

Hereditary disorders in horses related to the coat color

Lipka K.R., Charon K.M., Department of Genetics and Animal Breeding, Faculty of Animal Science, Warsaw University of Life Sciences – SGGW

The aim of this article was to present a group of genetically determined disorders in horses. Some of the genes responsible for coat color in animals, show negative pleiotropic effect at the same time. Among others, there are mutations of *KIT* gene (homozygous lethal white horses), *PMEL17* gene (MCOA syndrome in silver horses), *EDNRB* gene (white foal syndrome in overo horses), *TRPM1* gene (associated with congenital stationary night blindness in leopard horses) and *STX17* gene (increased incidence of melanoma in grey horses). The relationship between coat color and hereditary abnormalities deserves more attention, as mating individuals of certain genotypes leads to disease risks or lethal effects for the offspring.

Keywords: hereditary disorders, horse, coat color.

Umaszczenie zwierząt jest determinowane podczas rozwoju embrionalnego. Komórki prekursorowe melanocytów (melanoblasty), pochodzące z grzebienia nerwowego, wędrują do skóry mieszków włosowych oraz oka, ucha środkowego i innych narządów (np. mózg, serce, płuca), a także do tkanki tłuszczowej. Jeśli ta migracja jest zaburzona, wówczas niektóre partie skóry nie mają melanocytów i pokrywane je włosy są białe. Melanocyty są komórkami barwnikowymi. Ich głównym zadaniem jest synteza melanin, ale mają one także istotne znaczenie dla odporności wrodzonej. Melanocyty mogą produkować różne cytokiny, jak np. IL-1, IL-6, IL-18 i TGF-beta1, ponadto są zdolne do fagocytozy i mogą prezentować peptydy limfocytom T (1, 2). Poznanie genetycznych uwarunkowań funkcjonowania melanocytów może ułatwić opracowanie strategii terapii zaburzeń związanych z umaszczeniem (3).

Dziedziczne zaburzenia u koni związane z umaszczeniem

Katarzyna R. Lipka, Krystyna M. Charon

z Katedry Genetyki i Ogólnej Hodowli Zwierząt Wydziału Nauk o Zwierzętach SGGW w Warszawie

Dojrzałe melanocyty mają melanosomy, w których są syntetyzowane barwniki zwane melaninami. Melanosomy znajdują się w wypustkach melanocytów – dendrytach. Ich rola nie ogranicza się do przechowywania melanin, ale również chronią one pozostałe elementy komórki przed toksycznymi związkami powstającymi podczas syntezy melanin (4). Z melanosomów melaniny są transportowane do komórek docelowych – keranocytów. Są dwa rodzaje melanosomów: eumelanosomy, produkujące brązowy lub czarny pigment (eumelanina) i feomelanosomy, produkujące żółty lub czerwony pigment (feomelanina). W obrębie jednego melanocytu znajdują się oba rodzaje melanosomów. Synteza pigmentu, jego gromadzenie i transport są kontrolowane przez różne geny. Główną funkcją melanin jest ochrona komórek przed szkodliwym działaniem promieniowania UV oraz eliminacja wolnych rodników, przede wszystkim reaktywnych form tlenu (5). Ponadto melaniny wiążą wiele związków chemicznych, następnie je powoli uwalniają w nietoksycznych koncentracjach, pełniąc tym samym ważną rolę jako filtr (4).

Zmienność pigmentacji jest skutkiem różnic w wielkości, kształcie i transporcie melanocytów do poszczególnych partii skóry, jak również różnic w ilości i rodzaju syntetyzowanych melanin. Wszystkie te czynniki są determinowane różnymi genami (ryc. 1), których polimorficzne warianty nie tylko wpływają na zmienność umaszczenia, ale mogą być przyczyną występowania różnych chorób lub nawet powodować

śmierć w różnych stadiach rozwojowych organizmu. U koni znane są niekorzystne dla zdrowia skutki kilku genów warunkujących proliferację, migrację i różnicowanie melanocytów i melanosomów oraz regulację i przebieg melanogenezy (tab. 1).

Umaszczenie białe (dominujące białe)

Konie o białym umaszczeniu mają różową skórę, białą sierść, białą grzywę i ogon oraz jasne kopyta. Konie takie zazwyczaj mają zabarwione oczy – przypuszczalnie melanocyty tęczęwki pochodzą z innego źródła niż melanocyty w skórze. Umaszczenie białe jest skutkiem braku melanocytów w skórze spowodowanego zakłóceniem ich migracji w okresie embrionalnym. Osobniki biało umaszczone często są mylnie określane jako albinotyczne. Albinizm charakteryzuje się obecnością melanocytów, jednak z powodu braku tyrozynazy (enzym szlaku melanogenezy) w melanocytach tych nie jest wytwarzana melanina.

Genetycznym podłożem białego umaszczenia jest mutacja dominująca genu *KIT*, który koduje receptorową kinazę tyrozynową. Białko to jest receptorem dla czynnika wzrostu komórek macierzystych, pełni ono bardzo ważną funkcję w kontrolowaniu różnicowania, proliferacji, przeżywalności melanocytów i komórek tucznych, uczestniczy także w gametogenezie i hematopoezie (6, 7). Dotychczas u koni różnych ras zidentyfikowano kilkanaście mutacji genu *KIT*, które warunkują występowanie srokatego umaszczenia o różnym nasileniu

Tabela 1. Geny związane z umaszczeniem koni mające efekt pleiotropowy

Gen	Białko	Lokalizacja/ chromosom (ECA)	Pleiotropowy efekt mutacji genu (piśmiennictwo)
<i>KIT</i>	Receptorowa kinaza tyrozynowa	3q22	Zamieralność zarodków homozygotycznych (XX)
<i>EDNRB</i>	Receptor endoteliny B	17	Zespół białego źrebięcia; lethal white foal syndrome – LWFS (Bellone, 2010)
<i>MITF</i>	Czynnik transkrypcyjny związany z mikroftalmią	16	Gluchota (Hauswirth i wsp., 2012)
<i>PAX3</i>	Czynnik transkrypcyjny zawierający domenę paired 3	6	Śmiertelność w okresie zarodkowym lub płodowym (Hauswirth i wsp., 2012)
<i>TRPM1</i> (znany także jako gen <i>MLSN1</i>)	Białko błonowe z rodziny TRPM (ransient receptor potential melastatin) odpowiedzialne za regulację homeostazy	1	Wrodzona nocna ślepotą; congenital stationary night blindness – CSNB (Bellone i wsp., 2008)
<i>PMEL17</i>	Białko premelanosomalne 17, należące do macierzy melanosomalnej	6q23	Zespół wrodzonych anomalii oczu; multiple congenital ocular anomalies – MCOA (Brunberg i wsp., 2006)
<i>STX17</i>	Syntaksyna 17	25q	Podatność na czerniaka skóry (Rosengren Pielberg i wsp., 2008)
<i>MYO5A</i>	Miozyna Va	1	Zespół lawendowego źrebięcia; lavender foal syndrome – LFS (Bellone, 2010)

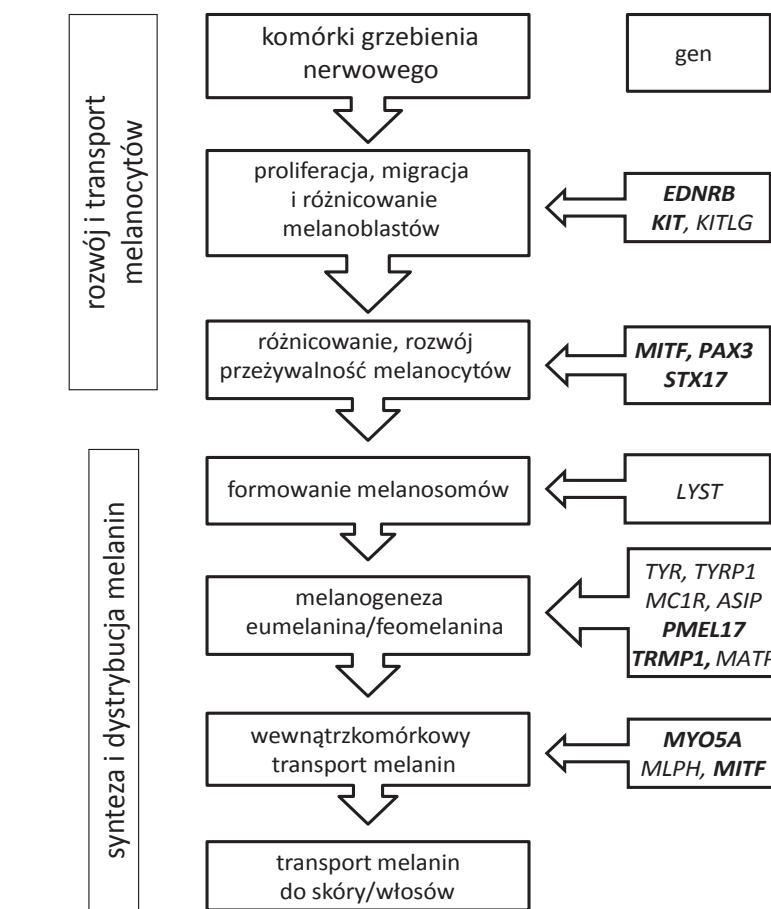
białych plam aż do białego umaszczenia całego ciała (7, 8, 9). Dominujący allel genu *KIT* koduje wadliwe białko transbłonowe, które nie jest zdolne do przekazywania sygnałów, co zakłóca migrację melanocytów, a w rezultacie powoduje białe umaszczenie. Mutacje genu *KIT* skutkujące brakiem melanocytów w skórze mogą powodować częściowe (łaciatość) lub też całkowicie białe umaszczenie. Mutacje genu *KIT* mogą mieć skutki letalne. U koni allel ten w układzie homozygotycznym jest letalny we wczesnym okresie zarodkowym (7, 8, 10).

U innych gatunków ssaków (m.in. u kotów, psów rasy dalmatyńczyk, norek amerykańskich, chomików syberyjskich oraz u ludzi z zespołem Waardenburga) mutacje w genie *KIT* wiążą się z upośledzeniem słuchu (11). Upośledzenie to jest skutkiem braku melanocytów w prążku naczyniowym ślimaka, które są niezbędne do jego prawidłowego rozwoju, prawdopodobnie pełniąc rolę ochronną przed hałasem i ototoksycznymi aminoglikozydami (4). Ponieważ białko kodowane przez gen *KIT* uczestniczy również w kontrolowaniu przeżycia, proliferacji i różnicowania komórek hematopoetycznych, ma istotny wpływ na wskaźniki hematologiczne krwi. Całkowita utrata funkcji białka KIT może (np. u świń) powodować przedporodową lub okołoporodową śmiertelność spowodowaną niedokrwistością (8). Aktywność genu *KIT* jest również kluczowa dla rozwoju i przeżycia melanoblastów, komórek tucznych, spermatogonii i komórek śródmiąższowych Cajala w szlaku żółdkowo-jelitowym (8).

Gen *KIT* jest również związany z dziedziczną hipoplazją gonad u obu płci bydła ras northern finncattle i swedish mountaineer w umaszczonego białe w 60–100% (12).

Umaszczenie dereszowate (roan)

Konie o fenotypie dereszowatym cechują się umaszczeniem będącym wynikiem wymieszania koloru bazowego z białymi włosami w obrębie tułowia, szyi oraz części kończyn, natomiast dolne części kończyn, głowa, grzywa i ogon pozostają maści podstawowej. Konie dereszowate mogą być jaśniejsze lub ciemniejsze zależnie od nasilenia występowania włosów białych (13). W odróżnieniu od umaszczenia siwego umaszczenie dereszowate nie nasila się z wiekiem. Powszechnie używanym symbolem genu dereszowatego umaszczenia jest skrót *Rn* (z ang. roan). Umaszczenie dereszowate koni dziedziczy się z niepełną dominacją. Homozygota dominująca (*RnRn*) jest letalna w okresie zarodkowym, żyjące konie dereszowate są heterozygotami *Rnrn* (14). Allel *Roan* występuje u koni rasy quarter, kuców walijskich i koni belgijskich. Badania asocjacyjne między genami *KIT* i *RN* wykazały ich silne sprzężenie, nie



Ryc. 1. Geny warunkujące umaszczenie (tłustym drukiem zaznaczono symbole genów związanych z wrodzonymi zaburzeniami u koni)

zanotowano rekombinacji (15). Zidentyfikowano mutację polegającą na insercji 79 nukleotydów między eksonem 1 i 2 genu *KIT* (zmieniającą ramkę odczytu), która częściowo była związana z umaszczeniem dereszowatym. Konieczne są jednak dalsze badania w celu identyfikacji mutacji odpowiedzialnej za umaszczenie dereszowate koni (15).

Umaszczenie srokate (frame overo)

Umaszczenie srokate występuje u koni niektórych ras (american paint horse, quarter i rzadziej u pełnej krwi angielskiej). Nazwa overo, pochodzi z jęz. hiszpańskiego i oznacza „jak jajo, podobny do jaja” (14). Umaszczenie to może być zróżnicowane – od białych plam pokrywających 90% powierzchni ciała do umaszczenia sprawiającego wrażenie jednolicie barwnego. Konie srokate cechują się również częściową depigmentacją tęczówki, obejmującą jedno lub oboje oczu, przez co uzyskuje ona niebieskie lub częściowo niebieskie zabarwienie. Nie zauważono jednak, by niebieski kolor oczu tych osobników był związany z zaburzeniami widzenia (16), natomiast niektóre konie mogą być głuche (17).

Umaszczenie srokate może mieć wzór frame overo, sabino lub plamiste białe

(splashed white). Umaszczenie frame overo charakteryzuje się występowaniem białych plam w środkowej części ciała, podczas gdy kończyny, kopyta, grzbiet, brzuch, klatka piersiowa oraz zad konia pozostają umaszczone, co daje fenotypowy efekt obramowania (framed). Umaszczenie to jest uwarunkowane genem *EDNRB*, który koduje receptor typu B endoteliny. Białko endotelina wpływa na proliferację, migrację i różnicowanie podczas okresu zarodkowego komórek grzebienia nerwowego, z których rozwijają się w melanocyty i jelitowe komórki nerwowe (16, 17). Za umaszczenie frame overo odpowiada mutacja c.353_354delinsAG w genie *EDNRB* (allel *Lys118*), która prowadzi do zamiany 118 aminokwasu w białku – izoleucyny na lizynę (Ile118Lys; 16, 18, 19). Zmutowany allel *Lys118* jest dominujący w stosunku do allelu dzikiego *Ile118* (recesywnego; 16). Konie o jednolitym umaszczeniu są homozygotami recesywnymi, a osobniki srokate są heterozygotami. W obydwu przypadkach osobniki są wolne od wad genetycznych, natomiast homozygoty pod względem allelu *Lys118* cierpią na zespół białego źrebięcia – OLWS (overo lethal white syndrome – OLWS, inaczej lethal white foal syndrome – LWFS; 20). Źrebięta z OLWS rodzą

się całkowicie lub prawie całkowicie białe. Już w pierwszym dniu po urodzeniu odczuwają kolki jelitowe, będące wynikiem niedrożności jelitowej spowodowanej brakiem unerwienia jelit (aganglionozą; 16, 17). Zaburzenia te prowadzą do śmierci źrebięcia już kilka dni po urodzeniu. Zespół OLWS jest podobny do choroby Hirschsprunga u ludzi powodowanej przez mutację w tym samym genie (21).

Kosegregacja mutacji Ile118Lys z umaszczeniem overo nie jest jednak całkowita, zdarzają się bowiem konie srokate niebędące nosicielami tej mutacji i odwrotnie. Ponadto w wyniku krzyżowania heterozygot u potomstwa nie otrzymuje się prawidłowych (mendelowskich) stosunków fenotypowych, z których 25% stanowiłyby źrebięta dotknięte OLWS. Hodowcy donoszą, że procent ten jest znacznie mniejszy, a niektóre ogiery o umaszczeniu overo nigdy nie mają chorych potomków. Badania przeprowadzone w 1978 r. (22) wykazały, że w wyniku krzyżowań rodziców typu overo uzyskano 76 źrebiąt, z których tylko 6 (7,9%) było dotkniętych OLWS. Dodatkowo mutacja ta charakteryzuje się zmienną ekspresją – zdarzają się heterozygoty umaszczone jednolicie. Nieprawidłowości te można wytłumaczyć, zakładając, że nie wszystkie konie srokate są nosicielami allelu *Lys118*. To z kolei sugeruje, że umaszczenie to jest wynikiem działania więcej niż jednego genu. Podejrzewa się, że genami modyfikującymi mogą być *KIT*, jego ligand – *KITLG*, *SOX10* oraz *PAX3*. Mutację Ile118Lys w genie *EDNRB* wykryto także u 10% koni o umaszczeniu typu tobiano, co wskazuje na modyfikacyjne działanie genu *KIT* (20).

Ponieważ obecnie nie ma skutecznego leczenia zespołu białego źrebięcia, testowanie rozplodników pod kątem nosicielstwa tej mutacji jest kluczowe w zapobieganiu występowania OLWS.

Zespół białego źrebięcia ma odpowiednik u ludzi – chorobę Hirschsprunga (HD, inaczej HSCR, znaną także jako zespół Shah-Waardenburga lub zespół Waardenburga typu IV – WS4). To wrodzone zaburzenie charakteryzuje się brakiem unerwienia jelit (aganglionozą) i może być związane z hipopigmentacją lub głuchotą (23). Jest ono główną przyczyną niedrożności jelit. Źrebięta z OLWS mogą być doskonałym modelem do badań nad efektywnością terapii choroby Hirschsprunga z zastosowaniem komórek macierzystych (24).

Umaszczenie plamiste białe (white spotting) „splashed white”

Umaszczenie plamiste białe jest rodzajem srokatości i charakteryzuje się występowaniem białych plam różnej wielkości na podstawowym umaszczeniu. Plamy te pojawiają się od kończyn i rozprzestrzeniają

w górę, obejmując głowę. Niektóre konie z bardzo wyraźnymi, dużymi białymi plamami na kończynach oraz niebieskimi oczami (lub może występować heterochromia – różnobarwność tęczówki) są głuche (14, 25, 26).

Umaszczenie plamiste białe występuje najczęściej u koni american paint horse, kuców islandzkich oraz walijskich (13). Genetyczne uwarunkowanie umaszczenia plamistego białego poznano niedawno, odpowiedzialne za nie są mutacje w genach *MITF* i *PAX3*.

Gen *MITF* (microphthalmia-associated transcription factor) koduje czynnik transkrypcyjny związany z mikroftalmią, kluczowy dla rozwoju melanocytów, ich proliferacji i przeżywalności (27). Ponadto białko to aktywuje ekspresję niektórych enzymów melanogenicznych (28). W genie *MITF* zidentyfikowano dwie mutacje związane z umaszczeniem plamistym białym: *MITF prom1* (g.20,117,302Tdelins11) i *MITFC280Sfs*20* (g.20,105,348_52del5; c.837_842delGTGTC; 26).

Gen *MITF* wykazuje plejotropowe działanie także u innych gatunków. U bydła simentalskiego występuje zespół niemieckich białych simentali (German white fleckvieh syndrome), warunkowany mutacją c.629G>T w genie *MITF*, skutkującą zamianą argininy na izoleucynę (Arg210Ile). Zespół ten występuje u całkowicie biało umaszczonych osobników – z białymi kopytami, rogami, pyskiem, odbytem, powiekami, rzęsami, różnobarwnymi tęczówkami i różową skórą. Ponadto ten zespół cechuje się obustronną głuchotą (29). U ludzi mutacje genu *MITF* są odpowiedzialne za zespoły Waardenburga i Tietza (29).

Gen *PAX3* koduje białko należące do rodziny czynników transkrypcyjnych zawierających sparowane białka. Białko *PAX3* jest włączone w rozwój różnych typów komórek (systemu nerwowego, mięśni szkieletowych, somitów, tkanki sercowej, melanocytów, jelitowych komórek gładkich), ponadto ma wpływ na migrację melanocytów w embriogenezie, a także aktywuje lub hamuje ekspresję markerów rozwoju melanocytów (*MITF*, *TYRP1*, *TYRP2*; 27). Wiadomo również, że białko *PAX3* jest niezbędne dla procesów rozwoju nerwów.

Gen *PAX3* u koni znajduje się w chromosomie 6. Mutacja w tym genie (c.209G>A) polegająca na zamianie gauniny na alaninę w 209 nukleotydzie (w białku zamiana cysteiny na tyrozynę w poz. 70) podobnie jak mutacja genu *MITF*, jest związana z umaszczeniem plamistym białym (26). Homozygotyczność allelu zmutowanego (*PAX3C70Y/PAX3C70Y*) może powodować śmiertelność w okresie zarodkowym lub płodowym. W wyniku kojarzenia koni heterozygotycznych (*PAX3+/PAX3C70Y*) może powstać zygota mająca dwa allele, dlatego

konie będące nosicielami allelu *PAX3C70Y* nie powinny być kojarzone ze sobą (26).

Umaszczenie tarantowate (lampart)

Konie tarantowate (o wzorze umaszczenia lampart – LP) charakteryzują się białym umaszczeniem z barwnymi owalnymi plamami. Umaszczenie jest podstawowym kryterium ras appaloosa i kuców amerykańskich, u wielu innych ras występuje w niewielkim procencie (13). Konie – homozygoty dominujące pod względem genu *LP* mają mniej barwnych plam niż heterozygoty i cierpią na wrodzoną stacjonarną ślepotę nocną (congenital stationary night blindness – CSNB). Może też występować u nich obustronny zez i oczopląs. Choroba ta jest podobna do wrodzonej stacjonarnej ślepoty nocnej typu Schuberta-Bornscheina występującej u ludzi (30). Badania współwystępowania umaszczenia typu lampart i nocnej ślepoty wskazują na gen *TRPM1* jako gen odpowiedzialny za obie cechy (16).

Gen *TRPM1* koduje białko ważne dla komórkowej homeostazy wapniowej (31). Są także badania wskazujące na rolę genu *TRPM1* w regulacji melanogenezy – stwierdzono związek *TRPM1* z aktywnością tyrozyazy, ważnego enzymu w procesie melanogenezy (32).

U koni homozygotycznych (*LP/LP*) gen *TRPM1* ulega znacznie mniejszej ekspresji w siatkówce oka i skórze. W przypadku heterozygot ekspresja również jest zmniejszona, jednak w dużo mniejszym stopniu. Ekspresja genu *TRPM1* jest specyficzna tkankowo, w siatkówce oka jest większa 4000 razy niż w skórze. Badania polimorfizmu regionu genu *LP* w powiązaniu z występowaniem wrodzonej stacjonarnej ślepoty nocnej (CSNB) wykazały, iż spośród sześciu analizowanych polimorfizmów typu SNP (polimorfizm pojedynczego nukleotydu) trzy (ECA1 g.108281765T>C, ECA1 g.108288853C>T i ECA1 g.108337089T>G) były ściśle związane ze wzorem umaszczenia LP i CSNB (33). Ostatnie badania (34) wykazały związek mutacji genu *TRPM1*, polegającej na insercji 1378 par zasad w intronie 1, z CSNB.

Również u ludzi stwierdzono związek mutacji genu *TRPM1* z wrodzoną stacjonarną ślepotą nocną (31, 35).

Umaszczenie siwe

Umaszczenie siwe postępuje wraz z wiekiem konia. Postępujące siwienie występuje u koni większości ras, ale u niektórych (jak lipizzaner i andalusian) jest to podstawowe umaszczenie. Stopień i lokalizacja siwienia są różne u różnych koni (13). Umaszczenie to warunkuje mutacja genu *STX17* kodującego syntaksynę 17 (białko to jest prawdopodobnie włączone

w proliferacji melanocytów; 16). Mutacja ta polega na duplikacji regionu długości 4,6 kbp (g.6575277_6579862dup) w introonie 6 (36, 37, 38). Gen *STX17* jest epistatyczny (hamuje ujawnienie się w fenotypie) w stosunku do wszystkich innych genów umaszczenia z wyjątkiem genu *KIT* warunkującego białe umaszczenie. Konie będące homozygotami dominującymi lub heterozygotami pod względem zmutowanego allelu mogą mieć różne umaszczenie przy urodzeniu, jednak zawsze mają niewielką ilość białych włosów na powiekach i czole. Wraz z wiekiem zaczynają siwieć, ciemny pigment pozostaje jednak w skórze, oczach i kopytach, nawet gdy włosy są już całkowicie białe (39). Zwiększona ekspresja genu *STX17* pobudza nadmierną proliferację melanocytów we włosach, co prowadzi do wyczerpania zapasu komórek macierzystych. Fakt ten tłumaczy występowanie ciemniejszego umaszczenia tuż po porodzie i wyrastanie siwych włosów w miejsce tych, które wypadły (16).

Konie siwiejące z wiekiem charakteryzują się większą zachorowalnością na czerniaka skóry (melanomę). Nowotwory te występują najczęściej w okolicy głowy i ogona, ale mogą atakować też inne miejsca. Ponad 70% siwych koni w wieku powyżej 15 lat choruje na czerniaka, przy czym homozygoty częściej niż heterozygoty. Mimo że melanoma u koni siwych jest mniej złośliwa niż u koni jednolicie umaszczone, zdarzają się u nich przerzuty do innych narządów (16).

Umaszczenie srebrne

Umaszczenie srebrne jest cechą dominującą skutkującą rozjaśnieniem maści gniaidej lub karej (powstaje maść gniasrebrna, karsrebrna, ciemnogniasrebrna, oraz rzadsze maści jeleniosrebrna i bułanosrebrna). Grzywa i ogon koni srebrnych są białe, a na ciele mogą występować cętki. Umaszczenie to jest dość rzadko spotykane u koni, a także u kuców, jedynie u koni rasy rocky mountain jest to dość częsta cecha. Podłożem genetycznym rozjaśnienia srebrnego jest mutacja genu *PMEL17* (oznaczanego wcześniej symbolem *Silver*, *SILV*). Gen ten koduje białko należące do białek macierzy melanosomalnej, które pełni ważną rolę w rozwoju melanosomów i wpływa na syntezę eumelaniny. Mutacja (dominująca) genu *PMEL17* to zamiana cytozyny na tyrozynę (g.1457C>T) w 11 eksonie, która powoduje zamianę argininy na cysteinę (Arg618Cys) w białku kodowanym przez ten gen (40, 41, 42).

Silna ekspresja genu *PMEL17* jest ograniczona do melanocytów skóry i błony naczyniowej gałki ocznej, nabłonka barwnikowego siatkówki i tęczówki (43).

Z genem *PMEL17* związanych jest wiele wrodzonych anomalii przedniej części oka

u koni, zwanych wspólnie zespołem MCOA (multiple congenital ocular anomalies syndrome). Konie heterozygotyczne pod względem tej mutacji mają duże cysty w tęczówce, ciele rzęskowym lub siatkówce. Natomiast homozygoty dominujące charakteryzują się dodatkowo nieprawidłowościami, jak: dysplazja siatkówki, wielkoocze, zwężone źrenice, niedorozwój zrębu tęczówki i zaćma (zespół MCOA; 16, 44). Ponadto osobniki dotknięte MCOA obarczone są dużym ryzykiem wystąpienia ślepoty i problemami z adaptacją do zmieniających się warunków oświetleniowych, co może również odbijać się na ich zachowaniu (44).

Pierwszą rasą, u której zaobserwowano zespół MCOA, był rocky mountain horse. W 2011 r. Lisa Andersson opublikowała wyniki badań wskazujące, że za występowanie tego zaburzenia u kuców islandzkich odpowiada mutacja typu zmiany sensu w eksonie 11 genu *PMEL17*. Zespół MCOA występuje także w rasach blisko spokrewnionych z rocky mountain horse (44).

Umaszczenie lawendowe

Umaszczenie lawendowe to rozjaśnienie umaszczenia podstawowego. Ma ono charakter letalny. Umaszczenie to jest ściśle związane z zespołem lawendowego źrebięcia (lavender foal syndrome – LFS), zwanym również letalnym rozjaśnieniem umaszczenia (coat colour dilution lethal – CCDL). Zespół ten występuje u koni czystej krwi arabskiej i jest dziedziczony jako cecha recesywna (45). Umaszczenie źrebiąt o tym fenotypie (homozygot recesywnych) ma barwę od opalizującej srebrnej po bladolawendową, stąd nazwa zespołu. Określenie letalne rozjaśnienie umaszczenia uznaje się jednak za bardziej właściwe z uwagi na fakt, że nie wszystkie źrebięta są umaszczone lawendowo. Niektóre zwierzęta mogą mieć umaszczenie niebieskawoszare, co jest wynikiem rozjaśnienia umaszczenia szarofioletowego, lub różowe będące wynikiem rozjaśnienia umaszczenia kasztanowego (46).

Zespół letalnego rozjaśnienia umaszczenia charakteryzuje się objawami neurologicznymi w postaci mimowolnych skurczów mięśni, skurczem mięśni karku i grzbietu powodującym wygięcie głowy i tułowia ku tyłowi (opistotonus), oczopląsu oraz niezdarnych ruchów kończynami. Źrebięta te nie są w stanie wstać, leżą na boku wykonując nieporadne ruchy nogami, prawdopodobnie starając się zmienić pozycję (16). Ponieważ nie są one zdolne do przeżycia, tuż po urodzeniu poddaje się je eutanazji (45, 46). Jeśli nie weźmie się pod uwagę umaszczenia źrebięcia, to objawy te można łatwo pomylić z sepsą lub encefalopatią okołoporodową. Tę pierwszą można wykluczyć za pomocą badania krwi. Nie należy również mylić letalnego

ANALIZATORY HEMATOLOGICZNE MINDRAY

BC-2800vet – 3 diff

BC-5000vet – 5 diff

BEZPOŚREDNIO

tel. 601 84 50 55

Weterynaryjny analizator do moczu i BHB w mleku

UriDoctor™ VET

.....
kompleksowe badanie
10 parametrów
fizyko-chemicznych

.....
badanie mikroalbuminy
oraz kreatyniny

.....
badanie
β-hydroksymaślanu
(BHB) w mleku –
diagnostyka ketozy

Dominika 726 300 777

AnalizatoryWeterynaryjne.pl

rozjaśnienia umaszczenia z padaczką, która nie ma wpływu na umaszczenie i pojawia się dopiero po 12 miesiącach życia. Dodatkowo w przypadku padaczki pomiędzy nadpadami koń zachowuje się normalnie (46).

Zespół lawendowego żrebięcia jest związany z mutacją genu *MYOSA*. Gen ten koduje miozynę Va, białko ważne dla transportu melanosomów do dendrytów w melanocytach (16, 45). Mutacja polegająca na delecji jednego nukleotydu w eksonie 30 (g.138235715del) prowadzi do zmiany ramki odczytu i powstania przedwczesnego kodonu STOP (przedwczesny koniec transkrypcji). Mutacja ta wpływa na funkcjonowanie melanocytów, zakłócając transport melanosomów do peryferyjnych obszarów komórki, gdzie przekazywane są keratynocytom. Podobnie, w komórkach nerwowych receptory glutaminianu i granulki wydzielnicze nie są transportowane prawidłowo, co może tłumaczyć zaburzenia natury neurologicznej (46). Aby zapobiec występowaniu zespołu lawendowego żrebięcia, osobniki będące nosicielami zmutowanego allelu nie powinny być dopuszczane do rozrodu.

Podsumowanie

Efekty plejotropowe genów umaszczenia często są niedoceniane i pomijane przez hodowców lub wręcz nawet nieznanne. Problem ten dotyczy głównie takich hodowli, gdzie głównym lub nawet jedynym kryterium, jakim kieruje się nabywca, jest umaszczenie. Warto jednak zwrócić większą uwagę na związek określonych typów umaszczenia z występowaniem chorób, gdyż kojarzenie osobników o pewnych genotypach stwarza niebezpieczeństwo wystąpienia zaburzeń lub nawet śmierci potomstwa. Pojawienie się upośledzonych lub chorych osobników wiąże się z wydatkami na leczenie, które mogą być bardzo wysokie. Dotyczy to głównie koni, które są drogie w utrzymaniu i mają mniej liczne ciążę. Należy także brać pod uwagę aspekt etyczny stosowania niewłaściwych kojarzeń, które mogą prowadzić do narodzin upośledzonych osobników.

Piśmiennictwo

- Mackintosh J.A.: The antimicrobial properties of melanocytes, melanosomes and melanin and the evolution of black skin. *J. Theor. Biol.* 2001, **211**, 101–113.
- Yan Lu Y., Wen-Yuan Z., Cheng T., Ge-Hua Y., Jing-Xiong G.: Melanocytes are potential immunocompetent cells: evidence from recognition of immunological characteristics of cultured human melanocytes. *Pigment Cell Res.* 2002, **15**, 454–460.
- Abdel-Malek Z.A., Swope V.B.: Epidermal Melanocytes: Regulation of Their Survival, Proliferation, and Function in Human Skin. W: *Melanoma Development*, ed. Bosserhoff A., Springer-Verlag, Wien 2011, 7–33.
- Tachibana M.: Sound needs sounds melanocytes to be heard. *Pigment Cell Res.* 1999, **12**, 344–354.
- Han J.H., Beyon S.H., Hyun Ch.G., Lee N.H.: Melanogenesis Inhibitory Activity in the Extracts of Oreocnidia fruticosa (Gaudich.) Hand.-Mazz. Branches. *J. Appl. Pharm. Sci.* 2014, **4**, 166–169.
- Johansson A., Pielberg G., Andersson L., Edfors-Lilja I.: Polymorphism at the porcine Dominant white/KIT locus influence coat color and peripheral blood cells measures. *Anim. Genet.* 2005, **36**, 288–296.
- Haase B., Brooks S.A., Tozaki T., Burger D., Poncet P.A., Rieder S., Hasegawa T., Penedo C., Leeb T.: Seven novel KIT mutations in horses with white coat colour phenotypes. *Anim. Genet.* 2009, **40**, 623–629.
- Haase B., Brooks S.A., Schlumbaum A., Azor P.J., Bailey E., Alaeddine F., Meike Meivissen M., Burger D., Poncet P.A., Rieder S., Leeb T.: Allelic Heterogeneity at the Equine KIT Locus in Dominant White (W) Horses. *PLoS Genetics* 2007, **3** (11), 2101–2108.
- Lightner J.K.: Post-flood mutation of the KIT gene and the rise of white coloration patterns. *J. Creation* 2010, **24**, 67–72.
- Holl H., Brooks S., Bailey E.: De novo mutation of KIT discovered as a result of a non-hereditary white coat color pattern. *Anim. Genet.* 2010, **41** (suppl. 2), 196–198.
- Steel K.P., Barkway C.: Another role for melanocytes: their importance for normal stria vascularis development in the mammalian inner ear. *Development* 1989, **107**, 453–463.
- Venhoranta H., Pausch H., Wyciski M., Szczeralb L., Hänninen R., Taponen J., Uimari P., Flisikowski K., Lohi H., Fries R., Switonski M., Andersson M.: Ectopic KIT copy number variation underlies impaired migration of primordial germ cells associated with gonadal hypoplasia in cattle (*Bos taurus*). *PLoS One* 2013, **8** (9):e75659.
- Stachurska A.: *Identyfikacja koni*. Wydawnictwo Akademii Rolniczej w Lublinie, 2002.
- Thiruvankadan A.K., Kandasamy N., Panneerselvam S.: Coat color inheritance in horses. *Livestock Sci* 2008, **117**, 109–129.
- Marklund S., Moller M., Sandberg K., Andersson L.: Close association between sequence polymorphism in the KIT gene and roan coat color in horses. *Mamm. Genome* 1999, **10**, 283–288.
- Bellone R.R.: Pleiotropic effects of pigmentation genes in horses. *Anim. Genet.* 2010, **41**, 100–110.
- Finno C.J., Spier S.J., Valber S.J.: Equine diseases caused by known genetic mutations. *Vet. J.* 2009, **179**, 336–347.
- Lightbody T.: Foal with Overo lethal white syndrome born to a registered quarter horse mare. *Can. Vet. J.* 2002, **43**, 715–717.
- Yang G.C., Croaker D., Zhang A.L., Manglick P., Cartmill T., Cass D.: A dinucleotide mutation in the endothelin-B receptor gene is associated with white foal syndrome (LWS); a horse variant of Hirschsprung disease (HSCR). *Hum. Mol. Genet.*, 1998, **7**, 1047–1052.
- Vrotsos P.D., Santschi E.M., Mickelson J.R.: The Impact of the Mutation Causing Overo Lethal White Syndrome on White Patterning in Horses. *AAEP Proceedings* 2001, **47**, 385–391.
- Brooks S.A.: *Studies of genetic variation at the KIT locus and white spotting patterns in the horse*. University of Kentucky Doctoral Dissertations 2006, Paper 479.
- Metzger L.L.: *The overo white cross in spotted horses* [thesis]. Columbia, University of Missouri, 1978.
- Metallinos D.L., Bowling A.T., Rine J.: A missense mutation in the endothelin-B receptor gene is associated with Lethal White Foal Syndrome: an equine version of Hirschsprung Disease. *Mamm. Genome* 1998, **9**, 426–431.
- Webb A.A., Cullen C.L.: Coat color and coat color pattern-related neurologic and neuro-ophthalmic diseases. *Can. Vet. J.* 2010, **51**, 653–657.
- Haase B., Blatter M., Brooks S.A., Burger D., Drögmüller C., Gerber V., Henkes D., Janda J., Rony J., Magdesian K.G., Matthews J.M., Poncet P.A., Svansson V., Tozaki T., Wilkinson-White L., Penedo M.C.T., Riede S., Leeb T.: (2012) Mutations in MITF and PAX3 Cause "Splashed White" and Other White Spotting Phenotypes in Horses. *PLoS Genetics* 2012, **8**, 1–10.
- Hauswirth R., Haase B., Blatter M., Brooks S.A., Burger D., Drögmüller C., Gerber V., Henkes D., Janda J., Rony J., Magdesian K.G., Matthews J.M., Poncet P.A., Svansson V., Tozaki T., Wilkinson-White L., Penedo M., Cecilia T., Riede S., Leeb T.: Mutations in MITF and PAX3 Cause "Splashed White" and Other White Spotting Phenotypes in Horses. *PLoS Genetics* 2012, **8**, 1–10.
- Pingault V., Ente D., Dastot-Le Moal F., Gooddens M., Marlin S., Bondurand N.: Review and Update of Mutations Causing Waardenburg Syndrome. *Hum. Mutat.* 2010, **31**, 391–406.
- Kaelin Ch.B., Barsh G.S.: Genetics of Pigmentation in Dogs and Cats. *Ann. Rev. Biosci.* 2013, **1**, 125–156.
- Philipp U., Lupp B., Mömke S., Stein V., Tipold A., Eule J.C., Rehage J., Distl O.: A MITF Mutation associated with a Dominant White Phenotype and bilateral deafness in German Fleckvieh Cattle. *PLoS ONE* 2011, **6** (12): 1–6.
- Bellone R.R., Brooks S.A., Sandmeyer L., Murphy B.A., Forsyth G., Archer S., Bailey E., Grahn B.: Differential Gene Expression of TRPM1, the Potential Cause of Congenital Stationary Night Blindness and Coat Spotting Patterns (LP) in the Appaloosa Horse (*Equus caballus*). *Genetics* 2008, **179**, 1861–1870.
- Audo I., Kohl S., Leroy B.P., Munier F.L., Guillonnet X., Mohand-Said S., Bujakowska K., Nandrot E.F., Lorenz B., Preising M., Kellner U., Renner A.B., Bernd A., Antonio A., Moskova-Doumanova V., Lancelot M.E., Poloschek C.M., Drumare L., Defoort-Dhellemmes S., Wissinger B., Léveillard T., Hamel C.P., Schorderet D.E., De Baere E., Berger W., Jacobson S.G., Zrenner E., Sahel J.A., Bhattacharya S.S., Zeit C.: TRMP1 Is Mutated in Patients with Autosomal Recessive Complete Congenital Stationary Night Blindness. *Am. J. Hum. Genet.* 2009, **85**, 720–729.
- Guo H., Carlson J.A., Slominski A.: Role of TRMP in melanocytes and melanoma. *Exp. Dermatol.* 2012, **21**, 650–654.
- Bellone R.R., Forsyth G., Leeb T., Archer S., Sigurdsson S., Imsland F., Mauceli E., Engensteiner M., Bailey E., Sandmeyer L., Grahn B., Lindblad-Toh K., Wade C.M.: Fine-mapping and mutation analysis for TRPM1: a candidate gene for leopard complex (LP) spotting and congenital stationary night blindness in horses. *Briefings in Functional Genomics* 2010, doi:10.1093/bfgp/eqk002.
- Bellone R.R., Holl H., Setaluri V., Devi S., Maddodi N., Archer S., Sandmeyer L., Ludwig A., Foerster D., Pruvost M., Reissmann M., Bortfeldt R., Adelson D.L., Lim S.L., Nelson J., Haase B., Engensteiner M., Leeb T., Forsyth G., Mienaltowski M.J., Mahadevan P., Hofreiter M., Pajmians J.L.A., Gonzalez-Forbes G., Grahn B., Brooks S.A.: Evidence for a Retroviral Insertion in TRPM1 as the Cause of Congenital Stationary Night Blindness and Leopard Complex Spotting in the Horse. *PLOS ONE* 2013, **8** (10), e78280, 1–14.
- Van Genderen M.M., Bijveld M.M.C., Claassen Y.B., Florijn R.J., Peering J.N., Meire E.M., McCall M.A., Riemsdag F.C.C., Gregg R.G., Bergen A.A.A., Kamermans M.: Mutation in TRMP1 Are a Common Cause of Complete Congenital Stationary Night Blindness. *Am. J. Hum. Genet.* 2009, **85**, 730–736.
- Cieslak J., Cholewinski G., Mackowski M.: Genotyping of coat color genes (MC1R, ASIP, PMEL17 and MATP) polymorphism in cold-blooded horses bred in Poland reveals sporadic mistakes in phenotypic descriptions. *Anim. Sci. Pap. Rep.* 2013, **31**, 159–164.
- Curik I., Druml T., Seltenhammer M., Sundström E., Rosengren Pielberg G., Andersson L., Sölkner J.: Complex Inheritance of Melano Ma and Pigmentation of Coat and Skin in Grey Horses. *PLOS ONE*, 2013, **9**(2), e1003248, 1–9.
- Sundström E., Imsland F., Mikko S., Wade C., Sigurdsson S., Rosengren Pielberg G., Golovko A., Curik I., Seltenhammer M.H., Sölkner J., Lindblad-Toh K., Andersson L.: Copy number expansion of the STX17 duplication in melanoma tissue from Grey horses. *BMC Genomics* 2012, **13**, 365–377.
- Bowling A.T., Ruvinsky A.: *The Genetics of the Horse*, CAB International 2000, 527.
- Andersson L.A., Wilbe M., Viluma A., Cothran G., Ekesten B., Ewart S., Lindgren G.: Equine Multiple Congenital Ocular Anomalies and Silver Coat Colour Result from the Pleiotropic Effect of Mutant PMEL. *PLOS ONE* 2013, **8** (9), e75639, 1–6.
- Brunberg E., Andersson L., Cothran G., Sandberg K., Mikko S., Lindgren G.: A missense mutation in PMEL17 is associated with the Silver coat color in the horse. *BMC Genetics* 2006, **7**, 46.
- Reissmann M., Bierwolf J., Brockmann G.A.: Two SNPs in the SILV gene are associated with silver coat colour in ponies. *Anim. Genet.* 2007, **38**: 106.
- Theos A.C., Truschel S.T., Raposo G., Marks M.S.: The Silver locus product Pmel17/gp100/Silv/ME20: controversial in name and in function. *Pigment Cell Res.* 2005, **18**, 322–336.
- Andersson L.S., Axelsson J., Dubielzig R.R., Lindgren G., Ekesten B.: Multiple congenital ocular anomalies in Icelandic horses. *BMC Vet. Res.* 2011, **7**, 21.
- Brooks S.A., Gabreski N., Miller D., Brisbin A., Brown H.E., Streeter C., Mezey J., Cook D., Antczak D.F.: Whole-Genome SNP Association in the Horse: Identification of a Deletion in Myosin Va Responsible for Lavender Foal Syndrome. *PLoS Genet.* 2010, **6** (4): doi: 10.1371/journal.pgen.1000909.
- Fanelli H.H.: Coat colour dilution lethal (lavender foal syndrome): a tetany syndrome of Arabian foals. *Equine Vet. Educ.* 2005, **17**, 260–263.

Prof. dr hab. Krystyna M. Charon,
e-mail: krystyna_charon@sggw.pl