

מחלות גנטיות

כלבים, חתולים וסוסים



קרניאלי וט בע"מ המרכז לאבחון מולקולרי וטיפול בתאי גזע בבעלי חיים

ת.ד. 1121 קרית טבעון מיקוד: 36015 טלפון: 04-9536166 פקס: 04-9536165
אתר: www.karnieli-vet.co.il דואר אלקטרוני: vet@karnieli.com



מושגים:

- **אלל-** אתר של רצף נוקלאוטידים המקודד לגן מסויים, בגנום יש שני אללים לכל גן המורשים מההורים
- **אלל דומיננטי-** אלל השולט על ביטוי תכונות מסוימות, מהסיבה שאינו מאפשר לאלל אחר המצוי בכרומוזום ההומולוגי לבוא לידי ביטוי (מתבטא גם בהטרוזיגוט)
- **אלל רצסיבי-** אלל שאינו בא לידי ביטוי, אלא במצב הומוזיגוטי, בגלל הדומיננטיות של האלל הדומיננטי.
- **אלל מוטנטי-** אלל אשר עבר שינוי הגרם להתבטאות שונה, חלקית או חוסר התבטאות. שינויים אלה עלולים לגרום למחלות שונות כתלות באלל וברקמה הנפגעים.
- **שינוי כרומוזמלי-** שינויים במספר הכרומוזומים או במבנה שלהם אשר עשויים לגרום לתסמונות שונות
- **שינוי מונוגני-** שינוי המתרחש בגן יחיד
- **שינוי פוליגני-** שינוי המתרחש ביותר מגן אחד
- **פרט הטרוזיגוט-** פרט הנושא עותק אחד של אלל (מהורה אחד)
- **פרט הומוזיגוט-** פרט הנושא שני עותקים של אותו אלל (אחד מכל הורה)
- **מחלה המורשת רצסיבית-** רק פרט אשר ירש אלל מוטנטי משני ההורים יבטא את המחלה. נשאים של האלל המוטנטי (הטרוזיגוטים) לא מראים סימני מחלה ומבחינה רפואית בריאים לחלוטין אך ישנה אפשרות להוריש את העותק המוטנטי לצאצאים. במקרים בהם מרביעים שני פרטים הטרוזיגוטים קיים סיכוי תיאורטי של 25% לצאצאים בריאים, 50% לנשאים ו- 25% חולים
- **מחלה המורשת דומיננטית-** פרט אשר ירש אלל מוטנטי מהורה אחד יבטא את המחלה. נשאים של האלל (הטרוזיגוטים) מראים סימני מחלה.
- **חדירות מלאה-** כל פרט הנושא שני אללים מוטנטיים או אחד (כתלות בהורשה) מבטא את המחלה
- **חדירות חלקית-** לא כל פרט הנושא שני אללים מוטנטיים או אחד (כתלות בהורשה) מבטא את המחלה.



הקדמה

מחלה גנטית תורשתית הינה מחלה הנגרמת כתוצאה משינוי כרומוזומלי*, מונוגני*, פוליגני* או מולטיפקטוריאלי (המשלב גנטיקה עם גורמים סביבתיים). עקב כך נפגע תהליך ביטוי החלבונים הגורם הן לשינוי במבנה והן לשינוי בתפקוד החלבון המקודד דבר המתבטא בסימנים קליניים כתלות במערכת הגוף אשר נפגעת.

מספר המחלות התורשתיות הידועות בכלבים וחתולים הוא הגדול ביותר אחרי בני אדם. מרבית המחלות הידועות הינן בעלות אופן הורשה רצסיבי* ומתרחשות בתדירות גבוהה בגזעים מסוימים או בגזעים הקשורים אחד לשני עקב הרבעה מכוונת. מאז גילוי הבסיס המולקולרי של מחלת המופיליה B בשנת 1989 וריצוף מלא של הגנום בכלבים וחתולים חלה התקדמות רבה באפיון המולקולרי של מחלות רבות. עד כה מרבית המחלות שאופיינו נגרמות כתוצאה ממוטציה בגן אחד.

גילוי הבסיס הגנטי של מחלות תורשתיות רבות במקביל להתפתחות שיטות מולקולריות מאפשר את שיפור האבחון בפרט המבטא סימנים קליניים ובפרטים הטרוזיגוטיים* הנושאים את המוטציה אך לא מבטאים סימנים קליניים (בהם קיימת הסתברות תאורטית של 50% להעברת האלל המוטנטי לדור הבא) ובכך לספק כלי אבחוני זמין ומהיר.

בכלבים וחתולים בעיקר נמצאו מחלות רבות אשר ספציפיות לגזעים מסוימים כדוגמת המוטציה בגן המקודד ל-MDR1 אשר מאפיינת כלבי רועים. כמו כן ישנן מחלות אשר משותפות למספר רב של גזעים אך הגורם להן הוא מוטציה גנטית שונה המתרחשת באותו הגן כדוגמת Hereditary cataract או מוטציה גנטית המתרחשת בגנים שונים כדוגמת קבוצת המחלות Progressive retinal atrophy. במקרים אלו הסימנים הקליניים יהיו דומים בין הגזעים השונים אך הבסיס הגנוטיפי של המחלה שונה כך שלכל גזע מוטציה שונה ומכאן שידיעת גזע הכלב הינה קריטית לאבחון.

למרות שבדיקות גנטיות מיועדות לבעלי חיים גזעיים בלבד חשוב להתייחס למקרים יוצאי הדופן בהם קיים אלל* מוטנטי באוכלוסיית המעורבים. דוגמה לכך הינה המוטציה בגן SOD1 הגורמת למחלה Degenerative myelopathy במספר רב של גזעי כלבים דבר המצביע על היווצרות המוטציה בשלב מוקדם באבולוציה, טרם ההתפצלות של הגזעים השונים מהאב הקדמון המשותף. על כן יש להניח כי ניתן למצוא מוטציה זו גם בכלבים מעורבים רבים ואין לשלול את הצורך באבחון גנטי כאשר נתקלים בפרט המבטא סימנים קליניים המתאימים למחלה זו.

חוברת זו כוללת הסבר מפורט על מחלות המבוצעות במעבדתנו והגזעים הרלוונטיים. בסוף החוברת ישנה רשימה של מחלות אשר הבסיס הגנטי אליהן ידוע וניתן לקבל מידע מפורט לגביהן ולבצע בדיקת אבחון בתיאום מראש עם המעבדה.



כלבים

Multidrug resistance (MDR1)

הגן MDR1 מקודד לחלבון ממשפחת ה Glycoproteins המהווה תעלה אקטיבית (משאבה תלוית ATP) להוצאת חומרים קסנוביוטים* (Xenobiotic) מתוך התא. התעלה מצויה בעיקר בתאי אפיתל של קפילרות הדם במוח ומהווה חלק ממנגנון ה Blood Brain Barrier, בכליות ובכבד. בגן זה נמצאה מוטציית חסר המקודדת ל stop codon ובכך נמנעת היווצרות חלבון פעיל. כתוצאה מכך התרופה עוברת את מחסום הדם במוח ומצטברת בתאים דבר המתבטא בסימני הרעלה, לרוב סימנים עצביים. בפרטים הומוזיגוטיים למוטציה התעלה לא נוצרת כלל ועל כן לא קיימת סבילות לתרופות מסוימות כלל. לעומת זאת בפרטים הטרוזיגוטיים* ידועה התבטאות חלקית של התעלה ועל כן קיימת סבילות תלוית מינון לתרופות. יש לפנות לספרות על מנת לוודא מהו המינון הנכון עבור פרטים אלו.

גזעים רלוונטים:

Australian Shepherd, Miniature Australian Shepherds, Border Collie, Collie, English Shepherd, German Shepherd, Herding Breed Cross, Long-haired Whippet, McNab Sheep Dog, Old English Sheepdog, Shetland Sheepdog, Silken Wind-hound and mixed-breeds with any of the above in their background.

רשימת תרופות ידועות המהוות סובסטרט לגליקופרוטאין P

חלקן עוברות את מחסום דם מוח ולחלקן עולה הזמינות הביולוגית

Doxorubicin, Vincristine, Vinblastine, Digoxin, Cyclosporin, Loperamide, Erythromycin, Dexamethasone, Hydrocortisone, Cimetidine, Ivermectin, Ranetidine, Morphin, Butorphanol, Fentanyl, Phenyntion, Rifampin, Amitriptyline, Doxycycline, Acepromazine *Selamectin* Milbemycine

* Mixed reports



Colie eye anomaly (CEA)

אנומליה של העין בקולי הינה מחלה תורשתית המתבטאת בפגיעה בשתי העיניים. המחלה מאופיינת בהתפתחות לא תקינה של שכבת רקמת החיבור (דמית העין-choroid) הממוקמת בבסיס הרשתית. כתוצאה מכך שכבת רקמת החיבור נראית חיוורת ושקופה למחצה. במקרי מחלה מתונים, התפתחות לא תקינה של רקמת החיבור הינה הסממן היחיד וראיית הפרט החולה לא נפגעת. במקרים חמורים של המחלה תיתכן פגיעה בעצב הראיה וברקמה הצמודה לו ועד התנתקות של הרשתית ו/או דימום תוך עיני אשר יובילו לעיוורון. במרבית המקרים ניתן להבחין במחלת ה-CEA כבר לאחר הלידה בגורים בני 4 עד 8 שבועות. נכון להיום אין טיפול למחלה זו. מחקרים הראו כי בערך בין 70% ל-97% מהקולים בארצות הברית ובבריטניה נושאים עותק בודד של הגן המוטנטי הגורם למחלת ה-CEA. בבורדר קולים המחלה מובחנת באחוזים נמוכים יותר.

מחלת ה-CEA מורשת באופן רצסיבי* כאשר נשאים של האלל המוטנטי לא מראים סימני מחלה ומבחינה רפואית בריאים לחלוטין אך ישנה אפשרות להורשת העותק המוטנטי לצאצאים. גזעים רלוונטים:

Collie (rough and smooth), Australian Shepherd, Shetland sheepdog, Lancashire Heeler

Phosphofurctokinase Deficiency-PFK

מחסור באנזים פוספופרוקטוקינאז גורם להפרעה מטבולית הפוגעת בתהליך הגליקוליזה וגורמת להרס של תאי הדם האדומים. כתוצאה מירידה בכמות תאי דם אדומים נפגמת הובלת החמצן לרקמות ובעקבות פגיעה בגליקוליזה נפגם תהליך ייצור האנרגיה בגוף. תסמיני המחלה הם אנמיה וחוסר סבילות לפעילות (תשישות ולעיתים התכווצויות שרירים).

מחלה מטבולית זו מורשת באופן רצסיבי ולכן פרט יכול להיות נשא של המוטציה (מבלי להראות תסמינים המאפיינים את המחלה) ולהעבירה לצאצאים.

הגזעים הרלוונטיים:

Cocker Spaniel, English Cocker Spaniel, American Cocker Spaniel



Degenerative Myelopathy (SOD1A)-DM

מחלה נוירולוגית בכלבים הנגרמת כתוצאה מהרס של תאים עצביים האחראים על שליחה וקבלה של סיגנלים מהמוח. סימני המחלה הינם עצביים ובהתחלה לרוב מובחנת חוסר יציבות בהליכה המתבטאת בנדנוד. ככל שהמחלה מתקדמת הרגליים האחוריות של הפרט נחלשות עד למצב של חוסר יכולת ללכת. המחלה מתקדמת במעלה הגוף כלומר בהמשך נראה חוסר שליטה בסוגרים ועד לחוסר תנועה גם ברגליים הקדמיות. יש לציין שפרט חולה אינו חש כאב ממשי כתוצאה מהמחלה.

המחלה מורשת באופן רצסיבי ומתפרצת לרוב בשלבי החיים המאוחרים של הפרט (בממוצע בגיל 8). למרות זאת קיים אחוז קטן מהפרטים הנושאים שני עותקים של האלל המוטנטי אשר לא מראים סימנים קליניים כלל. לכן המחלה מוגדרת כמחלה עם חדירות חלקית*.

בדיקה גנטית זו רלוונטית לכל הגזעים אך ישנם גזעים בהם האלל המוטנטי נפוץ יותר.

גזעים רלוונטים :

Pinscher, English Springer Spaniel, Flat-Coated Retriever, French Bulldog, German Shepherd Dog, Golden Retriever, Goldendoodle, Great Pyrenees, Irish Setter, Irish Terrier, Jack/Parson Russell Terrier, Kerry Blue Terrier, Kuvasz, Labradoodle, Labrador Retriever, Lakeland Terrier, Miniature Schnauzer, Newfoundland, Parson/Jack Russell Terrier, Pembroke Welsh Corgi, Pitbull, Poodle (Miniature), Poodle (Standard), Poodle (Toy), Portuguese Water Dog, Pug, Pumi, Rhodesian Ridgeback, Rottweiler, Saint Bernard, Samoyed, Shetland Sheepdog, Shih Tzu, Siberian Husky, Soft Coated Wheaten Terrier, Staffordshire Bull Terrier, Tibetan Terrier, Weimaraner, Welsh Terrier, White Swiss Shepherd, Wirehaired Fox Terrier



Imerslund Grasbeck Syndrome or Selective Cobalamin Mal-absorption

ספיגת ויטמין B12 במצב תקין מתרחשת במעי הדק אך בפרט הלוקה בתסמונת IGS או חוסר ספיגת cobalamin נפגע תהליך הספיגה והפרט מתחיל לבטא סימני חוסר. הסימנים כוללים אנמיה, תשישות וחוסר תאבון.

לגור לאחר המלטה יש כמות מסויימת של ויטמין B12 אך לאחר שהמאגרים נגמרים הפרט יחל לבטא סימנים של מחסור, לרוב בגיל 6-12 שבועות. תסמונת ה- IGS אינה ניתנת לריפוי אך ניתן לטפל במחסור ויטמין B12 באמצעות מתן תוספי מזון.

מחלת ה- IGS הינה מחלה המורשת באופן רצסיבי נשאים של האלל המוטנטי (הטרוזגוטים) לא מראים סימני מחלה ומבחינה רפואית בריאים לחלוטין אך ישנה אפשרות להוריש את העותק המוטנטי לצאצאים.

גזעים רלוונטים :

Border collie

Neuronal Ceroid lipofuscinosis (NCL)

קבוצה של מחלות נורודגנרטיביות המאופיינת בהצטברות של ליפופיגמנטים בליזוזומים, בעיקר בתאים עצביים. בגזע בורדר קולי ניתן להבחין בסימנים קליניים החל מגיל 15 חודשים. ההתחלה ומהלך המחלה משתנה משמעותית בין הפרטים השונים. בכל הפרטים החולים נראית עלייה בקצב הרס הנוירונים עם העלייה בגיל הפרט, חריגות פיזיולוגיות וכן אטקסיה. בנוסף חוסר שקט, אגרסיביות, הזיות, היפראקטיביות והתקפים אפילפטיים. מרבית הפרטים החולים מאבדים את יכולת הקורדינציה התקינה הקשורה בפעילות כגון הליכה ואכילה. פרטים מגזע בורדר קולי החולים במחלה לא שורדים מעבר לגיל 28 חודשים.

הפרעה מטבולית זו מורשת באופן רצסיבי, פרט הנושא את המוטציה יהיה בריא מבחינה קלינית אך יעביר את המוטציה לצאצאים.

גזעים רלוונטים :

Border collie



Trapped neutrophil Syndrome (TNS)

בכלבים כתוצאה מהמוטציה נמנע שחרור תקין של תאי דם לבנים ממח העצם לזרם הדם. ללא כמות מספקת של תאי דם לבנים בזרם הדם מערכת החיסון של הפרט אינה מתפקדת כנגד זיהומים ולכן לרוב הפרט לא שורד מעבר למס' חודשים.

פרט הלוקה בתסמונת רגיש לזיהומים ובנוסף וייתכן ומבחינה פיזית הפרט יהיה קטן משאר אחיו לשגר. לעיתים הפרט לא מבטא סימנים כלל עד שלב הבגרות (בערך בגיל 7 חודשים). נכון להיום אין טיפול ספציפי למחלת ה-TNS אלא טיפול תומך כנגד הזיהומים.

מחלת ה-TNS הינה מחלה המורשת באופן רצסיבי כאשר נשאים של האלל המוטנטי (הטרזוגוטים) לא מראים סימני מחלה ומבחינה רפואית בריאים לחלוטין אך ישנה אפשרות להוריש עותק מוטנטי לצאצאים.

גזעים רלוונטים :

Border collie

Hereditary Cataract (HSF4)

קטרקט הינו "עננה" המתאספת בעדשת העין אשר נגרמת כתוצאה מפירוק של רקמת העין. מצב זה גורם לפגיעה ביכולת הראייה ועד לעיוורון. בכלבים קטרקט הינו לרוב תורשתי ובמספר גזעים נמצא כי הגורם הוא מוטציה בגן HSF4. במרבית המקרים הפגיעה מתרחשת בשתי העיניים. הפגיעה הראשונית הינה בחלק האחורי של עדשת העין שם מתחילה עננה קטנה הגדלה לאורך זמן (במהירות משתנה ולא עקבית).

בגזעי טרייר ובולדוג צרפתי ההורשה רצסיבית ובגזע רועה אוסטרלי ההורשה דומיננטית בחדירות חלקית*. מחקרים מצביעים על כך שנשאות של המוטציה מגדילה את הסיכוי פי 12 שהפרט יפתח קטרקט במהלך חייו.

גזעים רלוונטיים :

Australian Shepherd, Boston terrier, French bulldog, Staffordshire Bull Terrie



Cystinuria

צינוריות הכליה אחראיות על ספיגה מחדש של ציסטאין מהשתן אך בפרט חולה לא מתרחשת ספיגה חוזרת והציסטאין אשר לא מסיס בתנאים חומציים המאפיינים את שתן הכלבים מתגבש ויוצר אבנים בכליה. אבנים בכליה גורמות לדלקות ועלולות לגרום לחסימות לרוב בזכרים בעקבות המבנה המוארך של צינורית השתן, נקבות מבטאות סימני מחלה בתדירות נמוכה יותר וייתכן שהן יהיו אסימפטומטיות לחלוטין. לא כל פרט הנושא את המוטציה יבטא מחלה (חדירות חלקית).

מחלת ה-Cystinuria הינה מחלה המורשת באופן רצסיבי כאשר נשאים של האלל המוטנטי (הטרוזגוטים) לא מראים סימני מחלה ומבחינה רפואית בריאים לחלוטין אך ישנה אפשרות להוריש את העותק המוטנטי לצאצאים.

גזעים רלוונטיים:

Newfoundland

Von Willibrand disease type 1

פקטור Von Willibrand מיוצר על ידי תאי אנדותל ומגהקרוציטים בתגובה לפציעה ותפקידו הינם גיוס טסיות לאזור הפציעה וייצוב פקטור VIII שלו תפקיד חשוב להמשך תהליך הקרישה. כיום מוכרים שלושה סוגים של תסמונות הקשורים בפגיעה בייצור של פקטור זה. סוגי המחלות נבדלים במוטציה הגורמת להם דבר המתבטא בחומרת הדימום בתגובה לפציעה וכן בגזעי הכלבים. המחלה מסוג 1 נחשבת לסוג הנפוץ ביותר (גם באדם) ומורשת באופן דומיננטי וכן בחדירות חלקית.

גזעים רלוונטיים:

Doberman Pincher



Primary lens luxation (PLL)

מחלה המאופיינת בתזוזה של עדשת העין ממקומה בעקבות קרע בסיבי העין. העדשה ניתקת לכיוון חלל העין הקדמי וכתוצאה מכך נגרם נזק מבני לחלל העין האחורי ונוצרת גלוקומה חריפה עקב חסימה של האישון.

המחלה מתרחשת בילטראלית (בשתי העיניים) אך ייתכן ותקופת זמן של מספר שבועות עד מספר חודשים תפריד בין התנתקות העדשה בעין אחת מהעין השנייה. המחלה מתפרצת לרוב בגילאי 3-8 שנים. מחלה זו משפיעה בעיקר על טרייר ועל גזעים המקושרים אליו. בגזעים Miniature Bull Terrier ו-Lancashire Heeler תועדה תדירות אלל מוטנטי 0.23 ו-0.4 בהתאמה.

המחלה מורשת באופן רצסיבי כאשר נשאים של האלל המוטנטי (הטרוזגוטים) לא מראים סימני מחלה ומבחינה רפואית בריאים לחלוטין אך ישנה אפשרות להוריש את העותק המוטנטי לצאצאים.

גזעים רלוונטיים:

Australian Cattle Dog, Chinese Crested Dog, Miniature Bull Terrier, Jack Russell Terrier, Jagd Terrier, Lancashire Heeler, , Parson Russell Terrier, Patterdale Terrier, Rat Terrier, Sealyham Terrier, Tenterfield Terrier, Tibetan Terrier, Toy Fox Terrier, Volpino Italiano, Welsh Terrier, Whire-haired Fox Terrier, Yorkshire Terrier



PRA (Progressive rod cone degeneration)

אחת מקבוצת מחלות הגורמת לניוון פרוגרסיבי של הקנים והמדוכים הינה מחלה המאופיינת בהתנוונות של הרשתית הגורמת להידרדרות בראייה עד למצב של עיוורון. הסימן הקליני הראשון בדרך כלל הוא עיוורון לילה בעקבות ניוון הקנים. בשלב מאוחר יותר של המחלה המדוכים נפגעים וישנה פגיעה בראייה גם במהלך היום. הגיל בו מתחילים להופיע הסימנים הראשונים משתנה בין גזע לגזע, אך לרב לא לפני גיל ההתבגרות של נפרט.

מחלה זו מורשת באופן רצסיבי כאשר פרטים נשאים של המוטציה (הורשה רק מהורה אחד) מבחינה קלינית בריאים אך עלולים להעביר את המוטציה לצאצאים.

גזעים רלוונטיים:

American Cocker Spaniel, American Eskimo Dog, Australian Cattle Dog, Australian Shepherd, Australian Stumpy Tail Cattle Dog, Chesapeake Bay Retriever, Chinese Crested Dog, Cockapoo, Dwarf Poodle, English Cocker Spaniel, Entlebucher Mountain Dog, Finnish Lapphund, Golden Retriever, Karelian Beardog, Kuvasz, Labrador Retriever, Lapponian Herder, Markiesje, Miniature Australian Shepherd, Miniature Poodle, Moyen Poodle, Norwegian Elkhound, Nova Scotia Duck Tolling Retriever, Poodle, Portuguese Water Dog, Silky Terrier, Spanish Water Dog, Swedish Lapphund, Toy Poodle, Yorkshire Terrier



Hypomyelination (FNIP2)

שכבת המיאלין הינה שיכבה של חומצות שומן זרחתיות העוטפת את סיבי התאים העצביים (אקסונים) ומטרתה לשמש כמעטה מבודד להגברת הזרימה החשמלית. תהליך יצירת שכבת המיאלין המרכזית והפריפריית דורש יחסי גומלין מורכבים בין תאי מערכת העצבים (תאי glia ו- axons) במהלך ההתפתחות.

במצב של היפומיאלינציה נפגע תהליך הייצור התקין של שכבת המיאלין וכתוצאה מכך נוצרת הפרעה בהובלת סיגנלים עצביים בגוף. המחלה מתבטאת ברעידות לא רצוניות של בעל חיים ובפגיעה בשכבת המיאלין באזור עמוד השידרה. המחלה מתפרצת בשלב מוקדם של חיי הפרט.

המחלה מורשת באופן רצסיבי נשאים של האלל המוטנטי (הטרזוגוטים) לא מראים סימני מחלה ומבחינה רפואית בריאים לחלוטין אך ישנה אפשרות להוריש את העותק המוטנטי לצאצאים.

גזעים רלוונטים:

Weimaraner

Spinocerebellar Ataxia (SCA)

מחלה הנגרמת כתוצאה מהרס של תאי עצב האחראים על העברת סיגנלים למוח. בפרטים הומוזיגוטיים למוטציה מופיעים סימני מחלה ראשונים בין גיל חודשיים לשישה חודשים.

סימני המחלה כוללים בעיות קואורדינציה בעת הליכה, ריצה וקפיצה כאשר ישנה החמרה עם התקדמות המחלה. בעיות נוספות כוללות myokymia אשר מחמירה עם הגיל ופרכוסים.

המחלה מורשת באופן רצסיבי, נשאים של האלל המוטנטי (הטרזוגוטים) לא מראים סימני מחלה ומבחינה רפואית בריאים לחלוטין אך ישנה אפשרות להוריש את העותק המוטנטי לצאצאים.

גזעים רלוונטים:

Russell Terrier breeds



LOA (Late Onset Ataxia)

מחלה המאופיינת בבעיות הליכה וחוסר קואורדינציה כאשר סימני המחלה מובחנים בין שישה חודשים לגיל שנה. הסימנים כוללים נוקשות של הגפיים האחוריות הגורמת לקושי בעליית מדרגות וקפיצה. המחלה הינה פרוגרסיבית משמע יש החמרה ככל שעובר הזמן כאשר בשלבים הקשים של המחלה הפרט עלול ליפול ולהפגין קושי להתרומם בחזרה וללכת.

המחלה מורשת באופן רצסיבי נשאים, של האלל המוטנטי (הטרוזגוטים) לא מראים סימני מחלה ומבחינה רפואית בריאים לחלוטין אך ישנה אפשרות להוריש את העותק המוטנטי לצאצאים.

גזעים רלוונטים:

Russell Terrier breeds



חתולים

Feline Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease

מחלה זו הינה הנפוצה ביותר בקרב חתולים, בעיקר בחתולים פרסיים וקרוביהם. אחוז המחלה בקרב חתולים פרסיים בארה"ב עומד על כ 38% ובאנגליה על כ 49%. המחלה מאופיינת בציסטות מרובות ברקמת הכליה בגודל משתנה: פחות ממלימטר ועד מספר סנטימטרים, אשר יכולות להוביל לכשל כללייתי. החתולים מראים עם הזמן סימנים נוספים כתוצאה מגדילת הציסטות אשר מובילות להגדלת הכליה וכוללים דיכאון, אנורקסיה PU, ואיבוד משקל משמעותי. כיום לאחר שהמוטציה ידועה, ניתן לאבחן את המחלה אצל הורים וגורים טרם הזיווג או לפני קנייה של גור גזעי. סקירות מוקדמות של הורים וגורים יפחית משמעותית את המצאות המחלה באוכלוסיה.

גזעים רלוונטיים:

Occurring most frequently in Persian cats

Hypertrophic Cardiomyopathy- HCM

מחלת לב בחתולים המאופיינת בהתעבות של קיר חדר הלב. המחלה אובחנה בחתולים צעירים החל מגיל 4 חודשים ומחתולים מבוגרים עד גילאי 16. התפוצה של המחלה בגזעים מסוימים כגון Maine Coon ו-Ragdolls תרמה להשערות כי מחלה זו היא בעלת פן גנטי. התעבות קיר חדר הלב גורמת לירידה בנפח ופוגעת בהרפיית הלב ולכן כפיצוי עולה קצב הלב (tachycardia) על מנת לשמור על כמות הדם היוצאת ועל לחץ הדם. בעקבות קצב הלב הגבוה ישנה דרישה לצריכה גבוהה יותר של חמצן על ידי שריר הלב עד למצב של חוסר בחמצן. תרחיש זה עלול להוביל לתמותה של תאים בלב ולפגיעה בתפקוד התקין.

הסימנים הינם של כשל לבבי כגון נשימות מהירות, נשימה המאופיינת בפה פתוח ותשישות. בנוסף קיים סיכוי של הצטברות קרישי דם בלב ויציאה שלהם למחזור הדם וכתוצאה מכך חסימה של זרימת הדם התקינה בכלי הדם.

המחלה אובחנה ב-60% מהמקרים כמורשת דומיננטית ובעלת חדירות חלקית.

גזעים רלוונטיים:

Maine Coon



סוסים

Hereditary equine regional dermal asthenia (HERDA)

מחלת עור ניוונית המאפיינת בעיקר סוסי Quarter אמריקאיים. סימני המחלה מתבטאים בסרומות, המטומות וכיבים המתפתחים בעיקר בצד הדורסלי של הסוס ומחמירים בהדרגה עם הגיל. לעיתים מופיעים סימנים ראשוניים של רקמה פגועה בצורת עור רפוי ומקולף.

פצעי עור חמורים מתפתחים בממוצע החל מגיל שנה וחצי ומכיוון שלא ניתן לטפל במחלה חלה הדרדרות מהירה. לרוב הפרטים הלוקים במחלה מורדמים. הופעה של סימנים בסייחים כבר לאחר הלידה הינה נדירה אך במידה וכן יופיעו נגעים נקודתיים עם תפוצה לא אחידה בגוף.

המחלה מורשת באופן רצסיבי כאשר נשאים של האלל המוטנטי (הטרוזגוטים) לא מראים סימני מחלה ומבחינה רפואית בריאים לחלוטין אך ישנה אפשרות להוריש את העותק המוטנטי לצאצאים.

תדירות האלל המוטנטי נעה בין 1.8% ל- 6.5%.

גזעים רלוונטיים:

American Quarter horse



בטבלאות 1-6 ישנו פירוט רשימת מחלות גנטיות בכלבים שהבסיס הגנטי שלהן ידוע וכן רשימת הגזעים בהם נבדקה המוטציה. הרשימה מבוססת על סקירת ספרות אשר נעשתה על ידי Fennema (2015). ניתן לבצע בדיקה למחלות אלו בתיאום מראש עם המעבדה.

טבלה 1 : רשימת מחלות גנטיות במערכות הדם והלב

| Disease | Breed |
|--|-------------------------------|
| Bleeding disorder due to P2RY12 defect | Great Swiss Mountain Dog |
| Cyclic Neutropenia (CN) | Collies |
| Factor VII - Deficiency | Beagle |
| Haemophilia B (Factor IX deficiency) | Rhodesian ridgeback |
| | Airedale Terrier |
| | Bull Terrier |
| | German wirehaired pointer |
| Macrothrombocytopenia (MTC) | Lhasa Apso |
| | Boxer |
| Polycythemia | Cavalier King Charles Spaniel |
| | Maltese |
| | Poodle |
| | Yorkshire Terrier |
| Thrombasthenia | West Highland White Terrier |
| Thrombasthenia 2 | Otterhound |
| Thrombopathia | Pyreneese Berghond |
| | Basset |
| | American Eskimo Dog |
| Von-Willebrands Disease Type 2 | Landseer |
| Von-Willebrands Disease Type 3 | German Wirehaired Pointer |
| | Dutch Kooiker |
| | Scottish Terrier |
| | Shetland Sheepdog |



טבלה 2 : רשימת מחלות גנטיות מטבוליות/מערכת החיסון

| Disease | Breed |
|---|---------------------------------|
| C3 Deficiency | Brittany Spaniel |
| Canine Leukocyte Adhesion Deficiency (CLAD), Type 1 | Irish Setters |
| Canine Leukocyte Adhesion Deficiency (CLAD), Type 3 | German shepherd |
| Cobalamin Malabsorption/cubilin deficiency | Beagle |
| | Border Collie |
| Congenital Hypothyreosis (CHG) 2 | Tenterfield Terriër |
| Copper toxicosis | Bedlington Terriers |
| Fucosidosis | English springer spaniel |
| Glycogen Storage Disease Type I (GSD I) | Maltese |
| Glycogen Storage Disease GSD Type IIIa (GSDIIIa) | Curly Coated Retrievers |
| Ivermectin hypersensitivity (MDR1 gene defect) | Australian Shepherd |
| | Collies |
| | Border Collie |
| | Shetland Sheepdog |
| | White Shepherd |
| | German Shepherd |
| | Longhaired Whippet |
| | Silken Windhound |
| Mucopolysaccharidose Type VII - 2 | Brazilian Terrier |
| Mucopolysaccharidosis Type VII | German Shepherd |
| Mucopolysaccharidosis Type IIIa | Dachshund |
| Phosphofructokinase deficiency (PFKD) | American Cocker Spaniel |
| | German Spaniel |
| | Whippet |
| | English Springer Spaniel |
| Prekallikrein deficiency | Shih Tzu |
| Pyruvate Dehydrogenase Phosphatase 1 (PDP1) | Clumber Spaniel, Sussex Spaniel |



טבלה 3: רשימת מחלות גנטיות מטבוליות/מערכת החיסון - המשך

| | |
|--|----------------------------|
| Pyruvate kinase Deficiency (PKDef) | Basenjis |
| | Cairn Terrier |
| | Westhighland White Terrier |
| | Labrador Retriever |
| | Type 2 Pug |
| | Type 3 Beagle |
| Severe combined Immunodeficiency (X-linked-SCID) | Basset |
| | Welsh Corgi |
| Severe combined Immunodeficiency (SCID) | Jack Russell Terrier |
| Severe combined Immunodeficiency 2(SCID2) | Frisian Water Dogs |
| Trapped Neutrophil Syndrome (TNS) | Border Collie |
| Vitamin D-deficiency rickets, type II | Pomeranian |
| Glycogen storage disease type II (Pompe Disease) | Lapponian Herder |
| | Swedish Lapphund |



טבלה 4 : רשימת מחלות עיניים גנטיות

| Disease | Breed |
|--|------------------------------------|
| Albinism (White) | Doberman Pincher |
| Canine Multi-focal Retinopathy (CMR) | Australian Shepherd |
| | Boerboel |
| | Great Pyrenees |
| | Mastiffs |
| Canine Multi-focal Retinopathy (CMR 2) | Coton de Tulear |
| Collie Eye Anomaly (CEA) | Australian Shepherd |
| | Bearded Collie |
| | Border Collie |
| | Boykin Spaniel |
| | Hokkaido |
| | Lancashire Heeler |
| | Nova Scotia Duck Tolling Retriever |
| | Sheepdog |
| | Shetland Sheepdog |
| | Whippet |
| | Collies |
| | Longhaired Whippet |
| | Miniature Australian Shepherd |
| | Rough Collies |
| | Smooth Collies |
| Cone Degeneration (CD) | German Shorthaired Pointer |
| | Alaskan malamute |
| Cone Rod Dystrophy 2 (CRD2) | American Pitbull Terrier |
| | American Staffordshire Terrier |
| Cone Rod Dystrophy 3 (CRD3) | Glen of Imaal Terrier |



טבלה 5 : רשימת מחלות עיניים גנטיות -המשך

| Disease | Breed |
|--|-------------------------------|
| Cone-Rod Dystrophy 1-PRA (Cord1-PRA) | Dachshund |
| | English Springer Spaniel |
| Congenital stationary night blindness (CSNB) | Briard |
| Dry eye curly coat syndrome (CCS) | Cavalier King Charles Spaniel |
| Hereditary Cataract (HC) | Australian Shepherd |
| Hereditary Cataract 2 (HSF4) | Boston Terrier |
| | Staffordshire Bull Terrier |
| Primary lens luxation (PLL) | Australian Cattle Dog |
| | Chinese Crested Dog |
| | Miniature Bull Terrier |
| | Jack Russell Terrier |
| | Jagd Terrier |
| | Lancashire Heeler |
| | Parson Russell Terrier |
| | Patterdale Terrier |
| | Rat Terrier |
| | Sealyham Terrier |
| | Tenterfield Terrier |
| | Tibetan Terrier |
| | Toy Fox Terrier |
| | Volpino Italiano |
| | Welsh Terrier |
| Whire-haired Fox Terrier | |
| Yorkshire Terrier | |
| Primary open angle glaucoma (POAG) | Beagle |
| Progressive Retinal Atrophy -Dominant- (PRA) | Bull Mastiff |
| | English Mastiff |
| Progressive Retinal Atrophy (gPRA) | Schapendoes |
| Progressive Retinal Atrophy (GR PRA1) | Golden Retriever |
| Progressive Retinal Atrophy (GR PRA2) | Golden Retriever |
| Progressive Retinal Atrophy (rcd1 PRA) | Irish Setters |
| | Sloughi |
| Progressive Retinal Atrophy (rcd2 PRA) | Farm Collie |
| | Rough Collies |
| | Smooth Collies |
| Progressive Retinal Atrophy (rcd3 PRA) | Cardigen Welsh Corgi |
| | Chinese Crested Dog |
| Progressive Retinal Atrophy (rcd4 PRA) | Gordon setter |
| | Irish Setters |
| | Tibetan terrier |
| Progressive Retinal Atrophy (Type A PRA) | Miniature Schnauzer |



טבלה 6 : רשימת מחלות עיניים גנטיות -המשך

| Disease | Breed |
|--|------------------------------------|
| Progressive Retinal Atrophy 1 (Pap-PRA1) | Papillion |
| | Phalene |
| Progressive Retinal Atrophy 1 (X Linked PRA1) | Samoyed |
| | Siberian Husky |
| Retinal Dysplasia Retinal Folds OculoSkeletal Dysplasia (RD+OSD) 1 | Labrador Retriever |
| | Samoyed |
| Progressive Retinal Atrophy (prcd PRA) | American Cocker Spaniel |
| | American Eskimo Dog |
| | Australian Cattle Dog |
| | Australian Shepherd |
| | Australian Stumpy Tail Cattle Dog |
| | Chesapeake Bay Retriever |
| | Chinese Crested Dog |
| | Cockapoo |
| | Dwarf Poodle |
| | English Cocker Spaniel |
| | Entlebucher Mountain Dog |
| | Finnish Lapphund |
| | Golden Retriever |
| | Karelian Beardog |
| | Kuvasz |
| | Labrador Retriever |
| | Lapponian Herder |
| | Markiesje |
| | Miniature Australian Shepherd |
| | Miniature Poodle |
| | Moyen Poodle |
| | Norwegian Elkhound |
| | Nova Scotia Duck Tolling Retriever |
| | Poodle |
| | Portuguese Water Dog |
| | Silky Terrier |
| | Spanish Water Dog |
| Swedish Lapphund | |
| Toy Poodle | |
| Yorkshire Terrier | |



רשימת ספרות

- Coates, J. R., & Winger, F. A. (2010). Canine degenerative myelopathy. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 40(5), 929-950.
- Curtis, R., Barnett, K. C., & Lewis, S. J. (1983). Clinical and pathological observations concerning the aetiology of primary lens luxation in the dog. *The Veterinary Record*, 112(11), 238-246.
- Eaton, K. A., Biller, D. S., DiBartola, S. P., Radin, M. J., & Wellman, M. L. (1997). Autosomal dominant polycystic kidney disease in Persian and Persian-cross cats. *Veterinary Pathology Online*, 34(2), 117-126.
- Fennema, M. (2015). The reliability of DNA tests for inherited diseases.
- Fyfe, J. C., Hemker, S. L., Venta, P. J., Fitzgerald, C. A., Outerbridge, C. A., Myers, S. L., & Giger, U. (2013). An exon 53 frameshift mutation in CUBN abrogates cubam function and causes Imerslund-Gräsbeck syndrome in dogs. *Molecular genetics and metabolism*, 109(4), 390-396.
- Giger, U., Reilly, M. P., Asakura, T., Baldwin, C. J., & Harvey, J. W. (1986). Autosomal recessive inherited phosphofructokinase deficiency in English springer spaniel dogs. *Animal genetics*, 17(1), 15-23.
- Goebel, H. H. (1995). Topical Review: The Neuronal Ceroid-Lipofuscinoses. *Journal of Child Neurology*, 10(6), 424-437.
- Hoppe, A., & Denneberg, T. (2001). Cystinuria in the dog: clinical studies during 14 years of medical treatment. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 15(4), 361-367.
- James, P. D., Notley, C., Hegadorn, C., Leggo, J., Tuttle, A., Tinlin, S., ... & O'Brien, L. (2007). The mutational spectrum of type 1 von Willebrand disease: results from a Canadian cohort study. *Blood*, 109(1), 145-154.
- Mellersh, C. S., Pettitt, L., Forman, O. P., Vaudin, M., & Barnett, K. C. (2006). Identification of mutations in HSF4 in dogs of three different breeds with hereditary cataracts. *Veterinary ophthalmology*, 9(5), 369-378.
- Meurs, K. M., Sanchez, X., David, R. M., Bowles, N. E., Towbin, J. A., Reiser, P. J., ... & Kittleson, M. D. (2005). A cardiac myosin binding protein C mutation in the Maine Coon cat with familial hypertrophic cardiomyopathy. *Human molecular genetics*, 14(23), 3587-3593.
- Palanova, A. (2015). Collie eye anomaly: a review. *Veterinarni Medicina*, 60(7), 345-350.
- Pemberton, T. J., Choi, S., Mayer, J. A., Li, F. Y., Gokey, N., Svaren, J., ... & Patel, P. I. (2014). A mutation in the canine gene encoding folliculin-interacting protein 2 (FNIP2) associated with a unique disruption in spinal cord myelination. *Glia*, 62(1), 39-51.



Roulet, A., Puel, O., Gesta, S., Lepage, J. F., Drag, M., Soll, M., ... & Pineau, T. (2003). MDR1-deficient genotype in Collie dogs hypersensitive to the P-glycoprotein substrate ivermectin. *European journal of pharmacology*, 460(2), 85-91.

Shearman, J. R., & Wilton, A. N. (2011). A canine model of Cohen syndrome: Trapped Neutrophil Syndrome. *BMC genomics*, 12(1), 1.

Tryon, R. C., Penedo, M. C. T., McCue, M. E., Valberg, S. J., Mickelson, J. R., Famula, T. R., ... & Bannasch, D. L. (2009). Evaluation of allele frequencies of inherited disease genes in subgroups of American Quarter Horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 234(1), 120-125.

Zangerl, B., Goldstein, O., Philp, A. R., Lindauer, S. J., Pearce-Kelling, S. E., Mullins, R. F., ... & Acland, G. M. (2006). Identical mutation in a novel retinal gene causes progressive rod-cone degeneration in dogs and retinitis pigmentosa in humans. *Genomics*, 88(5), 551-563.