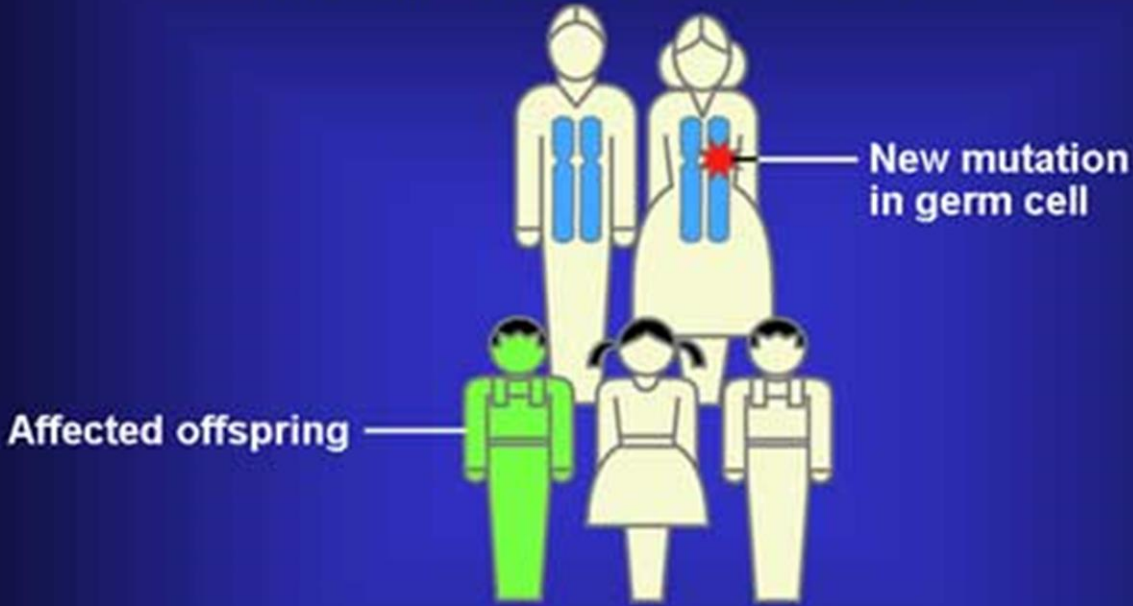


A **Bengáli** pl. nem is tartozik a *Felis catus* fajhoz! Az ázsiai leopármacska (*Prionailurus bengalensis bengalensis*), és a házimacska hibridje.

Újonnan létrejött, „de Novo” mutáció. Gyakori és könnyen terjedhet társálatokban.

De Novo Mutations

No family history of hereditary cancer



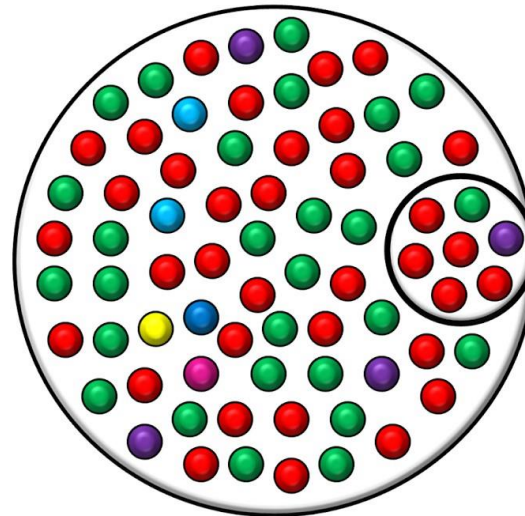
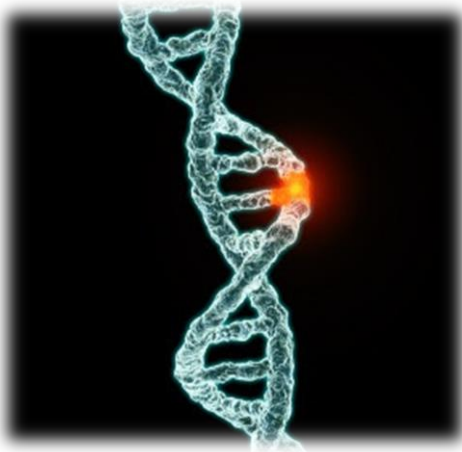
De novo mutations common in:

Familial adenomatous polyposis	30%
Multiple endocrine neoplasia 2B	50%
Hereditary retinoblastoma	50%

Adapted by Joanna Kelly, © 2004

Alapító (founder) hatás...

Egy tenyészállatban megjelenik egy ÚJ (de novo), csírasedes (örökletes) mutáció, aminek van valamilyen hatása.

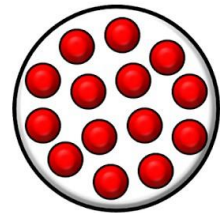


Original Population

Founder
Effect



- Loss of genetic variation
- Mating among related individuals (in-breeding)
- Fixation



Different
Population

Kis számú alapítóval létrejövő új populáció:
Founder populáció – kis genetikai diverzitás, zárt jelleg (az összes fajta)

Az ilyen populációkban gyakran recesszívek az örökletes betegségek.

Kutya, macska populációk

- A mai fajták küllemre szelektáltak
- Viszonylag zárt, kis populációk
- „Több palacknyak” hatás
- Mindig beltenyésztettek
- Divatos kan (popular sire) hatása
- Keverék kutya: a fajták keverékei
- Házi macskák: helyi populációk
- Mindkét genom homogénebb, mint a humán, de kutyákra ez fokozottan igaz.



A kutyák örökletes betegségei



Dogs to help
cure humans.



LUPA
*Unravelling common human diseases
using dog genetics*

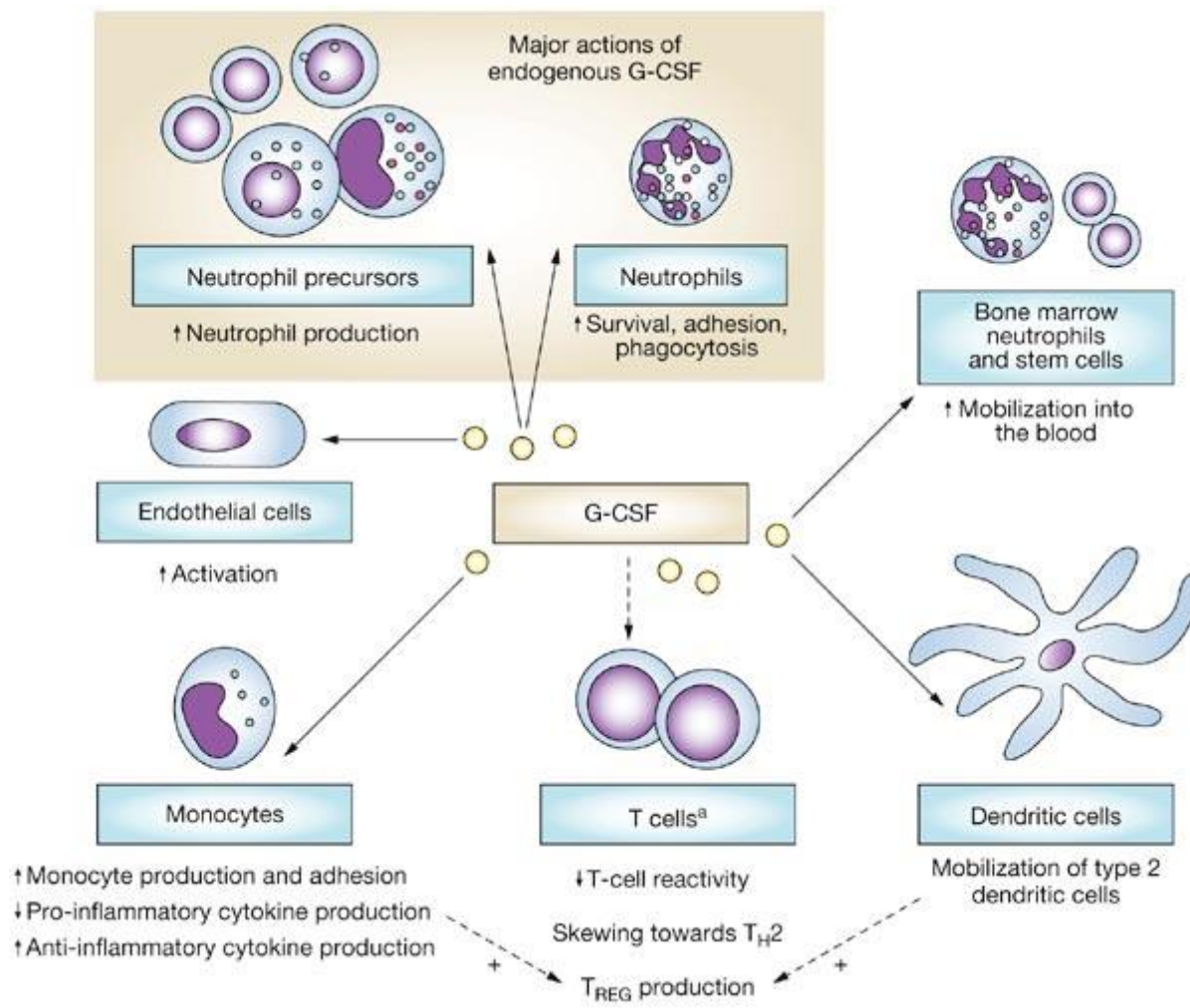
Ciklikus neutropenia-Grey Collie syndrome-GCS

- Autoszomális recesszív betegség **Szürke collie-ban**
- CFA3, AP3B1 gén, 20. exon, 1 bp inzerció, frame-shift: csonka protein. (A dilúciós lókusszal együtt öröklődik.)
- A gén az AP3 adaptor proteint kódolja, amely az elasztázt juttatja a lizoszómákba.
- A G-CSF szignál-transzdukciós útja gátlódik ciklusosan (ezért terápiaként G-CSF-t adnak, ami javít a tüneteken)

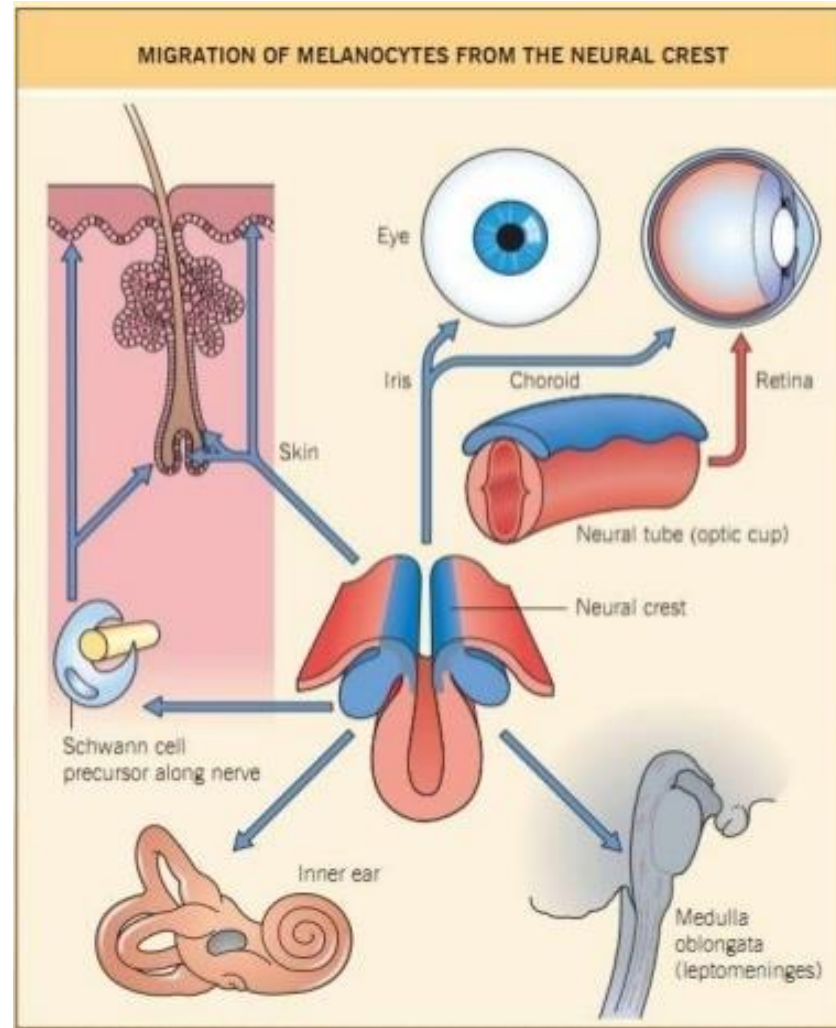
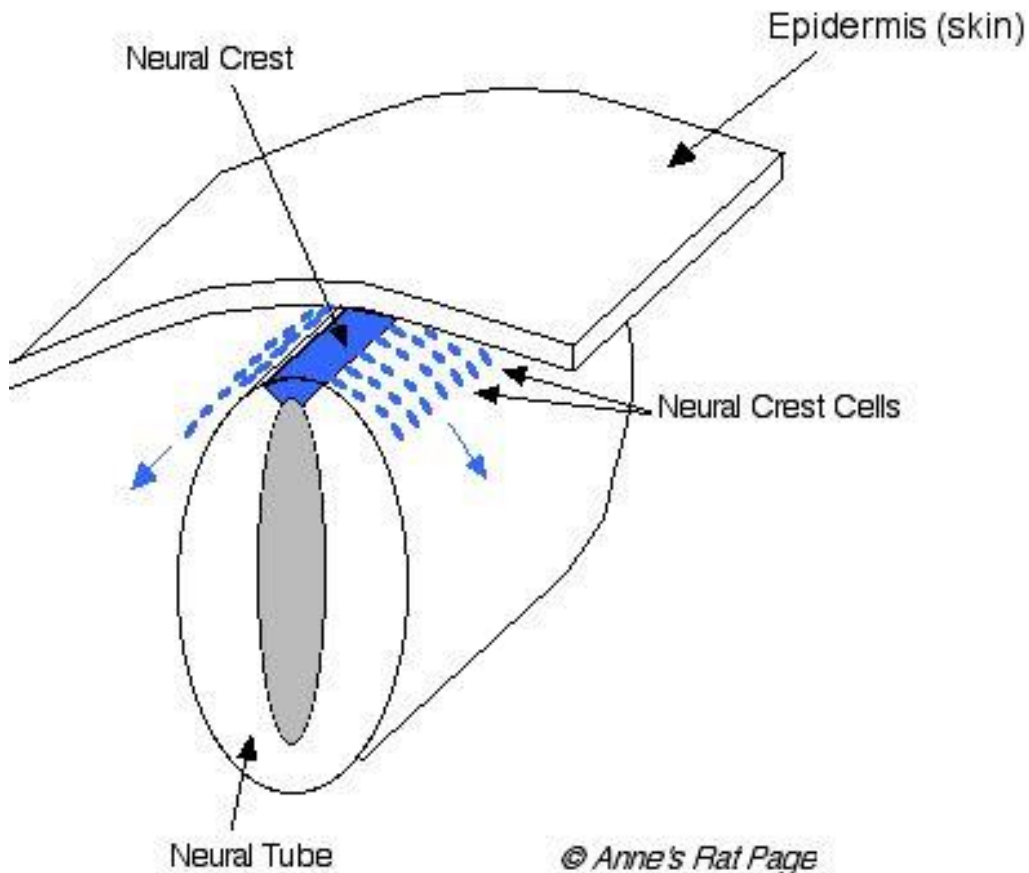


Ciklikus neutropenia-Grey Collie syndrome-GCS

- 3 hetes ciklusonként, 3-10 napos fázisokban neutropenia (a többi vérsejtnek és a citokineknek is van ciklusa), láz, súlyos fertőzések, bőr, szem, ízületi gyulladás, vérzések, gyors elhullás, kezeléssel 1-3 év.
- Emberben és más fajokban is van ilyen betegség.

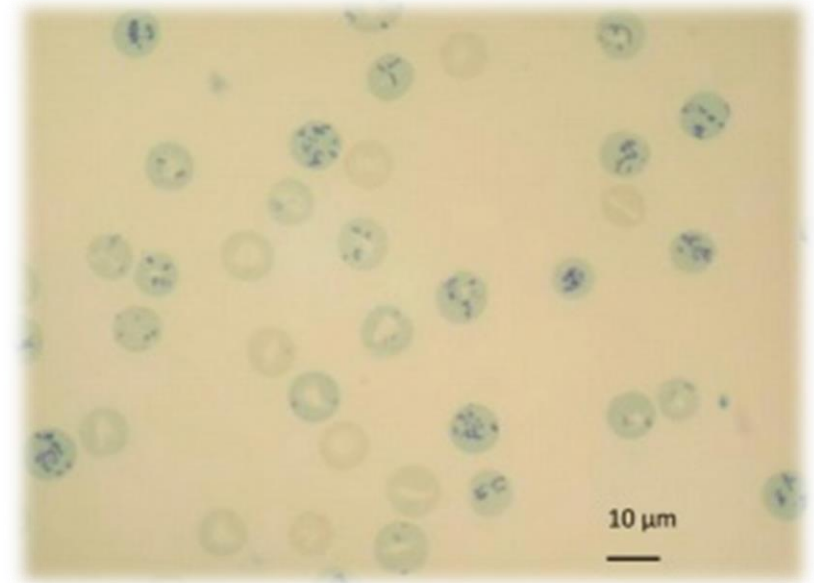
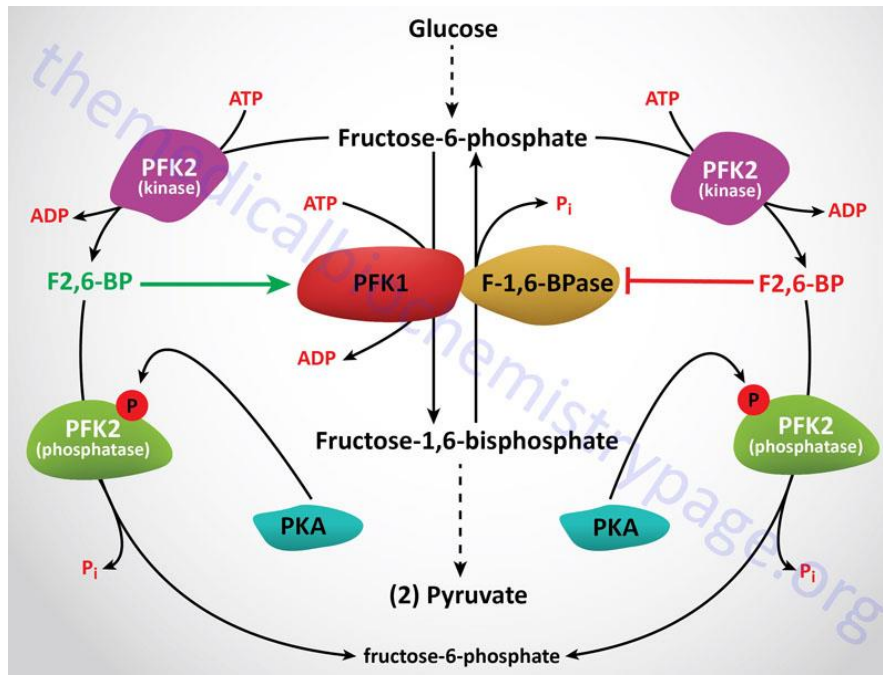


Melanocytá-migráció



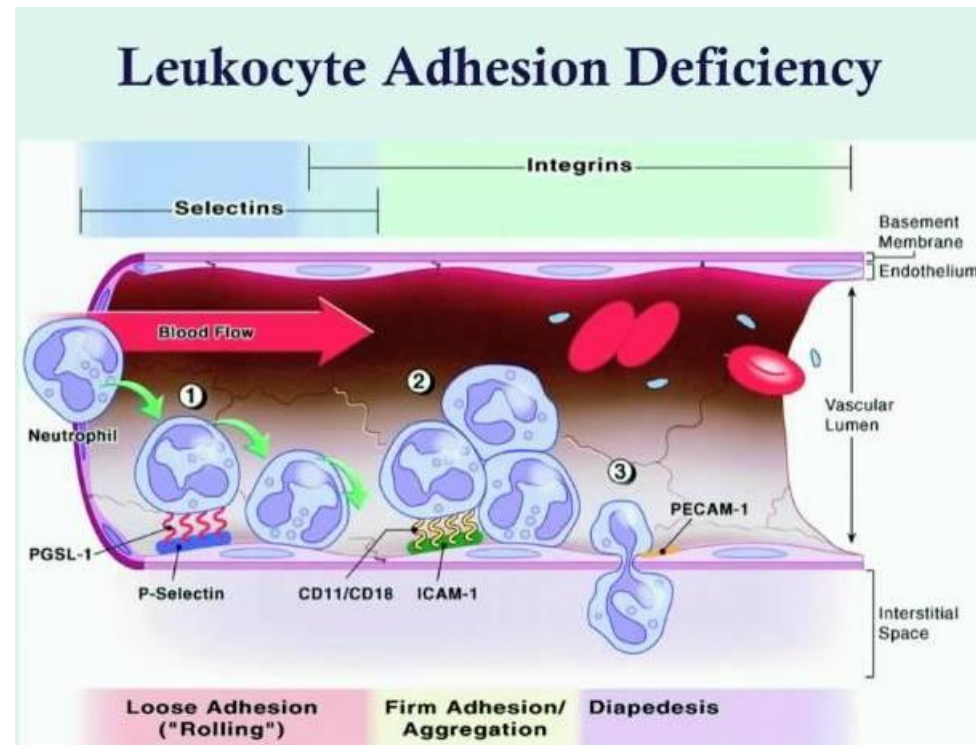
Foszfofruktokináz-hiány (Tarui-syndroma)

- PFK gén, exon 21, c.2228G>A, autoszomális recesszív, kóroki mutáció
- Cocker és Springer spánielek, Whippet
- Glikolízis szabályozó-enzim, aktivitása jelentősen csökken, blokkolt glikolízis, glikogén halmozódik fel az izmokban, myopathia (rhabdomyolysis)
- *VVS és izom anyagcserében fokozott szerep, fáradékonyság, görcsök, főleg terhelésre kisebb hemolitikus krízisek, icterus, 4 hónapos kortól.*
- ATP, 2,3-DPG ↓ → HGB O₂ szaturáció ↑, szöveti hypoxia, respiratorikus alkalosis, hemolízis, hemoglobinuria, CK ↑, erythropoiesis ↑, reticulocytosis



Leukocyta adhézió hiány-CLAD

- Autoszomális recesszív mutáció, az ITGB2 génben ($\beta 2$ -integrin-t vagy CD18-at kódolja)
- A neutrophil-ek migrációs, adhéziós képessége sérül.
- Ír szetterekben írták le, heterozigóta genotípus-frekvencia kb. 10%. (keverék kutyákban is van)
- Súlyos, folyamatos bakteriális fertőzések (umbilicalis, gingivitis, stb.), láz, leukemoid reakció (!), csontvelőgyulladás, korai elhullás
- Emberben: csontvelő transzplantáció.



von Willebrand-betegség-VWD

- vWF: von Willebrand faktor (VIII-as faktor kötés, thrombocytá aktiváció, kollagénkötés)
- vWF:Ag teszt 50% alatt abnormál-napi és állapotfüggő ingadozás (ivarzás, betegségek)
- Heterozigóták enyhén csökkent szintet mutatnak, de nincs tünet
- **VWF gén mutációi autoszomális recesszívek**
- *VWF-I*: CFA 27, VWF gén, 43. exon, c.7437G>A

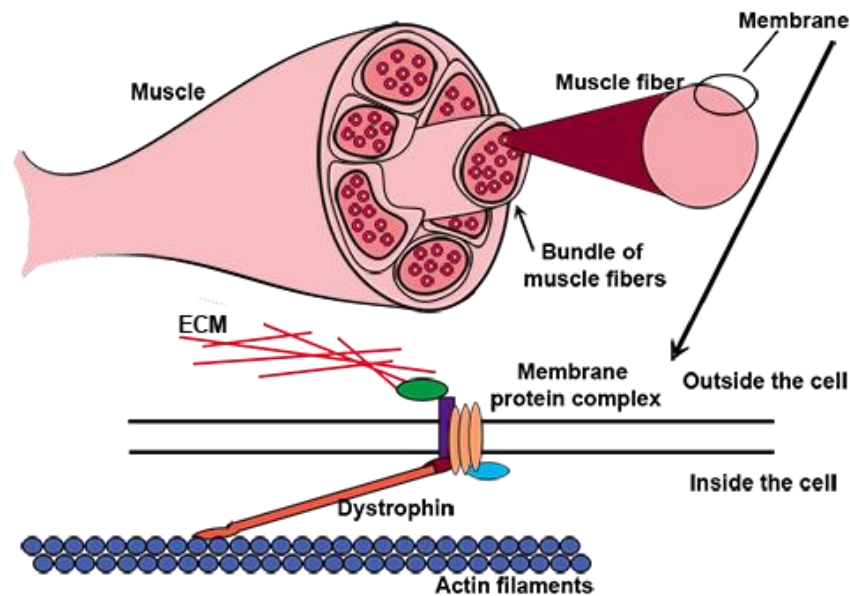
Csökkent fehérje-szint, enyhe vérzés, sok fajtánál előfordul

- *VWF-II*: 28. exon, c.4937A>G csökkent fehérje-szint, csökkent funkció, erős vérzések- Collie, Német vizslák
- *VWF-III*: szinte nincs fehérje, súlyos vérzések- Sheltie, Skót-terrier, Kínai meztelenkutya (7. exon) , Kooiker (16. intron)



Duchenne muscularis-dystrophia

- Golden retrieverben 1958 óta ismert – humán betegség modell.
- *Izmok súlyos, progresszív elfajulása. Nem tud szopni, trismus, hátsó végtag, törzs, temporalis izmok atrophizálnak, más hypertrophizál, kyphosis, lordosis, plantigrad állás, nyálzás, nyelés zavarai, megaesophagus, aspirációs pneumonia, később szívizom-elfajulás. CK több 100x-os. A tünetek súlyossága változó, de 4-6 hónapos korra kifejezett.*
- **CFX, DMD-dystrophin mutáció**, X-hez kötött, minden kan beteg. Sarcolemma diszfunkciót okoz. (Egyéb fajtákban is előfordul, de más helyen van a mutáció).
- Szukákban is lehetnek tünetek! (Beagle-be keresztezve enyhébb tünetek.)

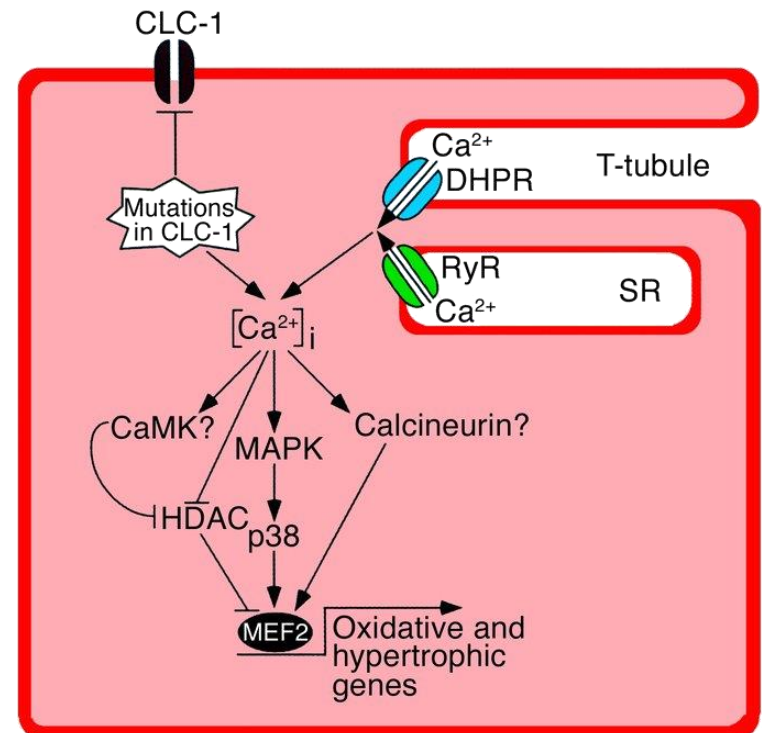


Myotonia congenitalis-MC

- CFA 16, CLCN gén mutációi: klorid-ioncsatorna működési zavara → az izom nem tud relaxálni (membránstabilizáló hatása van a normál CLC-1-nek)
- *2-3 hónapos kortól furcsa tartás, mozgászavar, nyúlugrás-szerű mozgás, látványos izom-hypertrophia, állkapocs deformitás, stridor, dysphagia, dysphoria, a gyors mozgáskor (fordulás) elesés, CK emelkedett*
- Autoszomális recesszív, Törpe schnauzer, Ausztrál pásztorkutyák, Német dog, Staffordshire

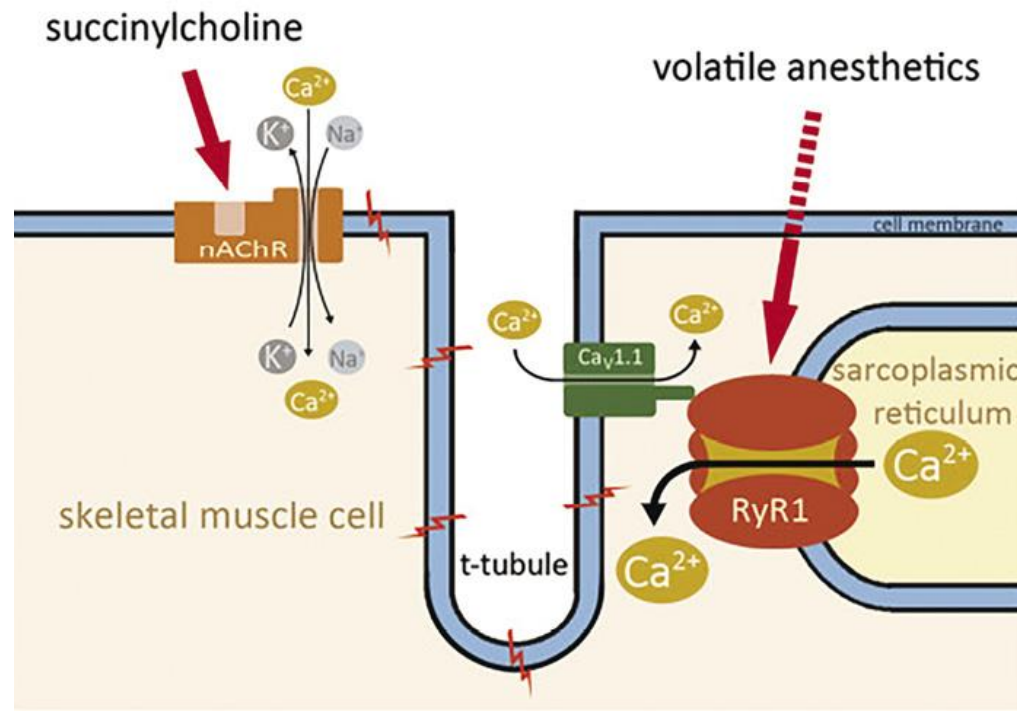


www.vetbook.org



Malignus hyperthermia-MH

- CFA1, RYR1 gén pontmutációja (IC-SR kalcium-csatorna)
- Autoszomális, domináns minden kutyafajtában (ritka).
- Inhalációs anesztetikumok és depolarizáló izomrelaxánsok (szukcinil-kolin) által kiváltott szindróma: hyperthermia, ritmuszavar, izomgörcsök, acidózis, elhullás. Néhány molekula is okozhatja a műanyag csőről!
- Esetleg dantrolen-el és hűtéssel kezelhető.
- Ha a kutya ismertén pozitív, TIVA alkalmazása!



Arányos, hypophysaer-törpeség (szindróma)

- Német juhász és farkassal keresztezett típusok: Csehszlovák farkaskutya (30% hordozó)
- CFA9, LHX3-gén többféle mutációja, autoszomális recesszív, „compound”, diff. összejt osztódás sérül, növekedési hormon (GH)-hiány, 4-5 évig élnek kezelés nélkül
- 4 hónapos korra: kicsi, „kölyök”-szőr, alopecia, bőrbetegségek, alulfejlett vesék, krónikus vese-elégtelenség, cryptorchismus, ovuláció hiány, hypothyreosis
- Komplex endokrin kezelés: sertés GH, levothyroxin, progeszteron származékok-nem veszélytelen!
(diabetes, cisztás endometrium-hyperplasia, pyoderma)



[Leegwater PA, Kooistra HS et al, PLoS One. 2011; 6\(11\): e27940.](#)

Aránytalan törpeség

- Labrador retrieverek (munka vonal) enyhe végtag rövidülése
- COL11A2 gén missense mutációja
- Kollagén-11 változik
- Enyhe fenotípus-változás
- Autoszomális recesszív.

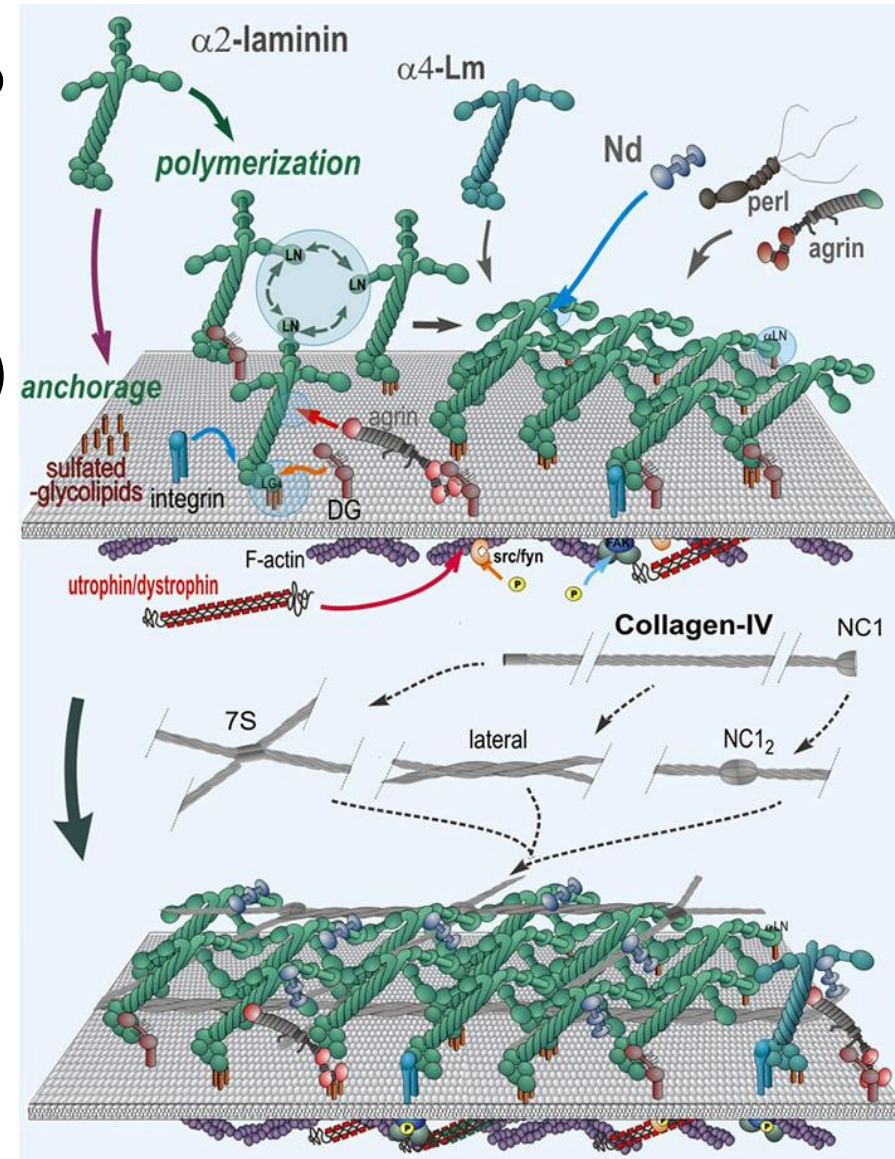
(Ember és egér modellben ezen gén mutációja süketséget is okoz.)



Frischknecht M, Niehof-Oellers H, Jagannathan V, Owczarek-Lipska M, Drogemüller C, et al. (2013) A COL11A2 Mutation in Labrador Retrievers with MildDisproportionate Dwarfism. PLoS ONE 8(3): e60149.

Örökletes (juvenilis) nephropathia- Alport syndroma

- A glomerulus alaphártyát alkotó kollagén láncainak károsodása a kódoló génekben lévő mutációk miatt (korai stop kodon)
- **COL4A4**: autoszomális recesszív (Angol cocker és Springer spániel, Wales corgi)
- **COL4A5**: X-kapcsolt (Cocker spániel, Dalmata, Szamojéd, Bull terrier)
- Proteinuria: 3-6 hónapos kortól; 6-24 hónapos kor között terminális veseelégtelenség, mindkét nemben a **COL4A4** esetén.
- Nőstényekben X-kapcsolt formában 5 éves kor után.



Hyperuricosuria



- Purin anyagcsere végterméke nem allantoin, hanem húgysav (főemlősök, Dalmata)
- Dalmata nem reabszorbeál, máj urát-oxidáz kapacitása kicsi
- *SLC2A9 c.G563T (solute carrier family member)* –urát transzporter génben lévő SNP-re homozigóták-urát kövek alakulhatnak ki
- A színnel együtt fixálódott, ki is szelektálható (Pointerrel tették meg)
- Autoszomális recesszív mutáció, amely

bevihető egyéb fajtákba is!

[SOTE EA\dalmata-5155dc326b272.jpg](https://www.sote.hu/EA/dalmata-5155dc326b272.jpg)

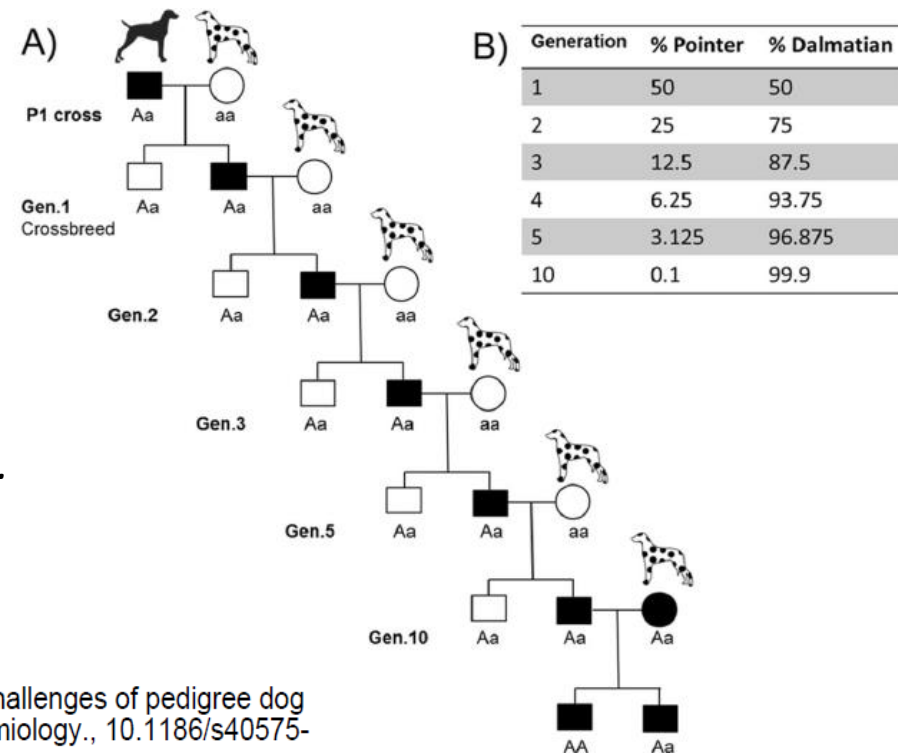
Érintettek még Bulldogok,

Orosz fekete terrier, Retrieverek, stb.

Hólyag és idősebb korban vesekövek jöhetnek létre.

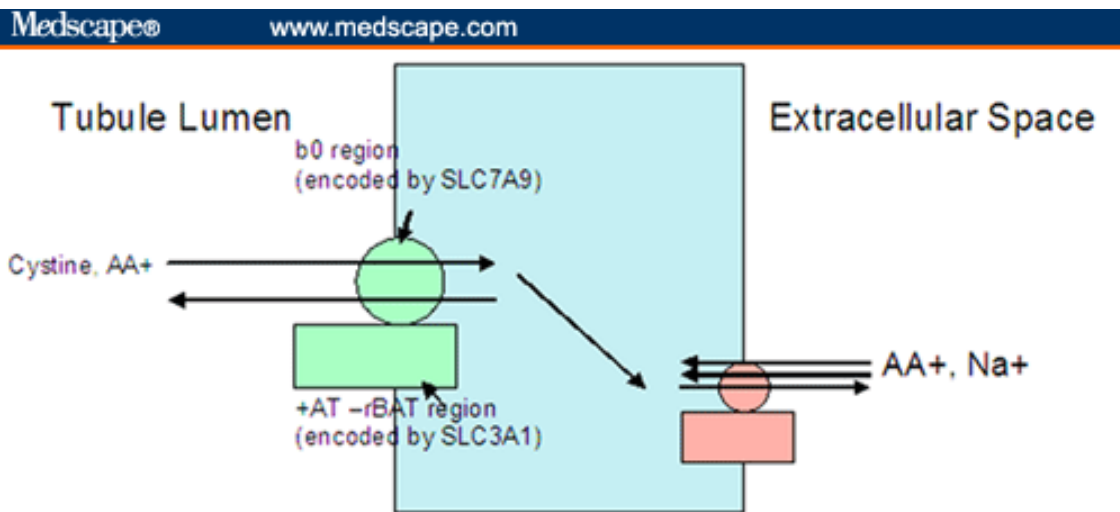
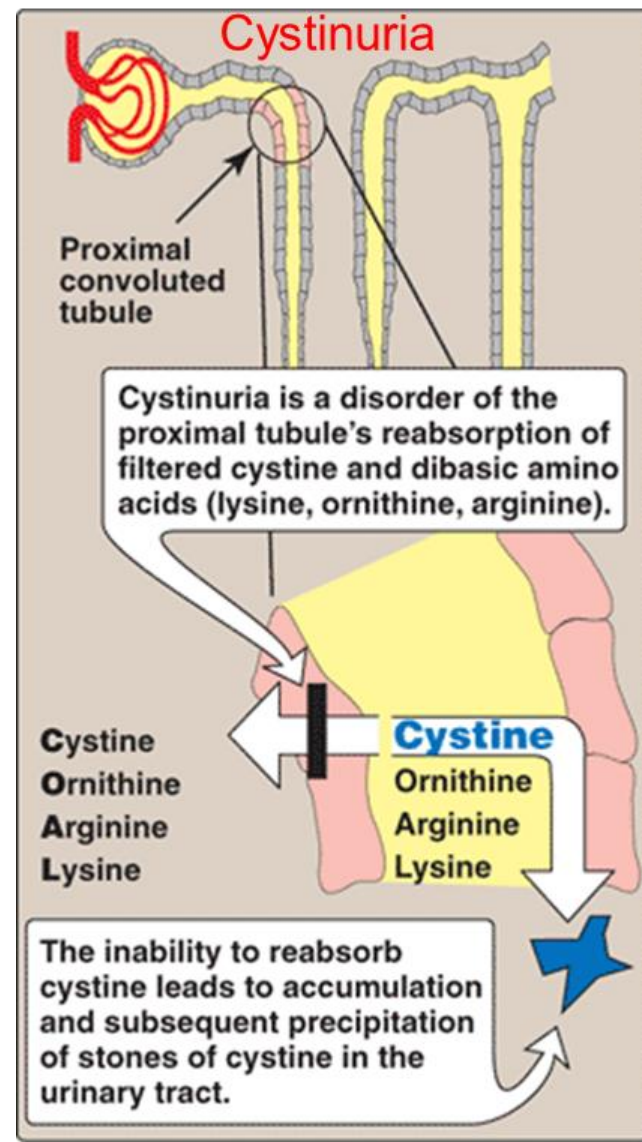
Kanokban gyakrabban. Cystitis, vizelési nehézség,

esetleg köszvény.



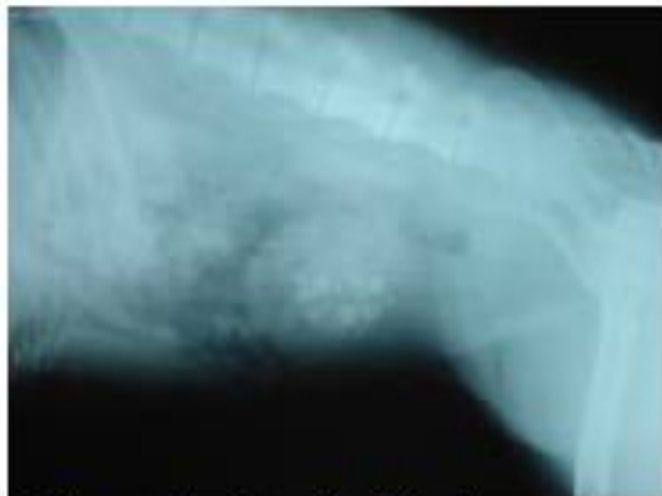
Cystinuria

- Számos fajban előfordul (kutya, macska, ember)
- Cisztin, arginin, ornitin, lizin tubuláris reabszorpció zavar. Cisztin savas közegben kicsapódik: húgyúti irritáció, elzáródás.
- **SLC3A1** és **SLC7A9** gén kódolja a transzporter láncait (Solute Carrier Family amino acid transporter)
- Autoszomális recesszív, domináns és tesztoszteron függő formák, sok fajta érintett.
- **Mind ugyanannak a két génnek a különböző kóroki mutációi és környezeti hatások!**



Cystinuria

- Autoszomális recesszív: SLC3A1, 2. exon, c.586C>T (Újfundlandi, Landseer, 4-6 hónapos kortól) és 1. exon c.350delG (Labrador, fiatal felnőtt kor)
- Autoszomális domináns: SLC3A1, 6. exon, c.1095_1100del (Ausztrál pásztor és keverék)
- SCL7A9, 9. exon c.964G>A, Törpe pinscher
- Tesztoszteron-függés: Masztiff, Ír-terrier, Skót-szarvasagár
- Diagnosztika: tünetek, fajta, üledékvizsgálat, majd genetikai teszt, ha van



X-ray showing bladder stones



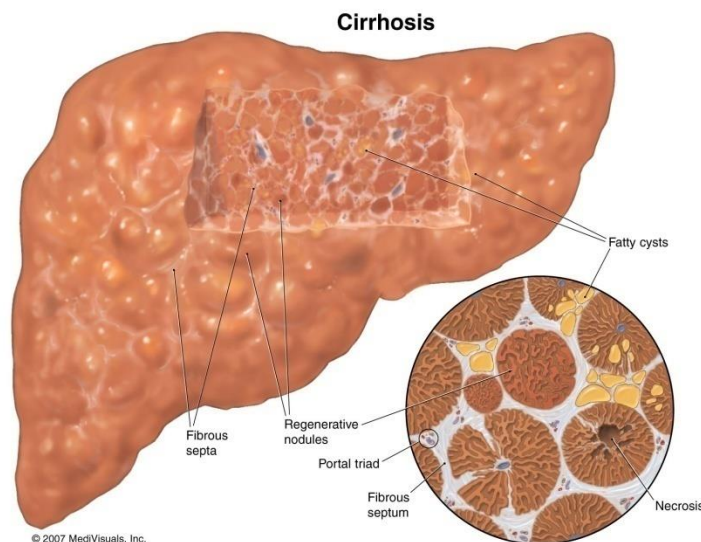
Cystine Stone

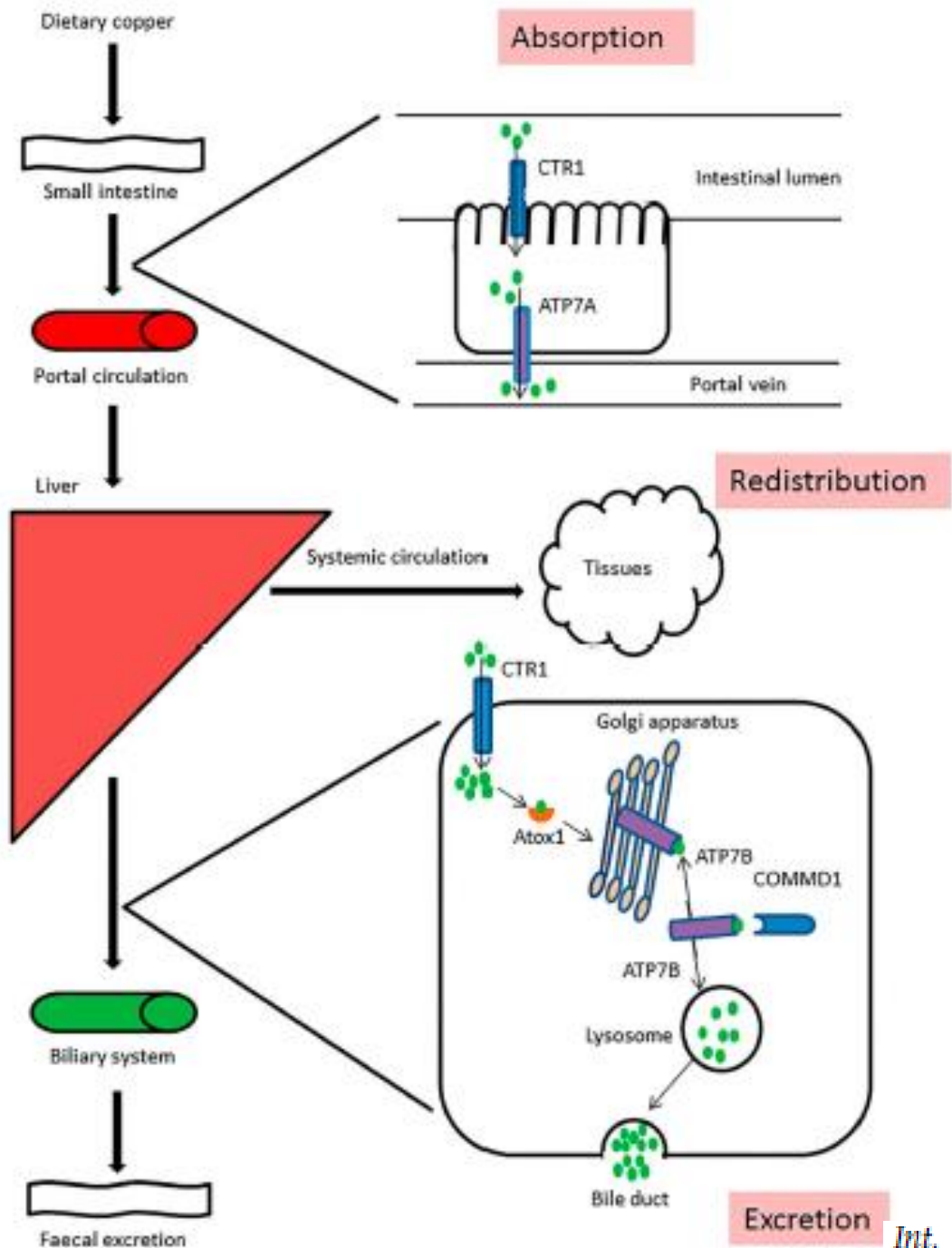


Cystine Stone

Réztárolási betegség (Wilson-kór)

- Réz: fehérje kötötten, különben toxikus. Epével ürül. Transzporterek: ATP7A, ATP7B, COMMD1, CTR1
- Minden májbetegségben is nő a tárolt réz szintje (szekunder)
- Érintett fajták: Bedlington terrier, Sky terrier, Westie, Doberman, Labrador, Dalmata
- Ha a máj réz-szintje 800 ppm/sz.a. feletti!-bioptátum
- Krónikus hepatitis, cirrhosis , hepato-encephalopathia: 2-7 év közötti korban. Terápia: kelátorok (D-penicillamin), cink vegyületek





Réz-metabolizmus

Réztárolási betegség (Wilson-kór)

- **Bedlington terrierben** autoszomális, recesszív forma: CFA10, COMMD1-gén mutációja, funkcióvesztés (erős gén, Beagle-be is bevihető-”Beaglington modell”)-heveny krízisek, hemolízissel
- Labrador retriever: poligénes forma, szukák jobban érintettek, ATP transzporterek?

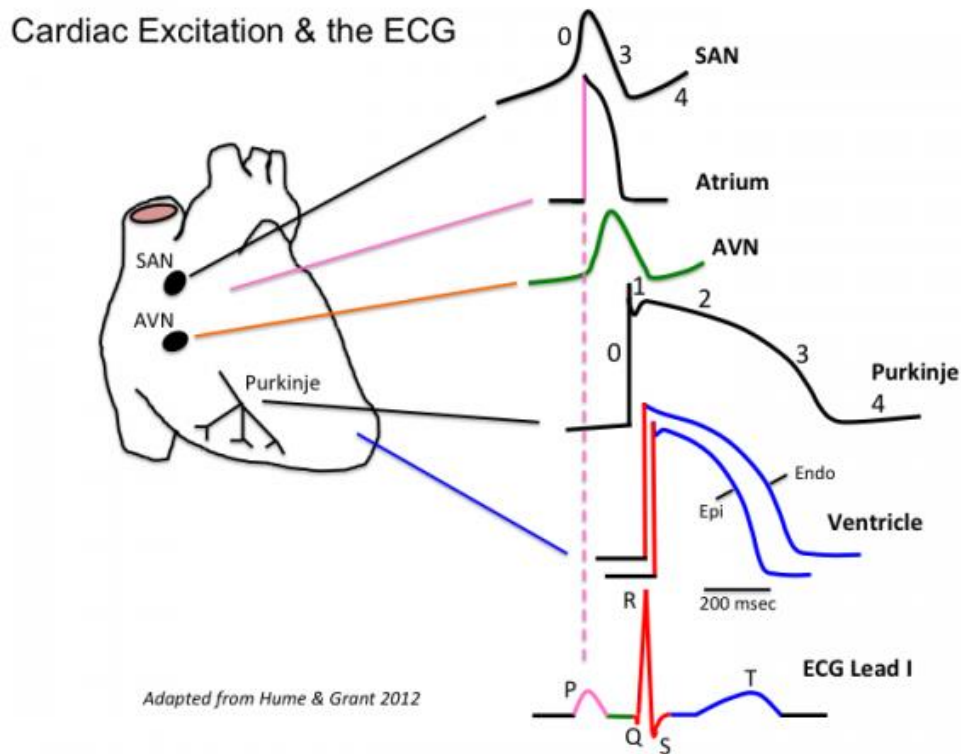


X

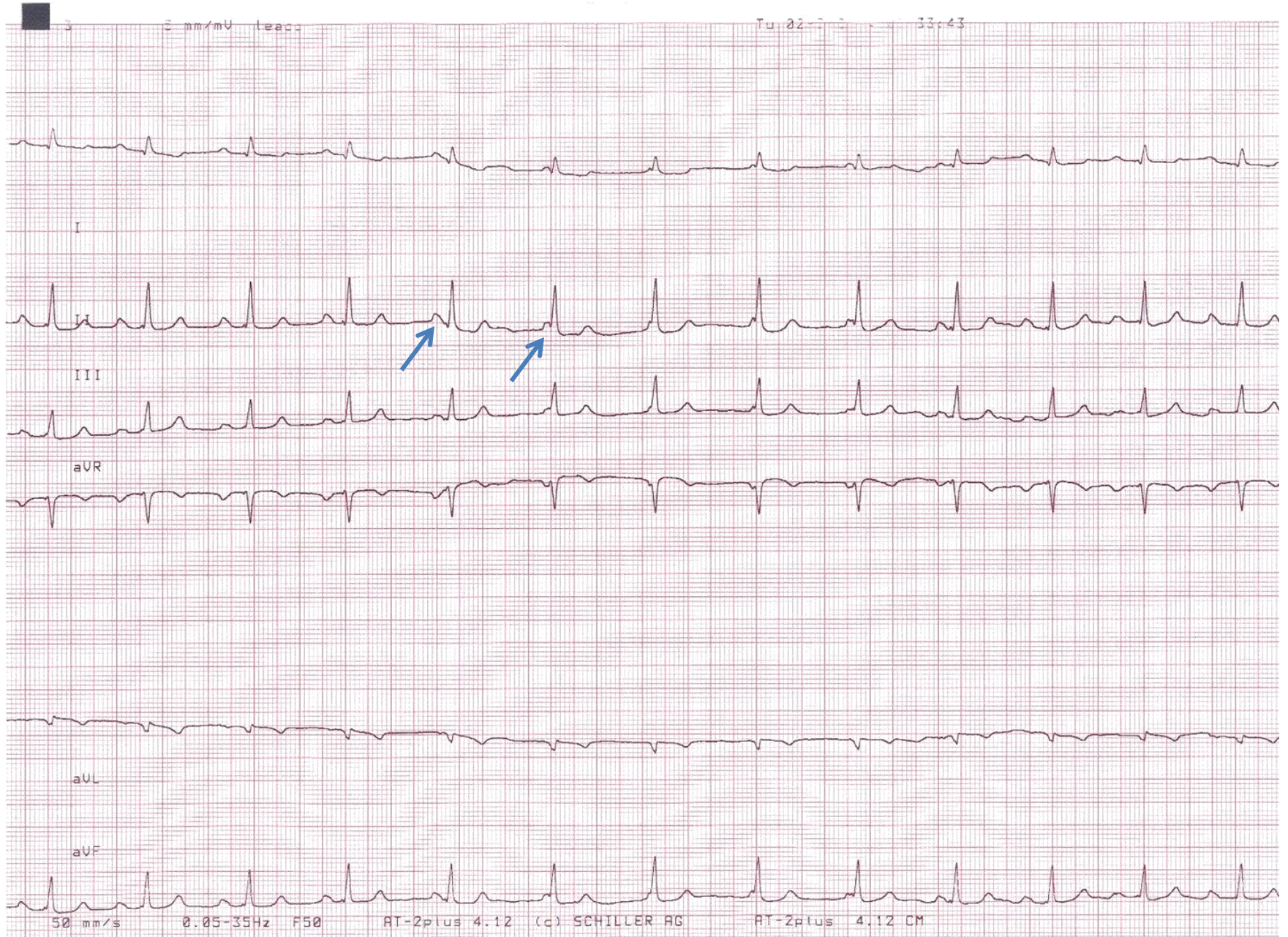


Isorhythmusos AV-disszociációval járó junctionalis tachycardiomyopathia

- Labrador-retrieverben régóta ismert. Jellegzetes EKG kép, egyébként DCM fenotípus.
- Elektrofiziológiai térképezés alapján az AV csomóból ered (Santilli R. et al.)
- Rendellenes, járulékos ingerképzési hely?
- Öröklésmenete, genetikai háttere nem ismert. –*felnőtt korban alakul ki.*
- Több különböző betegség is okozhatja (kisgyermekekben gyakori).

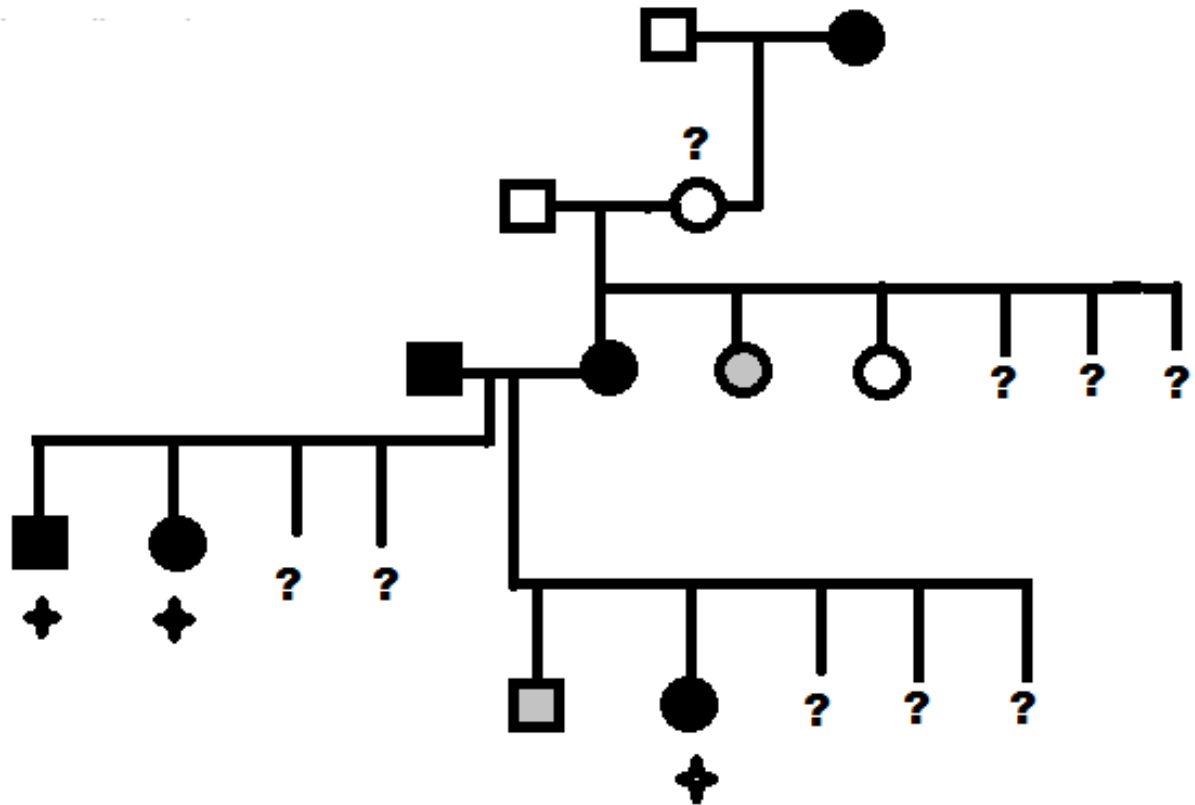


Isorhythmusos AV-disszociáció



Érintett családfa: mit mondhatunk az öröklésmenetről?

- egészséges szuka
- súlyos tünetek
- ◐ enyhe tünetek
- egészséges kan
- súlyos tünetek
- ◑ enyhe tünetek
- ✦ hirtelen szívhalál 2-5 éves korban
- ? nem ismert



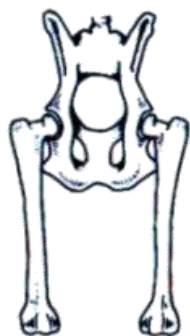
Csípőízületi dysplasia

- Klasszikus komplex öröklésmenet (poligénes) minden érintett fajtában

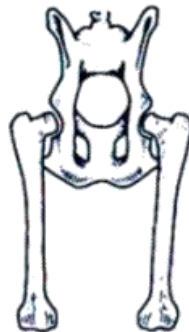
Genetikai hatás (hajlam) ÉS környezeti, hormonális, életmódbeli tényezők együttes hatása. [SOTE EA\pima.pptx](#)

Nincs öröklésbeli mintázat, csak halmozódás.

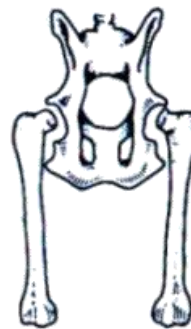
- 1935-ben írták le először (*Schnelle G.*) 1955-óta ismert a komplex jelleg
- Számos nagy létszámú GWAS különböző fajtákban mind poligénes jelleget igazolt: pl. 843 Német juhász bevonásával 5 SNP-vel csupán a fenotípus 20-30%-át tudták magyarázni. Általában 5-10 db sok gént (!) tartalmazó helyet azonosítanak különböző kromoszómákon minden fajtában!



Normal Hip



Moderate Hip Dysplasia



Severe Hip Dysplasia

Csípőízületi dysplasia

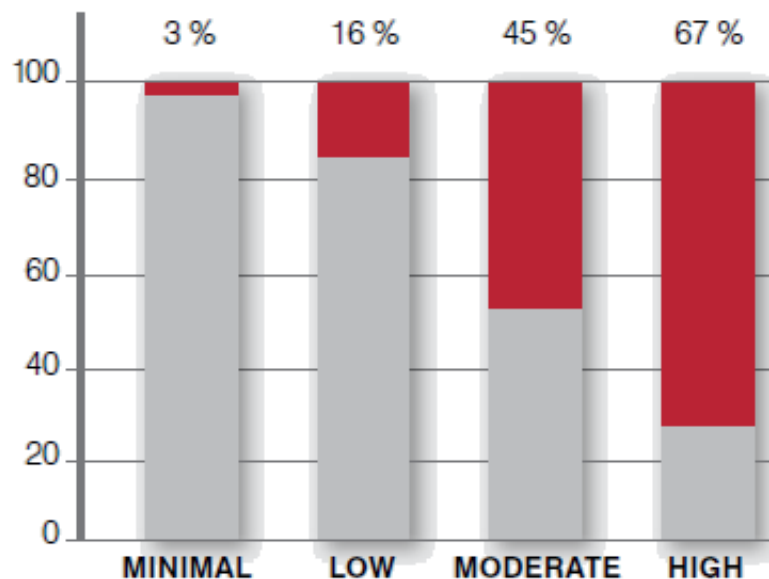
- Szelekció
 1. Tenyésztési cél: klinikailag tünetmentes kutya
 2. Mérhető tulajdonság: radiológiai jelleg (pl. Norberg-szög) ami az előzővel korrelál
- Nem szerencsés, ha a mérhető tulajdonság kevés fokozatot tartalmaz. Jobb, ha több független jelleget sok fokozatú skálán mérnek (folytonos változó, mint a fenotípus jellege)

Számos genetikai marker-t (pl. Fibrillin2, FGF, ADAMTS) írtak le, de egyik sem alkalmas önmagában általános szűrésre

Komplex markerek: max. 70%-os prediktív érték és a radiológiai lelettel korrelálnak jól.

Kockázatbecslő teszt Labrador-ban ;
specificitás: 78% szenzitivitás: 80%;
prediktív érték populáció függő!
7 SNP, egyetlen populációra fejlesztett és validált; klinikai megítélése majdnem minden kategóriában azonos! (túlsúly kerülése, nem túl intenzív mozgás)

Jelenleg megbízható genetikai tesztelés nincsen!



Genetikai diagnosztika

- Egyre fejlettebb módszerek, tömeges elterjedés 20 év alatt
- Megfelelően alkalmazva értékes kiegészítő diagnosztikai eszközök

AZONBAN

- Az adat-generálás gyakran megelőzi az értelmezést
- Divat, túlzott elvárások, a genetikai információ misztifikálása pl.: „A génekben van megírva a sorsunk...”-*csak kis részben igaz és nem is tudjuk kiolvasni!* <http://video.hu/video/film-animacio/gattaca-1997-PXwinG8lrfAkZtC0>



A genom szerkezete

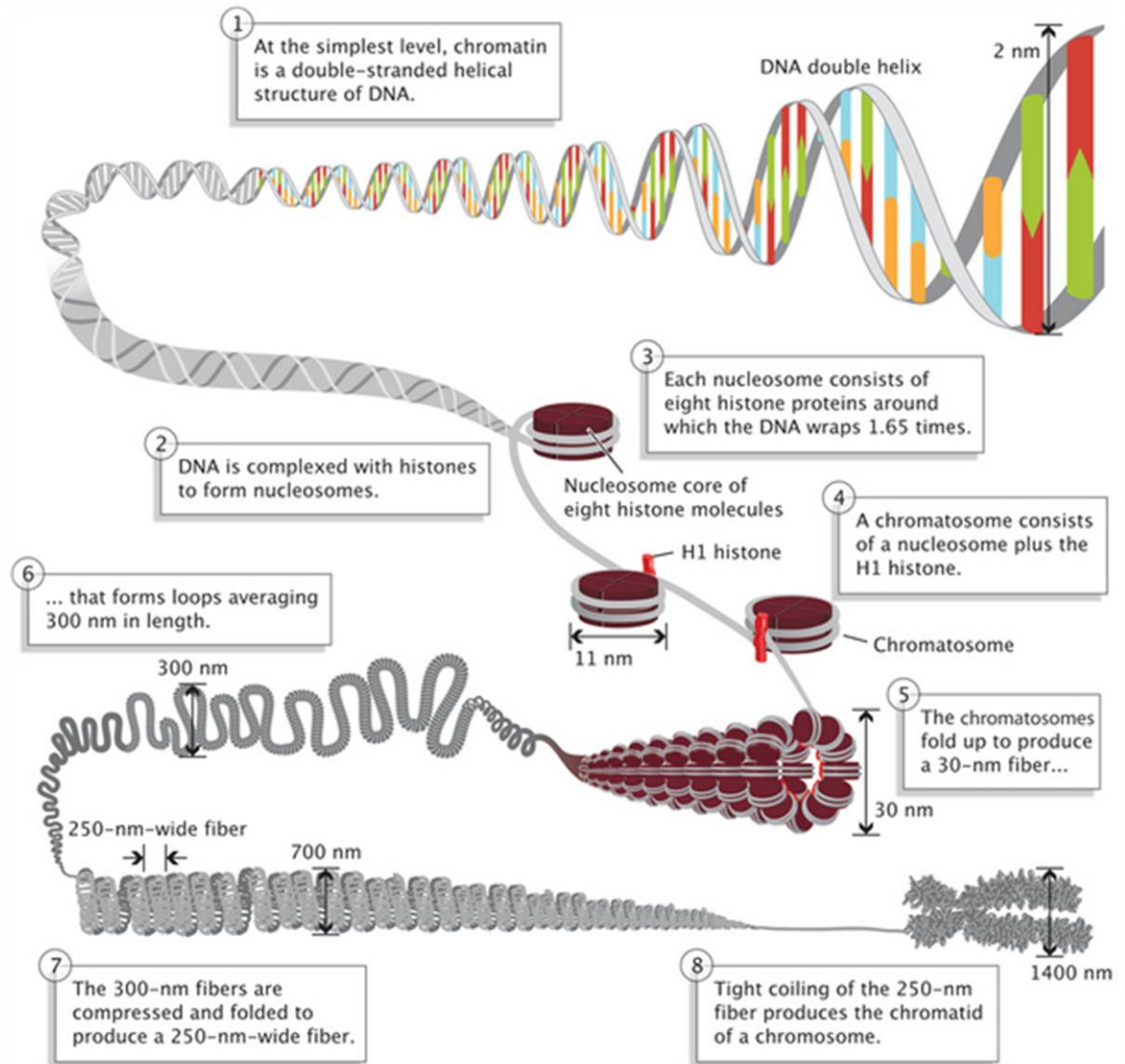
A DNS több szinten szervezett

A fehérje kódoló régiók (1-2%) az exonok, ezek a gének részei

A többinek szabályozó szerepe van.

Csak részben ismert a működés (modellek)

Különböző kódok és szabályozó szintek: bázissorrend, epigenetikai kódok (miRNS, metiláció, hiszton kód, stb.)



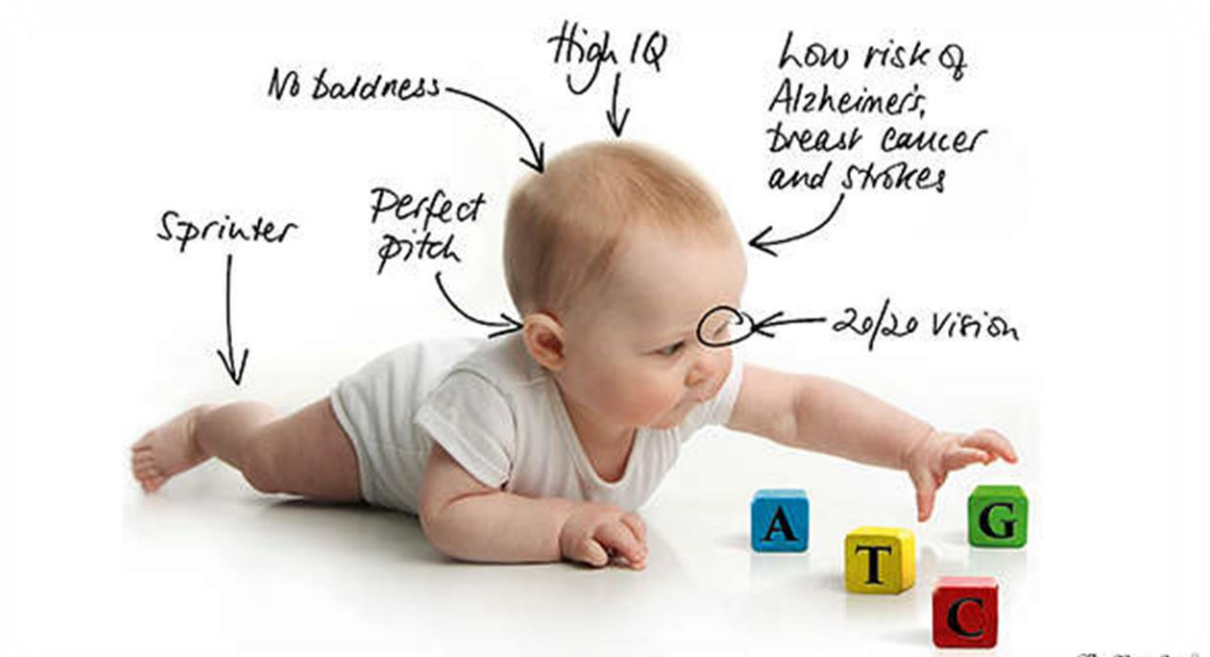
Hogyan működik a genom?

- *Dinamikus működés: csak a lehetőségek vannak kódolva + bizonyítottan véletlenszerű hatások (!)*



A jelenlegi tudásunk kb. a jéghegy csúcsa

Irreális elvárások a genetikai és genomikai adatoktól



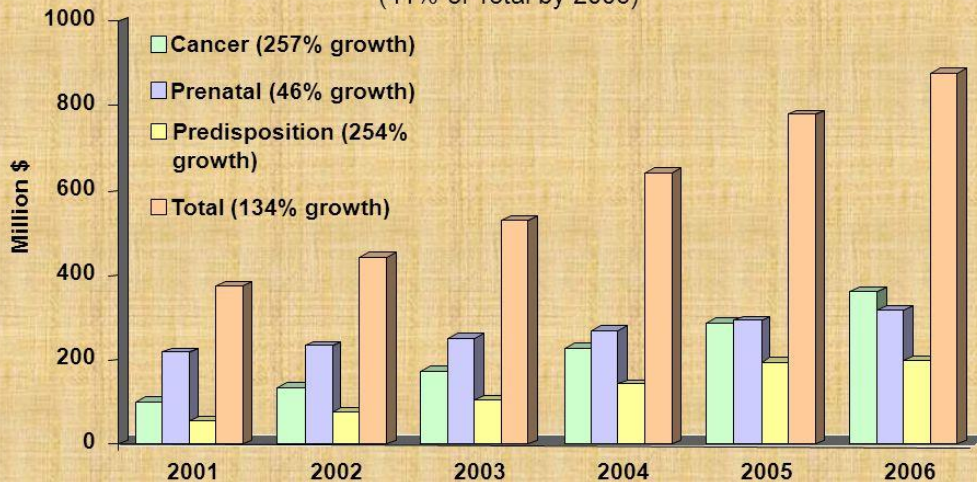
...garantáltan teljesen egészséges,
mindentől mentes, beltenyésztett (!)
társállatok



Genetic Testing Market Growth in Annual Dollars

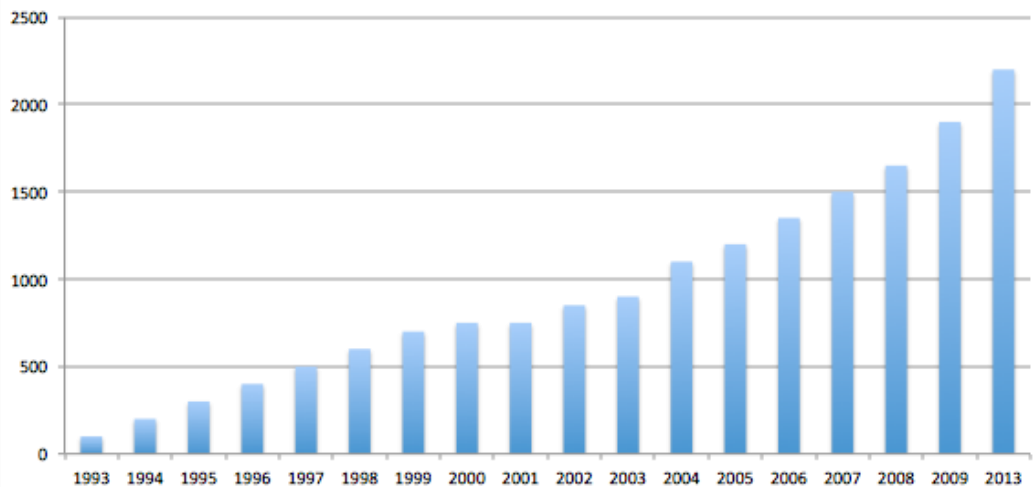
Largest dollar growth in cancer tests

(41% of Total by 2006)



Source: Frost and Sullivan, IVD Technology Nov/Dec 2001

Number of Genetic Tests Available per Year



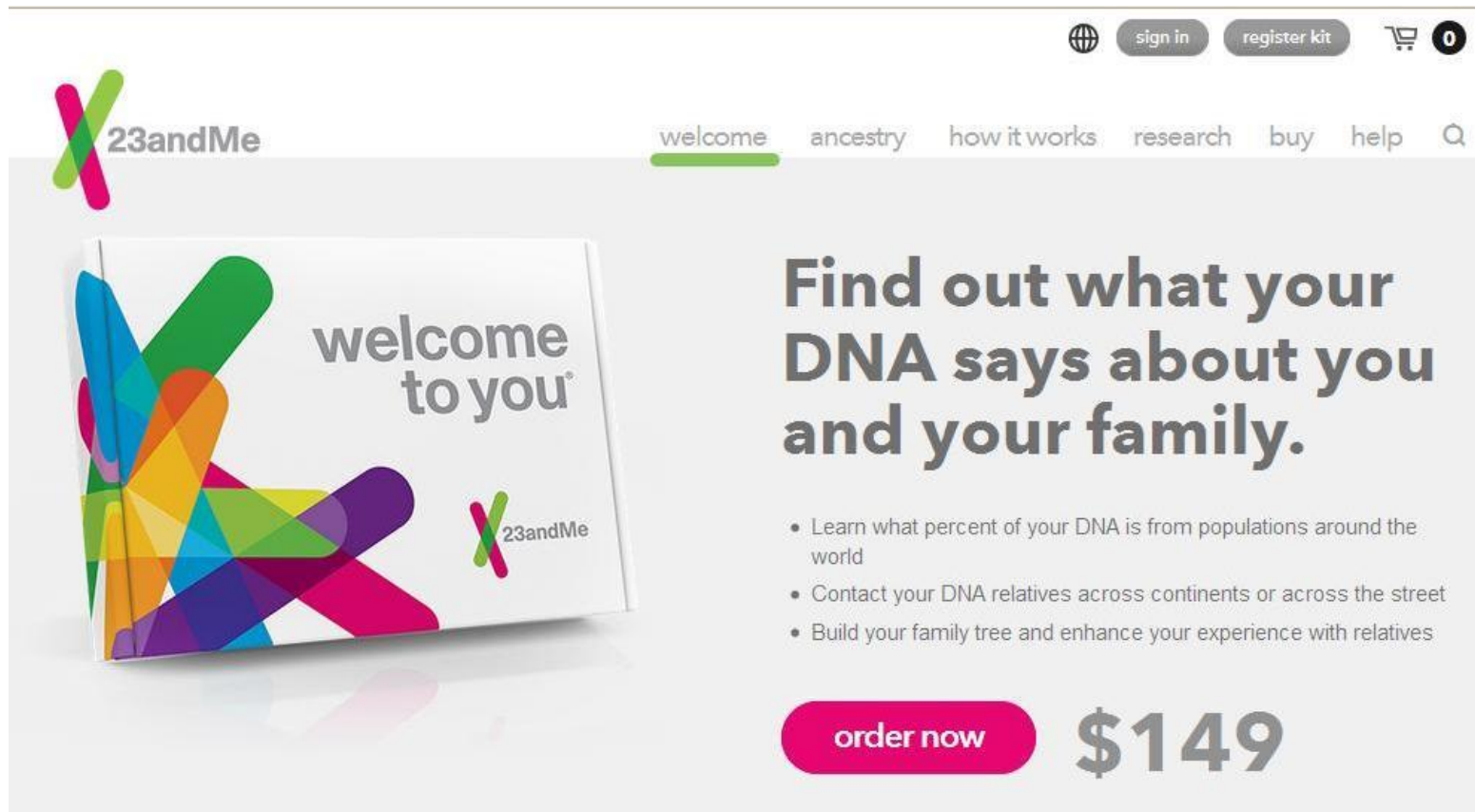
Genetikai tesztek, mint üzlet

Reading Your Gene

Xcode	NutraGene
<ul style="list-style-type: none"> Place: Chennai Launched: July 2012 Clients: 50 customers of 25 to 55 years Services: Tests saliva to determine tendency towards a few illnesses 	<ul style="list-style-type: none"> Place: Delhi Launched: 2011 Clients: Also from smaller cities Services: Predicts conditions such as diabetes and osteoporosis
<ul style="list-style-type: none"> Combines assessment with a personalised healthcare regimen 	<ul style="list-style-type: none"> Developed CanSeq to predict which drugs work and which won't
<p>\$1 BILLION Estimated potential of genomic testing market in India, according to Xcode's co-founder Saleem Mohammed</p>	

Állatorvosi területen semmilyen törvényi szabályozás nem létezik.

Genetika, mint üzlet (market driven genetics)



23andMe

welcome ancestry how it works research buy help Q

welcome to you[®]

23andMe

Find out what your DNA says about you and your family.

- Learn what percent of your DNA is from populations around the world
- Contact your DNA relatives across continents or across the street
- Build your family tree and enhance your experience with relatives

order now **\$149**

Közvetlenül a felhasználóknak!

Divatos alkalmazási területek...

Neanderthal DNA lives on in us.

Even though Neanderthals vanished about 40,000 years ago, their DNA lives on in us. Based on research, they interbred with humans around 60,000 years ago and we are able to tell you how much of your ancestry can be traced back to Neanderthals.



We estimate how much of your DNA is from Neanderthals and compare it to other users.

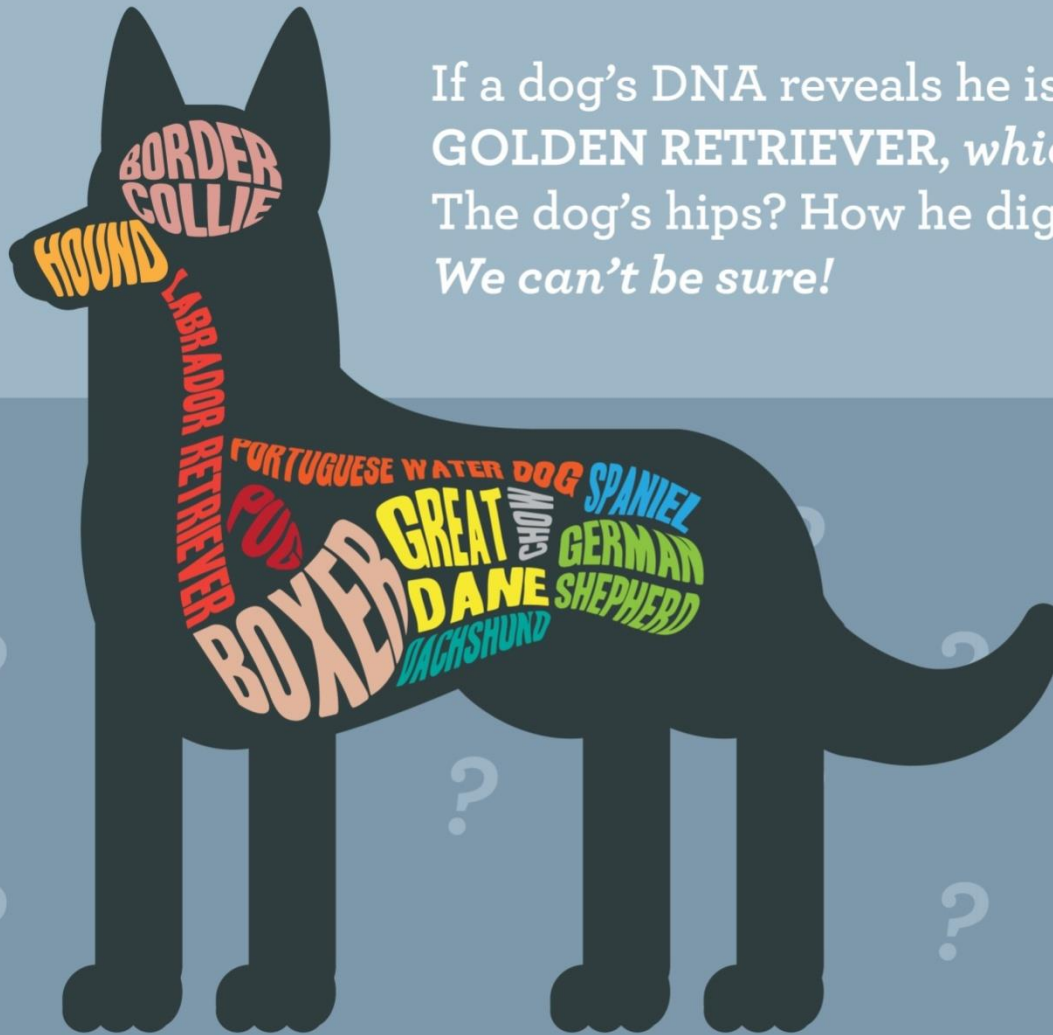


Modern Human

- Flatter faces
- Slender, with longer limbs
- Advanced artistic abilities and tool making

Neanderthals

- Large noses
- Wide, robust bodies
- Larger eye sockets, likely better vision



If a dog's DNA reveals he is **12.5%**
GOLDEN RETRIEVER, *which 12.5% is it?*
The dog's hips? How he digests food?
We can't be sure!

Canine Genetic Screening

- Progressive Retinal Atrophy (**PRA**)
- Hypothyroidism with Goiter (**HTG**)
(Congenital Hypothyroidism)
- Cystinuria (**CYST**)
- Globoid Cell Leucodystrophy (**GCL**)
- Neuronal Ceroid Lipofuscinosis (**NCL**)
- Phosphofructosokinase Deficiency (**PFK**)
- Von Willebrand Disease (**vWD**)
- Narcolepsy (**NARC**)
- Cone degeneration (**CD**)
- Canine Leucocyte Adhesion Deficiency (**CLAD**)
- Hemophilia B (**HmB**)
- Muscular Dystrophy (**MD**)
- Myotonia Congenita (**MC**)
- GMI Gangliosidosis (**GMIG**)
- Retinal Dystrophy (**prad**)
- SCID (**DNA-PKc** & DNA PKc2)
- Mucopolysaccharidosis Type VII (**GUSB_NOSVIII**)
- Thrombasthenic Thrombopathia (**THROM**)
- Congenital Cardiac Defects
- OFA Elbow & Hip Dysplasia

Nem kerüli el a kisállatokat sem.

A filozófia: nem kell gondolkodni, minél több vizsgálatot kell rendelni...



Állatorvost gyakran teljesen mellőző folyamat jelenleg!

Az eredmények értékelése közvetlenül a felhasználó által („direct to consumers” jelleg)



A szolgáltatók által vázolt forgatókönyv

Genetikai tanácsadás?



és a gyakori valóság....

Örökletes betegség felismerése, diagnosztizálása

- Klinikai vizsgálatokkal megerősített fenotípus diagnózis kell
- Teratogén hatás? (oltások, betegség, vegyszerek vemhesség alatt...)
- Fajta-prediszpozíció?
- Életkor?
- Családfa: előfordult-e már? Utódok?
- Funkcionális laboratóriumi teszt is szükséges, ha van rá lehetőség (enzimaktivitás, anyagcseretermék, stb.)
- Ha van rá genetikai teszt, akkor azt is elvégezni (validált-e a teszt?)

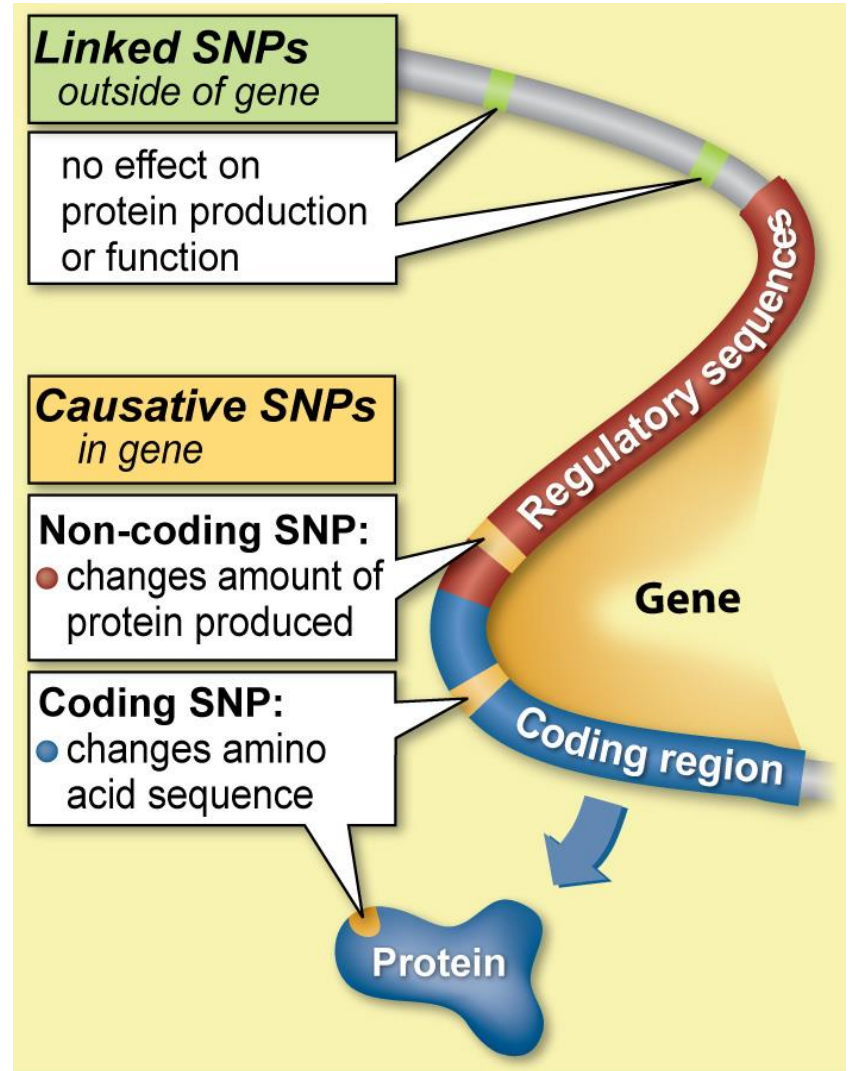
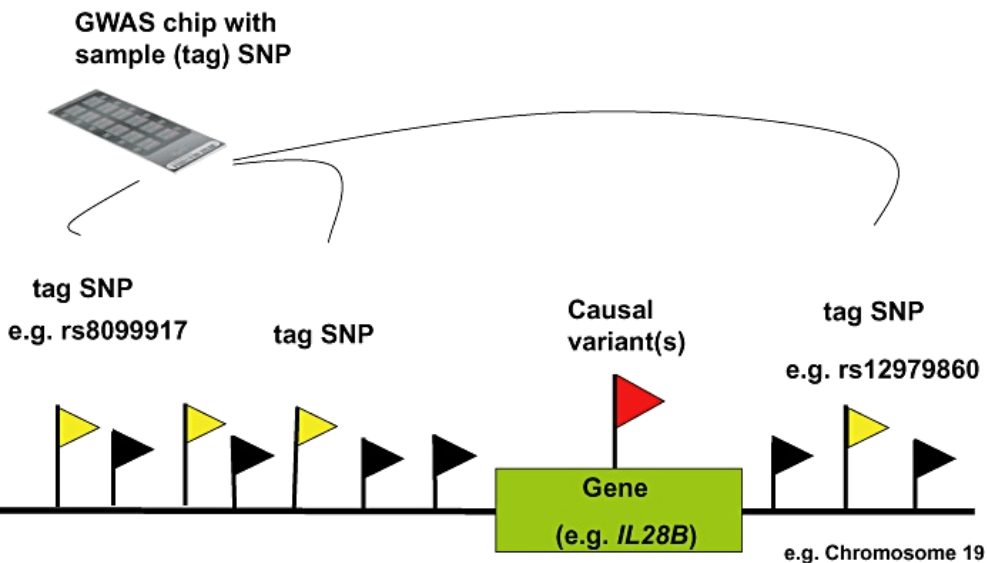
A genetikai tesztet lehetőleg meg kell erősíteni funkcionális tesztel/vizsgálattal.

Csak genetikai tesztre általában nem szabad hagyatkozni!

DE: van kivétel is, pl: malignus hyperthermia – kizárásra nem alkalmas!

Mutációk hatásai

- Neutrális variánsok (polimorfizmus- gyakori!)
- Kóroki (fehérjék funkcióját, mennyiségét változtatja)
- Betegséggel asszociáló: marker (GWAS-**G**enome **W**ide **A**ssociation **S**tudy)



Egy patogén SNP hiánya (negatív teszt) nem jelenti, hogy a gén jól működik!
PI: DCM-PKD4, HCM-A31P

Subvalvularis aortastenosis

- Újfundlandiban különösen gyakori
- GWAS analízis: 13 régiót talált 13 külön kromoszómán, ami poligénes jellegre utal.
- Szöveti RNS-ből vizsgálva a *PICALM* (K599_L600insL) mutációt azonosították, amit megerősítettek független vizsgálattal (26 beteg, 23 kontroll, 30 másik fajta 180 kontroll); 1 beteg nem hordozta és 5 egészséges hordozta: **piacosították is!**
- Majd 399 újfundlandi vizsgálata után biztos lett, hogy ez csak a fajtában gyakran előforduló variáns! – ezért véletlenül asszociált kisebb mintaszámnál
- Tanulság: óvatosnak kell lenni a komplex betegségek esetén a genetikai tesztekkel!



Példa: Doberman Pinscher-dilatatív cardiomyopathia (DCM) kockázatbecslése

- 4 éves tenyész-szuka
- Genotípus: **normál** (vad típus) a PDK4 mutációra
- Fenotípus: **egészséges**
- Utódok nincsenek, a felmenők ismertek, egészségesek

AZONBAN

A fajta 50%-át érinti a klinikai DCM
(maga a fajta jelent magas kockázatot)

A PDK4 mutáció bizonyítottan nincs összefüggésben a DCM-el Európában!

-de egy SNP a CFA5-ön igen (GWAS) és komplex öröklésmenet X-ivari hatással valószínű

Évenként végzett Holter-EKG a javasolt és egyetlen igazolt kockázatbecslés világszerte!



Mutáció: CFA 14, PDK4 gén,
intron 10, 16-bp deléció

Splice-site mutáció, ami **asszociál** a DCM-el **az USA-ban** (GWAS).
Magas allél-gyakorisággal fordul elő.

Autoszomális domináns modell
inkomplett penetranciával (?)

Példa: Kóroki dilatatív cardiomyopathia (DCM) mutáció közép-schnauzerben (?)

- Genetikai tesztet forgalmazznak 2014-től.
- A tenyészklubok és az OFA szorgalmazzák ennek használatát.

DE

- Nincs ismert fajta-prediszpozíció klinikailag.
- Különböző eredmények egyazon labortól ugyanarra az egyedre.

A tenyésztő segítséget kért az interpretációhoz.



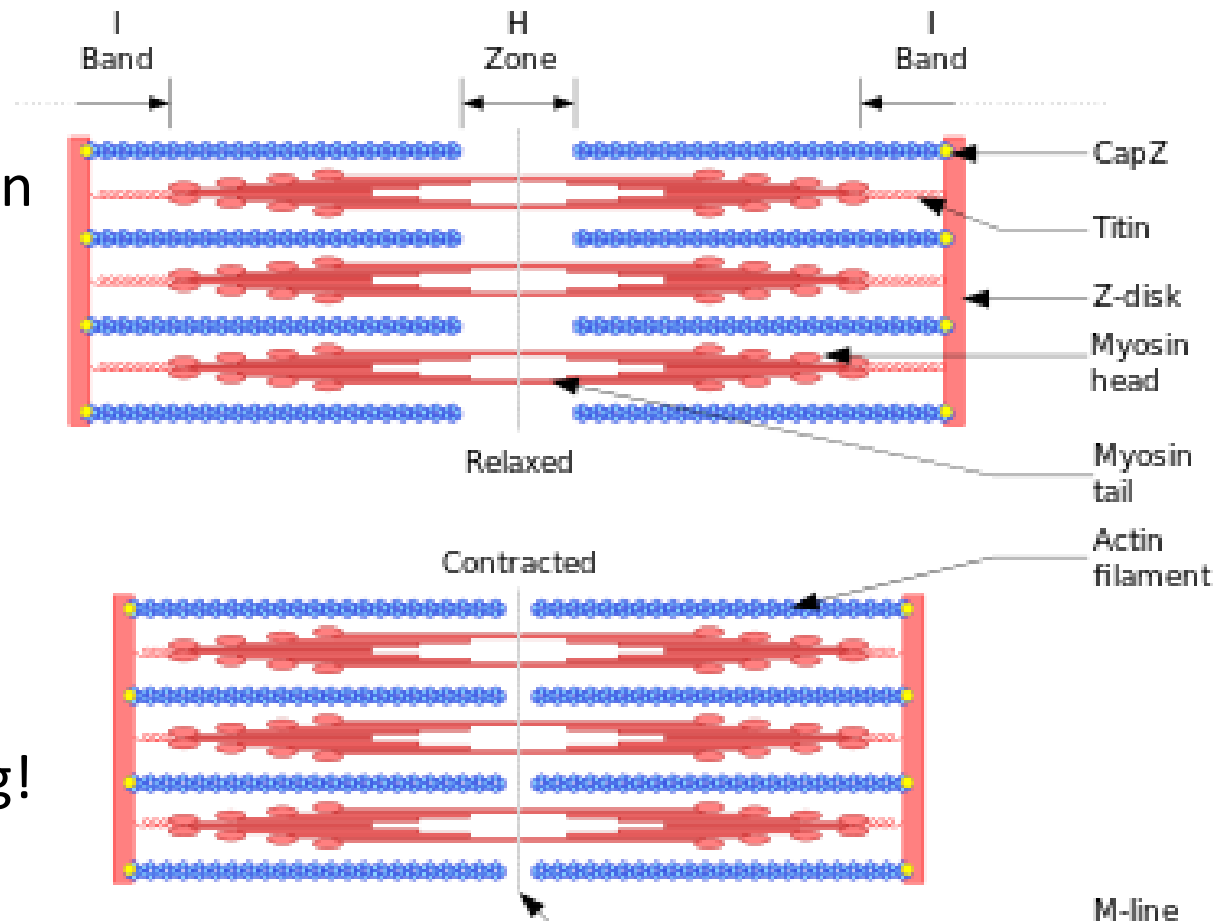
Ella 3,5 éves szuka

(a tenyésztő potenciális fedezőkanokat keresett)

- Tesztelt mutáció: 22bp deléció az RBM20 génben
- **Tudományos háttér bizonytalan!**- egy ACVIM proceeding (2014.)
- RBM20 szerepe: a Titin splicing-ban
- Javasolt öröklésmenet: autoszomális recesszív

DE

Emberben és patkányban
domináns ugyanez



- Nyálmintából tesztelték
- Időközben analitikai módszert változtattak

Eredmények változtak meg!

Mit tanácsolhatunk a schnauzer-DCM esetén?

- Semmi jele a betegségnek világszerte, kivéve néhány bizonytalan esetet az USA-ból
- Ennek ellenére világszerte folyik genetikai tesztelés
- Nem gyakori ebben a fajtában az import
- Az európai populáció elég nagy



➤ **Valószínűleg egy új RBM20** mutációról van szó, ami az USA-ban keletkezett (*ha létezik*)

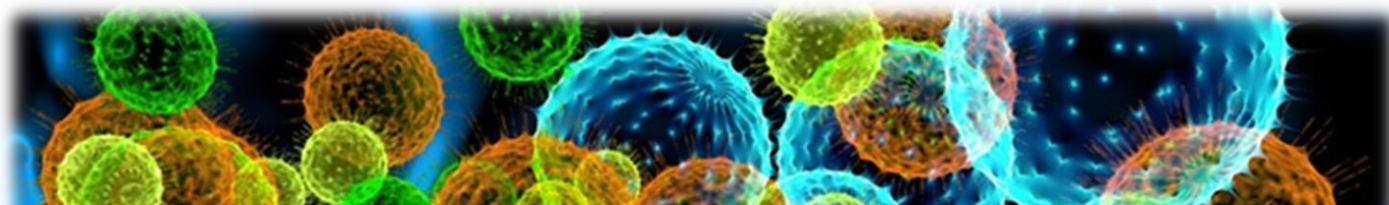
➤ **Genetikai tesztelés csak az importált kutyák esetében, kardiológiai szűréssel együtt indokolt**

➤ **Ne importáljanak hordozókat Európába!** (csak ivartalanítva)



Állatorvosi klinikai genetikai tanácsadás

- Ez alapvető része (kellene legyen) a genetikai vizsgálatoknak
 - Pre-teszt: szakmai segítség a megfelelő teszt kiválasztásához
 - Poszt-teszt: lelet-interpretáció, kockázatbecslés
 - Tenyésztés: szakmai segítség a megfelelő genetikai szűrési csomag összeállításához a helyi populációban
- Kifejezetten állatorvosi tanácsok a betegséggel kapcsolatban!
- Speciális **állatorvosi feladat**, amit olyan szakember nyújt, akinek a klinikai orvosi ismeretek mellett tapasztalata van a genetikában és a módszerekben is.



GENETIC COUNSELING

kissgergely2015@gmail.com

Köszönöm a figyelmet!

(Kérdések?)

