

Diagnostyka molekularna wybranych chorób narządu wzroku u psów

Klaudia Staszak, Angelika Andrzejewska, Karolina Lisiak-Teodorczyk, Piotr Bociąg, Grzegorz Cholewiński, Jacek Wojciechowicz

z Centrum Badań DNA Sp. z o.o. w Poznaniu

Choroby genetyczne zwierząt stanowią poważny problem dla hodowców. Ich podłoże molekularne najczęściej związane jest z mutacjami punktowymi (substytucja jednego nukleotydu), delecjami (ubytek jednego lub kilku nukleotydów) lub insercjami (wstawienie jednego lub kilku dodatkowych nukleotydów). Określenie mutacji sprawczej i sposobu dziedziczenia pozwala na opracowanie i wprowadzenie testów genetycznych umożliwiających diagnostykę badanych chorób u zwierząt hodowlanych. Wykrycie mutacji, bez względu na stadium choroby zwierzęcia, stanowi doskonałe uzupełnienie diagnostyki klinicznej. Ma to szczególne znaczenie w przypadku chorób dziedziczonych w sposób recesywny, gdzie wskazanie bezobjawowych nosicieli mutacji umożliwia ich eliminację z linii hodowlanych.

Choroby dziedziczne narządu wzroku u psów stanowią złożone zagadnienie. Choroby te są wieloczynnikowe i dotyczą różne składowe części anatomiczne oka. Zauważono, że niektóre z nich występują u wybranych ras psów z dużą częstością. Jednak dla większości nadal nie znaleziono skutecznego leczenia. Wśród takich chorób można wyróżnić: wrodzone (pierwotne) zwinięcie soczewki (*primary lens luxation*; PLL), postępujący czopkowo-pręcikowy zanik siatkówki typu 1 (*cone-rod dystrophy 1 progressive retinal atrophy*, *CORD1-PRA*), i anomalię oczu u psów rasy collie (*Collie eye anomaly*, *CEA*; 1, 2, 3).

Wrodzone zwinięcie soczewki (*primary lens luxation*, *PLL*)

Soczewka jest częścią układu optycznego oka, umiejscowioną pomiędzy tęczówką a ciałem szklistym. Jej zadaniem jest uzyskanie zmniejszonego, odwróconego i wyraźnego obrazu w siatkówce. Jest przezroczysta, pozbawiona naczyń krwionośnych i włókien nerwowych. Za utrzymanie soczewki w stałej pozycji (w środku źrenicy) odpowiadają włókna obwódki rzęskowej (więzadło rzęskowe), przytwierdzone do równika soczewki. Zmiany napięcia tych włókien regulują ostrość obrazu (1). Wrodzone zwinięcie soczewki jest chorobą genetyczną, bezpośrednio związaną z zaburzeniami tej części oka i objawia się uszkodzeniem struktury włókienek więzadła rzęskowego. Skutkiem tego jest samoczynne przemieszczanie się soczewki, najczęściej w kierunku przedniej części oka, co powoduje ból i uszkodzenia struktur przedniej komory oka. Konsekwencją dalszego rozwoju choroby jest jaskra, a nawet trwała utrata wzroku (4).

Jak pokazują dane literaturowe, PLL opisano u 45 ras psów, w tym głównie u terierów, jak jack russell teriery,

Molecular diagnostics of selected eye diseases in dogs

Staszak K., Andrzejewska A., Lisiak-Teodorczyk K., Bociąg P., Cholewiński G., Wojciechowicz J., DNA Research Center Ltd., Poznań

Hereditary diseases of the visual system are a complex issue in many dog breeds. These lesions/disorders have different background and affect different ocular components. Introduction to veterinary genetic tests allows detection and elimination of these diseases from breeding lines. This paper presents a description of genetic eye diseases in dogs: progressive retinal atrophy (*CORD1-PRA*), collie eye anomaly (*CEA*) as well as primary lens luxation (*PLL*). They are associated with mutations in *RPGRIP1*, *NHEJ1* and *ADAMTS17* genes, respectively. The onset of *CORD1-PRA* includes congenital retinal degeneration. *CEA* is manifested by abnormal growth of the choroid. *PLL* is exhibited by the ciliary ligament filament structure damage and displacement of the eye lens. Understanding the molecular basis of the above inherited disorders contributes to a better development of DNA tests, which gives an opportunity for faster and accurate diagnosis and thus the implementation of effective veterinary care.

Keywords: primary lens luxation, cone-rod dystrophy 1 progressive retinal atrophy, Collie eye anomaly, molecular diagnostics.

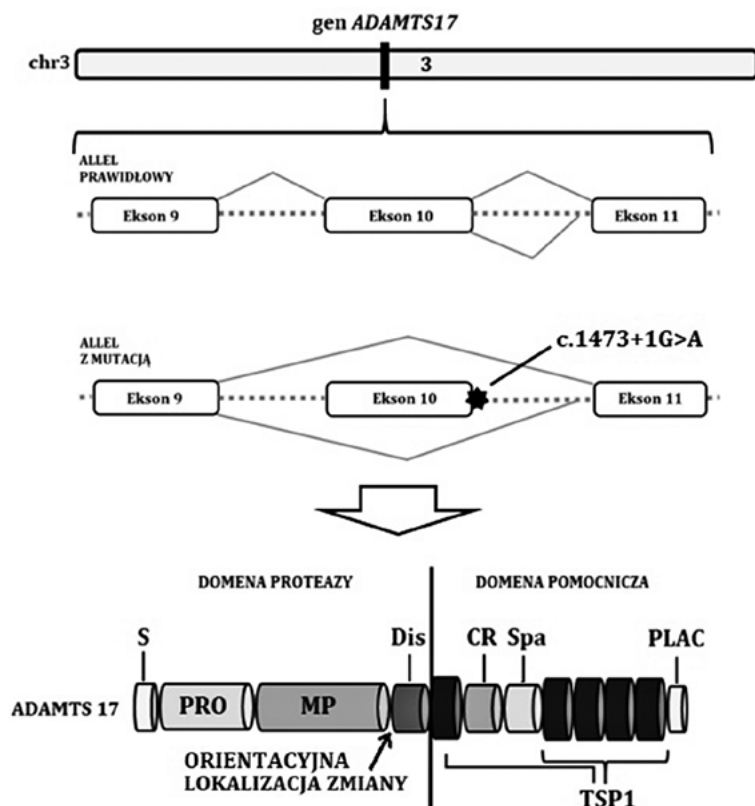
bulteriery miniaturowe i teriery tybetańskie. Choroba ujawnia się również w rasach odległych od ras typu terier, m.in. u australijskich psów pasterskich, border collie, owczarków niemieckich, shar pei i niektórych ras spanieli. Objawy kliniczne choroby pojawiają się zwykle pomiędzy 2. a 6. rokiem życia, najczęściej około 4. roku (1, 5).

PLL dziedziczone jest w trybie autosomalno-recesywnym. Dotychczas przeprowadzone badania wskazują mutację (c.1473+1G>A) genu *ADAMTS17* (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 17), jako silnie związaną z inicjacją PLL (6). Gen *ADAMTS17* psa zlokalizowany jest w chromosomie 3. Składa się z 25 eksonów i obejmuje 325828 pz. Gen ulega alternatywnemu składaniu, w wyniku czego powstają dwa warianty transkryptów. Pierwszy z nich ma długość 6324 pz (białko: 1126 aa; masa cz. 124265 Da), natomiast drugi liczy 3285 pz (białko: 1095 aa; masa cz. 120948 Da). Gen *ADAMTS17* koduje białko o tej samej nazwie, które wchodzi w skład szerokiej rodziny białek zwanych adamalizinami (*ADAM*). Adamalizyny należą do grupy białek wydzielanych poza macierz komórkową. Podrodzina *ADAMTS* (białka *ADAM* z motywami trombospondyny) obejmuje 19 metaloproteaz zależnych od cynku. Adamalizyny uczestniczą w adhezji komórek, a także w proteolitycznej modyfikacji powierzchni komórek i rozpuszczalnych białek zewnątrzkomórkowych.

Białko ADAMTS17 należy do tzw. białek sierocych – nie ma jednoznacznie określonej funkcji biologicznej i substratów (7, 8, 9).

Opisana w PLL substytucja c.1473+1G>A w genie *ADAMTS17* dotyczy pierwszego nukleotydu intronu 10. Lokalizacja tej zmiany na granicy ekson–intron skutkuje zaburzeniem składania mRNA z pominięciem eksonu 10. W przypadku transkryptów zmutowanych alleli genu *ADAMTS17* ekson 9 jest połączony bezpośrednio z eksonem 11, czego efektem jest przesunięcie ramki odczytu podczas translacji i powstanie przedwczesnego kodonu STOP pomiędzy domeną metaloproteazy a domeną podobną do dezintergryny. W rezultacie dochodzi do powstania skróconego, nie w pełni funkcjonalnego produktu białkowego (1).

Ważnym składnikiem włókien soczewki jest fibrylina 1 – duża glikoproteina wydzielana do macierzy pozakomórkowej przez fibroblasty. Wyniki badań sugerują również, że fibrylina 1 może być substratem dla białka ADAMTS17 u psów. Brak funkcjonalnego białka ADAMTS17 uniemożliwia zatem rozwój i utrzymanie prawidłowej struktury włókienek wiązadła rzęskowego, co częściowo tłumaczy patofizjologię PLL (1, 10, 11). Schemat analizowanego genu, jak i produktu białkowego wraz z uwzględnieniem zmiany został przedstawiony na **ryc. 1**.



Ryc. 1. Schemat przedstawiający lokalizację genu *ADAMTS17*, warianty splicingu oraz strukturę białka *ADAMTS17*. Linia ciągła pomiędzy eksonami przedstawia sposób splicingu. Przerywane linie odwzorowują introny. Wykaz części składowych produktu białkowego: S – peptyd sygnałowy, PRO – propeptyd, MP – metaloproteaza wiążąca cynk, Dis – region podobny do dezintergryny, TSP1 – motywy trombospodyny typu 1, CR – region bogaty w cysteinie, Spa – region niekodujący, PLAC – końcowa domena proteazy i lakuniny. Opracowanie własne na podstawie bazy Ensembl, Farias i wsp. 2010, Leszczyński i wsp. 2013 oraz Witoń i wsp. 2014

Postępujący czopkowo-pręcikowy zanik siatkówki typu 1 (*cone-rod dystrophy 1 progressive retinal atrophy, CORD1-PRA*)

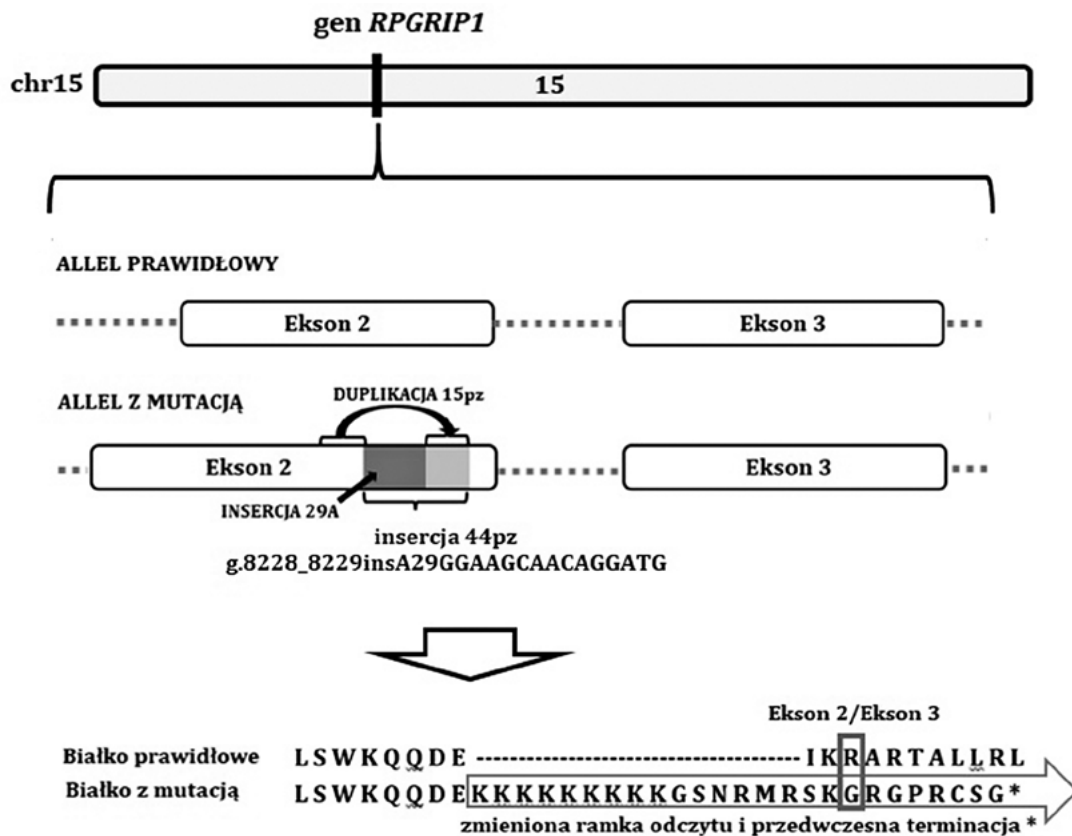
Siatkówka jest błoną znajdującą się wewnątrz gałki ocznej, na jej tylnej powierzchni. W jej skład wchodzi część receptorowa (wzrokowa) i część niereceptorowa, pokrywająca ciało rzęskowe i tęczówkę. Siatkówka receptorowa zawiera w swojej budowie trzy rodzaje neuronów, odpowiadających za odbiór i analizę obrazu – komórki wzrokowe, nerwowe dwubiegunkowe oraz nerwowe zwojowe, tworzące nerw wzrokowy oka. Wyróżnia się dwa rodzaje komórek wzrokowych (fotoreceptorów): pręcikowe i czopkowe. Tych pierwszych jest najwięcej, odpowiadają za percepcję słabego światła i rejestrują jedynie czarno-biały obraz. Komórki czopkowe odbierają intensywne światło oraz kolory. Znaczna część komórek wzrokowych zajmuje centralną część siatkówki (14).

Postępujący czopkowo-pręcikowy zanik siatkówki typu 1 jest jedną z możliwych form postępującego zaniku siatkówki (PRA) i obejmuje wrodzone zwyrodnienia siatkówki, skutkujące utratą wzroku (15). Zespół *CORD1-PRA* objawia się zwyrodnieniem fotoreceptorów oka. Wraz z rozwojem choroby niszczeniu ulegają najpierw czopki, a potem pręciki, w przeciwieństwie do innych chorób genetycznych siatkówki, gdzie sytuacja wygląda odwrotnie (16). Czopki odpowiedzialne są za percepcję kolorów, tak więc w pierwszej kolejności *CORD1-PRA* prowadzi do utraty zdolności widzenia barw. W przypadku późnego stadium choroby dochodzi do zwyrodnienia pręcików i utraty zdolności widzenia w dzień. Choroba występuje najczęściej u jamników miniatury oraz springer spanieli angielskich. Objawy mogą pojawić się już w kilkumiesięcznych szczeniąt, choć niewykluczone jest ujawnienie choroby w późniejszym wieku. Choroba postępuje szybko, ślepotą dzienną pojawia się w ciągu 1–2 lat od wystąpienia pierwszych objawów (15, 17).

W ostatnich latach zidentyfikowane zostało podłoże genetyczne niektórych postaci postępującego zaniku siatkówki. Badania genu *RPGRIP1* (retinitis pigmentosa GTPase regulator interacting protein 1) wskazały na jego związek z chorobami narządu wzroku zarówno u zwierząt, jak i człowieka. Myszy z nokautem tego genu wykazują nieprawidłowości siatkówki. Mutacje w genie *RPGRIP1* człowieka powodują wrodzoną ślepotę Lebera typu 6 (LCA), dystrofię czopkowo-pręcikową (CRD), jak również zwyrodnienie barwnikowe siatkówki (RP). U pacjentów z mutacjami genu *RPGRIP1* zarówno pręciki, jak i czopki ulegają zwyrodnieniu, co prowadzi do poważnej utraty ostrości centralnej już we wczesnym okresie życia (2, 15).

Gen *RPGRIP1* zlokalizowany jest u psów w chromosomie 15, obejmuje 25 eksonów, a jego długość wynosi 70739 pz. Koduje on białko fotoreceptora, o tej samej nazwie. W efekcie alternatywnego składania tego genu powstają cztery transkrypty: 3904 pz (białko: 1209 aa, masa cz. 136041 Da) 2735 pz (białko: 589 aa, masa cz. 65741 Da), 2143 pz (białko: 631 aa, masa cz. 70852 Da), 1768 pz (białko: 212 aa, masa cz. 23758 Da; 7).

CORD1-PRA jest chorobą psów dziedziczną w sposób autosomalny recesywny, związaną z mutacją



Ryc. 2. Schemat przedstawiający strukturę chromosomu 15 psa, genu *RPGRIP1*, miejsce zmiany g.8228_8229insA29GGAAGCAACAGGATG oraz lokalizację i charakter zmiany w produkcie białkowym. Przerwane linie pomiędzy eksonami odwzorowują introny. Szara ramka otaczająca sekwencję białkową wskazuje aminokwasy bezpośrednio sąsiadujące z miejscem splicingu. Opracowanie własne na podstawie bazy Ensembl oraz Mellersh i wsp. 2006

g.8228_8229insA29GGAAGCAACAGGATG w obrębie eksonu 2 genu *RPGRIP1*. Zmiana ta ma charakter insercji 44 par zasad, gdzie wbudowaniu ulega fragment zbudowany z 29 powtórzeń adeniny (poliA29) otoczonych przez duplikację 15 par zasad. Pojawienie się mutacji skutkuje przesunięciem ramki odczytu, powstaniem kodonu STOP w początkowym fragmencie eksonu 3 i w konsekwencji skróceniem produktu białkowego. Fenotypowym skutkiem jest niedobór białka fotoreceptora (15). Schemat lokalizacji genu *RPGRIP1* i charakter zmiany zostały przedstawione na **rycinie 2**.

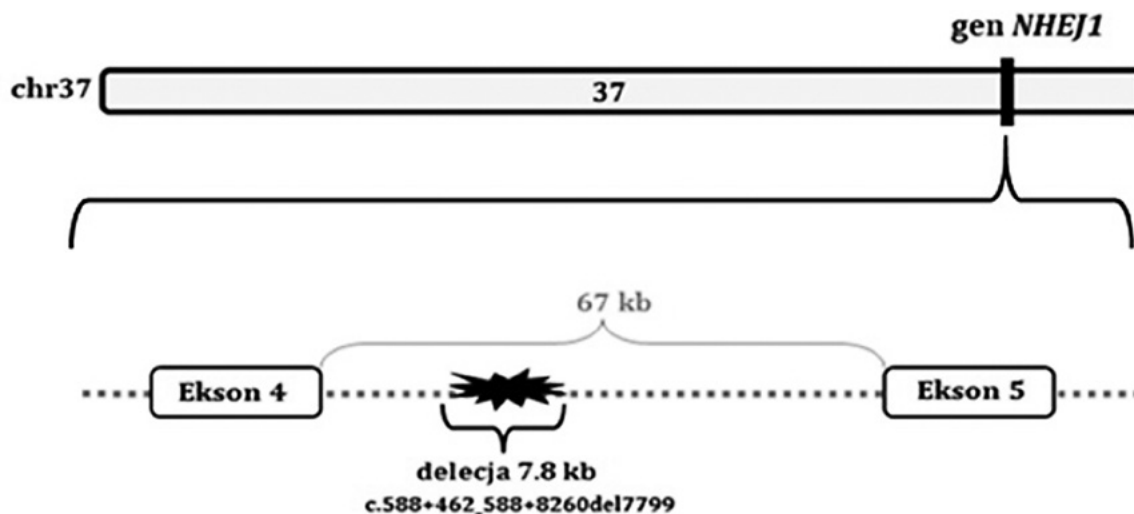
Anomalia oczu u psów rasy collie (collie eye anomaly, CEA)

Rozwój oka kręgowców stanowi skomplikowany proces obejmujący wiele rodzajów tkanek embrionalnych. Wiele zaburzeń oczu może wynikać z niewłaściwej indukcji, migracji, proliferacji lub różnicowania tkanki oczodołu podczas rozwoju zarodkowego. U psów najczęściej badanym zespołem będącym wadą wrodzoną o charakterze malformacji jest CEA. Nazwa pochodzi od rasy owczarków szkockich collie, u której opisano chorobę, lecz występuje ona też u innych ras, jak: owczarek australijski, długowłosy whipett, retriever z Nowej Szkocji, owczarek szetlandzki, border collie, owczarek szkocki długowłosy czy owczarek szkocki krótkowłosy (18).

CEA jest spowodowana nieprawidłowym rozwojem gałki ocznej od ok. 30. dnia życia embrionalnego. Pierwsze objawy zaobserwowano w zarodkach 35 mm,

jako strukturę przypominającą rozetę w pobliżu tarczy nerwu wzrokowego. Po narodzinach psa badanie oftalmoskopowe (badanie dna oka) może ujawnić różne defekty w zależności od stopnia zaburzeń w poszczególnych warstwach oka. Najczęściej są to wady naczyńwki, jednak zdarzają się przypadki występowania nieprawidłowych naczyń krwionośnych w innych warstwach. Naczyniówka (*choroidea*) stanowi tylny fragment błony naczyniowej gałki ocznej. Jest bogato unaczynioną strukturą o budowie warstwowej. Jej rolą jest dostarczanie tlenu i związków odżywczych do siatkówki poprzez krew, a w konsekwencji podtrzymywanie w niej procesów życiowych (19). Badanie histopatologiczne fragmentów tkanki zmienionych chorobowo wykazuje mniejszą zawartość pigmentu w nabłonku barwnikowym i naczyniówce, mniejszą ilość naczyń krwionośnych niż w zdrowej siatkówce oraz zwłóknienia naczyniówki. U 25% psów dotkniętych CEA występuje postać ciężka objawiająca się krętością naczyń krwionośnych, krwawieniem wewnątrzgałkowym, brakiem części siatkówki lub tęczówki czy odwarstwieniem siatkówki. Heterogenność objawów fenotypowych wywieranych przez różne defekty i ich zmienność w zależności od wieku zwierzęcia wiążą się ze znacznymi trudnościami w diagnostyce klinicznej tej choroby (20).

Analiza sekwencji genów kandydujących wśród chorych psów wykazała, że u wszystkich obecna jest duża delecja w genie *NHEJ1* (non-homologous end joining factor 1 gene), zlokalizowanym w chromosomie 37. (lokalizacja chromosomowa: 37:25,633,562–25,719,307). Gen



Ryc. 3. Lokalizacja chromosomowa genu *NHEJ1* oraz schematyczne ujęcie mutacji c.588+462_588+8260del7799. Przerwane linie pomiędzy eksonami odwzorowują introny. Opracowanie własne na podstawie bazy Ensembl oraz Parker i wsp. 2007

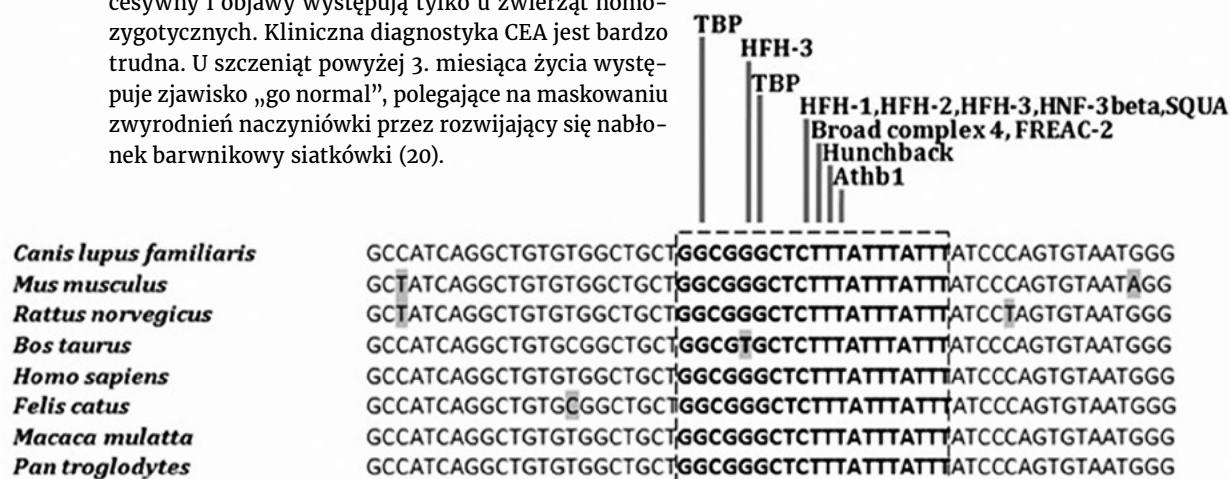
NHEJ1 składa się z 9 eksonów, obejmuje 85745 par zasad i koduje białko, pośredniczące w procesie rekombinacji niehomologicznej podczas uszkodzeń DNA. Białko *NHEJ1* składa się z 299 aminokwasów (masa cz. 33727 Da) i jest komponentem kompleksu ligazy DNA IV, wspólnie z białkami *XRCC4* i *LIG4*. Charakterystyczna dla CEA delecja w intronie 4 genu *NHEJ1* obejmuje 7,8 kbp (c.588+462_588+8260del7799) (ryc. 3). Pomimo że jest to region niekodujący, zawiera wysoko konserwatywne elementy, wiążące białka regulatorowe, ważne podczas rozwoju mezodermalnego płodu. Do tych czynników transkrypcyjnych należą *TBP*, *HFH-1-3*, *SQUA* i *ATHB1* (ryc. 4). Zachwianie regulacji transkrypcji poprzez delecję w tym regionie skutkuje wystąpieniem choroby. Wymienione białka regulatorowe są niezbędne w rozwoju zarodkowym dotkniętej chorobą części oka. Wśród ssaków zaobserwowano znaczną konserwatywność fragmentu intronu 4 genu *NHEJ1*, co potwierdza istotne znaczenie tego regionu w rozwoju oka (7, 20, 21).

CEA jest dziedziczona w sposób autosomalno-recesywny i objawy występują tylko u zwierząt homozygotycznych. Kliniczna diagnostyka CEA jest bardzo trudna. U szceniąt powyżej 3. miesiąca życia występuje zjawisko „go normal”, polegające na maskowaniu zwyrodnienia naczyniówki przez rozwijający się nabłonek barwnikowy siatkówki (20).

Podsumowanie

Uzyskiwanie zwierząt o określonych cechach fenotypowych stanowi nadrzędny cel hodowli i w najprostszej formie opiera się na selekcji osobników i kontrolowanym doborze reproduktorów. Określenie genotypu osobników przeznaczonych do rozmnażania jest zatem istotne z hodowlanego punktu widzenia. Wykonanie badań genetycznych we wczesnym okresie życia psa pozwala na diagnozowanie chorób jeszcze przed wystąpieniem objawów, a co za tym idzie wprowadzenie wczesnej profilaktyki lub podawanie leków opóźniających wystąpienie objawów.

Badanie DNA stanowi doskonałe uzupełnienie badań klinicznych, a w przypadku gdy diagnoza kliniczna jest utrudniona, ze względu na nieswoistość i heterogenność objawów choroby czy ich maskowanie (jak w przypadku CEA), stanowi jedyne skuteczne narzędzie diagnostyczne. Testy genetyczne umożliwiają ponadto identyfikację nosicieli, co ma ogromne



Ryc. 4. Porównanie fragmentu konserwatywnego regionu w intronie 4, ulegającego delecji u psów dotkniętych CEA, dla psa i 7 gatunków innych ssaków. Zaznaczono miejsca wiązania białek regulatorowych. Szarym obszarem zaznaczono miejsca zmienne. *Canis lupus familiaris* NC_006619.3:c25719241-25637214; *Mus musculus* NC_000067.6:c75125226-74967346; *Rattus norvegicus* NC_005108.4:c82327923-82230230; *Bos taurus* AC_000159.1:c107834965-107742904; *Homo sapiens* NG_007880.1:5001-90542; *Felis catus* NC_018730.2:c203629824-203547857; *Macaca mulatta* NC_027904.1:c101292307-101202915; *Pan troglodytes* NC_006470.4:c110081464-109994834. Opracowanie własne na podstawie Parker i wsp. 2007

znaczenie dla ograniczania rozprzestrzenienia się choroby w hodowli. W tabeli 1 przedstawiono możliwe genotypy i fenotypy potomstwa otrzymanego w wyniku kojarzenia osobników chorych i będących bezobjawowymi nosicielami opisywanych w niniejszej pracy chorób, dziedziczonych w sposób autosomalno-recesywny (22).

Gdy hodowca zdecyduje się na utrzymanie potencjalnego nosiciela w hodowli, skojarzenie takiego osobnika z osobnikiem zdrowym nie jest obciążone ryzykiem wystąpienia choroby w miocie. Jednakże połowa spośród potomstwa będzie nadal nosicielami zmutowanego allelu. Znajomość genotypów zwierząt hodowlanych pozwala na świadome i bezpieczne kojarzenie, a w efekcie zapobiega wystąpieniu choroby wśród potomstwa.

Niniejsza praca przedstawia jedynie niektóre z scharakteryzowanych do tej pory chorób narządu wzroku u psów. Dotyczą one różnych struktur w obrębie oka, mają niejednorodny charakter i przebieg. U wielu z nich nadal poszukuje się podłoża molekularnego. Identyfikacja mutacji powiązanych z inicjacją poszczególnych chorób umożliwi opracowanie testów genetycznych. Diagnostyka genetyczna może być z powodzeniem traktowana jako uzupełnienie bądź alternatywa dla diagnostyki klinicznej.

Projekt współfinansowany ze środków Unii Europejskiej w ramach Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego. Dotacje na innowacje – Inwestujemy w Waszą przyszłość.

Piśmiennictwo

- Farias F.H.G., Johnson G.S., Taylor J.F., Giuliano E., Katz M.L., Sanders D.N., Schnabel R.D., McKay S.D., Khan S., Gharahkhani P., O'Leary C.A., Pettitt L., Forman O.P., Boursnell M., McLaughlin B., Ahonen S., Lohi H., Hernandez-Merino E., Gould D.J., Sargan D.R., Mellersh C.: An *ADAMTS17* splice donor site mutation in dogs with primary lens luxation. *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.* 2010, **51**, 4716.
- Mellersh C.S., Boursnell M.E.G., Pettitt L., Ryder E.J., Holmes N.G., Grafham D., Forman O.P., Sampson J., Barnett K.C., Blanton S., Binns M.M., Vaudin M.: Canine *RPGRIP1* mutation establishes cone-rod dystrophy in miniature longhaired dachshunds as a homologue of human Leber congenital amaurosis. *Genomics*. 2006, **88**, 293–301.
- Walser-Reinhardt L., Hässig M., Spiess B.: Collie Eye Anomaly in Switzerland. *Arch. Tierheilk.* 2009, **151**, 597–603.
- Sargan D.R., Withers D., Pettitt L., Squire M., Gould D.J., Mellersh C.S.: Mapping the mutation causing lens luxation in several terrier breeds. *J. Hered.* 2007, **98**, 534–538.
- Gharahkhani P., O'Leary C.A., Duffy D.L., Kyaw-Tanner M.: Potential modifying loci associated with primary lens luxation, pedal hyperkeratosis, and ocular phenotypes in Miniature Bull Terriers. *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.* 2015, **56**, 8288.
- Gould D., Pettitt L., McLaughlin B., Holmes N., Forman O., Thomas A., Ahonen S., Lohi H., O'Leary C., Sargan D., Mellersh C.: *ADAMTS17* mutation associated with primary lens luxation is widespread among breeds. *Vet. Ophthalmol.* 2011, **14**, 378–384.
- Ensembl Database (release 91), <http://www.ensembl.org/index.html> (aktualizacja 12.2017).
- Hubmacher D., Schneider M., Berardinelli S.J., Takeuchi H., Willard B., Reinhardt D.P., Haltiwanger R.S., Apte S.S.: Unusual life cycle and impact on microfibril assembly of *ADAMTS17*, a secreted metalloprotease mutated in genetic eye disease. *Sci. Rep.* 2017, **7**, 41871.
- Oliver J.A.C., Forman O.P., Pettitt L., Mellersh C.S.: Two independent mutations in *ADAMTS17* are associated with primary open angle glaucoma in the Basset Hound and Basset Fauve de Bretagne Breeds of dog. *PLoS One*. 2015, **10**, e0140436.
- Hubmacher D., Apte S.S.: Genetic and functional linkage between *ADAMTS* superfamily proteins and fibrillin-1: a novel mechanism influencing microfibril assembly and function. *Cell. Mol. Life Sci.* 2011, **68**, 3137–48.

Tabela 1. Przewidywane genotypy otrzymane w wyniku kojarzenia poszczególnych genotypów w autosomalno-recesywnym trybie dziedziczenia. Opracowanie własne na podstawie Brown 2009

| Genotyp rodzica 1 | Genotyp rodzica 2 | | |
|-------------------|-------------------|---------------|----------------|
| | zdrowy | nosiciel | chory |
| zdrowy | 100% zdrowych | 50% zdrowych | 100% nosicieli |
| | | 50% nosicieli | |
| nosiciel | 50% zdrowych | 25% zdrowych | 50% nosicieli |
| | | 50% nosicieli | 50% chorych |
| | 50% nosicieli | 25% chorych | |
| | | 50% chorych | |
| chory | 100% nosicieli | 50% nosicieli | 100% chorych |
| | | 50% chorych | |

- Sakai L.Y., Keene D.R., Renard M., De Backer J.: FBN1: The disease-causing gene for Marfan syndrome and other genetic disorders. *Gene*. 2016, **591**, 279–291.
- Leszczyński P., Hedrich A., Szmida E., Szaśniak M.: ADAM and ADAMTS family proteins and their role in the colorectal cancer etiopathogenesis. *BMB Rep.* 2013, **46**, 139–150.
- Witoń M., Gleńska-Olender J., Gorczyca-Michta I., Mazurek K., Niebudek K., Woźniakowska-Kapłon B.: Metaloproteaza ADAMTS13 w patogenezie schorzeń zakrzepowo-zatorowych. *Folia Cardiol.* 2014, **9**, 153–156.
- Bryła P.: Wybrane choroby siatkówki u psów. *Życie Wet.* 2017, **82**, 186–188.
- Miyadera K., Kato K., Aguirre-Hernández J., Tokuriki T., Morimoto K., Busse C., Barnett K., Holmes N., Ogawa H., Sasaki N., Mellersh C.S., Sargan D.R.: Phenotypic variation and genotype-phenotype discordance in canine cone-rod dystrophy with an *RPGRIP1* mutation. *Mol. Vis.* 2009, **15**, 2287–305.
- Mowat F.M., Petersen-Jones S.M., Williamson H., Williams D.L., Luthert P.J., Ali R.R., Bainbridge J.W.: Topographical characterization of cone photoreceptors and the area centralis of the canine retina. *Mol. Vis.* 2007, **14**, 2518–2527.
- Pyka K.: Uwarunkowania fizjologiczne i techniczne wpływające na percepcję obrazu obserwowanego na ekranie monitora. *Rocz. Geomatyki* 2015, **3**, 131–137.
- Brown E.A., Thomas S.M., Murphy C.J., Bannasch D.L.: Genetic analysis of optic nerve head coloboma in the Nova Scotia Duck Tolling Retriever identifies discordance with the *NHEJ1* intronic deletion (collie eye anomaly mutation). *Vet. Ophthalmol.* 2018, **21**, 144–150.
- Bryła P.K.: Collie Eye Anomaly. *e-Polish J. Vet. Ophthalmol.* 2011, **1**, 1–6.
- Palanova A.: Collie eye anomaly: a review. *Vet. Med.* 2015, **60**, 345–350.
- Parker H.G., Kukekova A.V., Akey D.T., Goldstein O., Kirkness E.F., Baysac K.C., Mosher D.S., Aguirre G.D., Acland G.M., Ostrander E.A.: Breed relationships facilitate fine-mapping studies: a 7.8-kb deletion cosegregates with Collie eye anomaly across multiple dog breeds. *Genome Res.* 2007, **17**, 1562–1571.
- Brown T.A., Węgleński P., Dmochowska A.: *Genomy*. Wydawnictwo Naukowe PWN, 2009.

Mgr Klaudia Staszak, e-mail: k.staszak@cbdna.pl