

SDCA1 a SDCA2

Spongiózní cerebelární degenerace s cerebelární ataxií (SDCA) je závažné neurodegenerativní onemocnění. Doposud byly u belgických ovčáků identifikovány dvě různé genové mutace zodpovědné za toto onemocnění: SDCA1 a SDCA2. V laboratoři Genomia je vyšetřována mutace SDCA1 od března 2017 a mutace SDCA2 od července 2017.

Za vznikem onemocnění SDCA1 stojí bodová mutace c.986T>C v genu KCNJ10. Tento gen kóduje draselné kanály, které se nacházejí v centrálním nervovém systému, očích, vnitřním uchu a ledvinách. Narušení funkce draselného kanálu v kůře mozečku vede k hromadění draslíku mimo buňku, snížení membránového potenciálu a následnému vzniku neurologických záchvatů.

U malinoisů se odhaduje frekvence výskytu mutované alely SDCA1 na 2,9 %. U ostatních variant belgických ovčáků zatím tato mutace nebyla nalezena, ale nevylučuje se její objevení v budoucnu.

SDCA2 onemocnění je způsobeno jinou mutací a to c.130_131ins227 v ATP1B2 genu, který kóduje beta 2 podjednotkovou isoformu Na⁺/K⁺ ATPázy. Beta 2 je exprimována převážně v mozku, zejména v mozečku. Na⁺/K⁺ ATPáza je multipodjednotkový protein plasmatické membrány, který má za úkol regulovat intracelulární homeostázu v buňkách. Její selhání vede k vysoké koncentraci extracelulárního K⁺ a následně k trvalé gliální a neuronální hyperexcitabilitě, ohrožující funkci neuronů, synaptický přenos a zpětné vychytávání neurotransmiterů. Poruchy homeostázy K⁺ v centrální nervové soustavě jsou pak často spojovány s neurologickými poruchami, jako cerebelární dysfunkce a epilepsie.

Stále ještě existuje určité procento belgických ovčáků se spongiózní cerebelární degenerací s cerebelární ataxií, kteří jsou negativní na přítomnost mutací SDCA1 i 2. Z toho je zřejmé, že budou objeveny další kauzální mutace způsobující SDCA. Výzkumy v této oblasti pokračují.

Jak je to s dědičností SDCA1 a SDCA2?

Mutace způsobující SDCA1 a SDCA2 jsou děděny autozomálně recesivním způsobem. Mutace se nacházejí v úplně jiných na sobě nezávislých genech, vzájemně se tedy neovlivňují. Je-li pes geneticky čistý na SDCA1, nevypovídá to nic o jeho genotypu SDCA2. Vždy je třeba pro zodpovědné krytí znát genotyp obou forem.

Nemoc se projeví pouze u jedinců, kteří získají stejný mutovaný gen od obou svých rodičů – tedy jedinci SDCA1/SDCA1 nebo SDCA2/SDCA2. Jedinci SDCA1/SDCA2 jsou přenašeči obou mutací, ale nejsou nemocní. Jedinci s výsledkem genetického testu N/N nenesou testovanou mutaci.

Křížením zdravého jedince N/N a přenašeče N/SDCA1 teoreticky vznikne 50 % přenašečů N/SDCA1 a 50 % zdravých jedinců N/N. Analogicky by situace vypadala při krytí přenašeče N/SDCA2 a zdravého N/N. (pozn. Všechny níže uvedené procentuální pravděpodobnosti zastoupení genotypů ve vrzích jsou teoretické.)

N/N + N/SDCA1:

- 50 % potomků zdravých N/N
- 50 % potomků budou přenašeči N/SDCA1

N/N + N/SDCA2:

- 50 % potomků zdravých N/N
- 50 % potomků budou přenašeči N/SDCA2

Jedinci s genotypem N/SDCA1 jsou přenašeči SDCA1. Při krytí dvou heterozygotů N/SDCA1 bude teoreticky 25 % potomků zdravých, 50 % potomků budou přenašeči SDCA1 a 25 % zdědí oba geny od svých rodičů mutované a budou postiženi. Takové krytí není vhodné.

N/SDCA1 + N/SDCA1:

- 25 % potomků zdravých N/N
- 50 % potomků budou přenašeči N/SDCA1
- 25 % zdědí oba geny od svých rodičů mutované (SDCA1/SDCA1) a budou nemocní

Jedinci s genotypem N/SDCA2 jsou přenašeči SDCA2. Analogicky při krytí dvou přenašečů SDCA2 se teoreticky narodí 25 % potomků zdravých, 50 % potomků budou přenašeči SDCA2 a 25 % nemocných štěňat.

N/SDCA2 + N/SDCA2:

- 25 % potomků zdravých N/N
- 50 % potomků budou přenašeči N/SDCA2
- 25 % zdědí oba geny od svých rodičů mutované (SDCA2/SDCA2) a budou nemocní

Pokud bychom kryli přenašeče N/SDCA1 a postiženého jedince SDCA1/SDCA1, tak by teoreticky vzniklo 50 % postižených jedinců a 50 % přenašečů N/SDCA1. Analogicky by situace vypadala při krytí přenašeče N/SDCA2 a nemocného SDCA2/SDCA2. Tato krytí nejsou vhodná.

N/SDCA1 + SDCA1/SDCA1:

- 50 % potomků přenašečů N/SDCA1
- 50 % potomků nemocných SDCA1/SDCA1

N/SDCA2 + SDCA2/SDCA2:

- 50 % potomků přenašečů N/SDCA2
- 50 % potomků nemocných SDCA2/SDCA2

Krytím dvou psů, kteří jsou oba přenašeči SDCA, přičemž jeden přenáší SDCA1 a druhý přenáší SDCA2, se nenarodí nemocná štěňata. Krytím psů N/SDCA1 s N/SDCA2 se narodí teoreticky 25 % zdravých potomků, 25 % přenašečů SDCA1, 25 % přenašečů SDCA2, 25 % přenašečů obou variant SDCA1/SDCA2 (tzv. dvojitý heterozygot). Dvojitý heterozygot SDCA1/SDCA2 by se měl kryt vždy pouze geneticky normálním psem (N/N).

N/SDCA1 + N/SDCA2

- 25 % potomků zdravých N/N
- 25 % potomků budou přenašeči pouze SDCA1, tj. N/SDCA1
- 25 % potomků budou přenašeči pouze SDCA2, tj. N/SDCA2
- 25 % potomků budou přenašeči SDCA1 i SDCA2, tj. SDCA1/SDCA2

Genetické testování v laboratoři Genomia

Doposud bylo v České republice zachyceno genetickým testováním 14,5 % přenašečů SDCA1 a 7,8 % přenašečů SDCA2. Protetovanost varianty SDCA1 je vyšší než u varianty SDCA2 – ne všichni testovaní psi byli vyšetřeni na obě varianty.

Byl zachycen jeden dvojitý heterozygot SDCA1/SDCA2.

Nebyl zachycen žádný nemocný pes.

Všechny záchyty mutantní varianty byly u malinoisů. Jen jediný záchyt přenašeče SDCA2 byl u tervuerena.

Genetické testování je jediná účinná prevence narození štěňat se spongiózní cerebelární degenerací s cerebelární ataxií. Doporučuje se uznávat výsledek „clear po rodičích“ jen v případě doložení negativních výsledků obou variant SDCA1 i 2 a zároveň doložení ověření rodičovství.

V Plzni dne 9.2.2018

Genomia tým