

Beszámoló a pumi kutyafajta DM érintettségének 2018-as kutatásáról

Háttérinformációk:

A **D**egeneratív **M**yelopathia /Damon Averill 1973/ (DM) egy az emberi sclerosis multiplexre emlékeztető olyan genetikailag determinált, de részben ismeretlen hátterű, gyógyíthatatlan, a kutyák középkora után jelentkező, fokozódó gyorsasággal súlyosbodó többnyire a hátsó végtagok felől terjedő gerincvelői eredetű izomgyengeség, amely bénulásig fokozódik. Az egyre több kutyafajtánál (Német juhász, Boxer, P. Corgy, Hasky, Pointer, Beagle, Rottweiler, Berni pásztor, Kuvasz, Mini uszár...) leírt betegség általában 0,5-2,5 év alatt a beteg eb halálához vezet. <http://www.delawarevalleyacademyvm.org/pdfs/oct10/CanineDegenMyelopathy.pdf>

A **DM** elterjedését segíti, hogy többnyire 5-9 éves kor után, tehát a tenyészaktivitás végén – ez a pumi szukák esetében átlagosan 1,5 évtől 6-7 éves korig, kanok esetében 1-től 8 éves korig tart– jelentkezik. Mire egy tenyészállat tünetei felhívják az örökítés veszélyére a figyelmet, már utódainak többsége megszületett.

Tovább rejti terjedését, hogy sok esetben nem kerül diagnosztizálásra, mert egyéb gyakori ízületi betegségekhez (pl. ágyéki gerinc porckorongsérv, csípőízületi kopás, idegrendszeri érő vírusos fertőzés) hasonlóak a kezdeti tünetek.

Többnyire csak az elhalálozás után egy esetleges boncolás kapcsán lehet egyértelműsíteni a diagnózist.

A tenyésztők egyéni érdekével is ütközik, a tenyészfázis végén, illetve utáni kutyájuk betegségének közzététele.

Sok kutya a kritikus kor előtt elvész, balesetben v. más okból hamarabb elpusztul. Mindez erősíti a tenyésztőink abbéli illúzióját, hogy a „**DM**” a Pumit nem érinti..., mely nézetüket a „különben is, ki hallott már beteg pumiról?” típusú mondatokkal erősítgetik.

A DM nemi kromozómáktól függetlenül, ismert génullélekhez kötötten (autoszóm módon) öröklődik, ezért genetikai szűréssel felderíthető (2009: *superoxide dismutase 1*). Hazánkban szűrése a veszély felismerésének hiányában és részben anyagi okok miatt nem eléggé terjedt el.

A betegség Mendeli „rejtetten” **recesszív** módon örökíődik. Csak azok az ebek mutatnak tüneteket, akik mindkét kromozóma készletükben, azaz két példányban öröklik a betegítő géneket. Az ilyen, erre a génvariációra (allél-ra) **homozigóta** egyedek, mindkét szülője legalább hordozó. **Hordozó** az a tünetmentes, de örökítő eb, melynek genetikai állományában csak egy példányban azonosítható a mutálódott gén, erre tehát **heterozigóta**.

Az alábbiakban az egészséges, mindkét génjében ép, nem hordozó, „vad típusú” ebet jelöljük N_1N_2 -vel. A csak az egyik génjében sérült, tünetmentes (heterozigóta) hordozókat N_1A_2 -vel jelöljük. A mindkét génjében sérült, betegségre jelölt ebek jele pedig A_1A_2 . A zöld szín jelöli az apai alléleket, a rózsaszín az anyaiakat, a kék az utódokat.

A könnyebb érthetőség kedvéért az örökítés valószínűségének variációi az alábbi táblázatokban láthatók.

	N_1	A_2	
N_1	N_1N_1	N_1A_2	
N_2	N_2N_1	N_2A_2	
	ép	2	50%
	hordozó	2	50%
	beteg	0	0%

1. **mentes + hordozó**

	A_1	A_2	
N_1	N_1A_1	N_1A_2	
N_2	N_2A_1	N_2A_2	
	ép	0	0%
	hordozó	4	100%
	beteg	0	0%

2. **mentes + beteg szülők**

	N_1	A_2	
N_1	N_1N_1	N_1A_2	
A_2	A_2N_1	A_2A_2	
	ép	1	25%
	hordozó	2	50%
	beteg	1	25%

3. **hordozó szülők**

A két egészséges nem hordozó, mentes szülő utódai nyilván mindig egészségesek, mentesek lesznek.

1. tábla: A mentes-hordozó szülőpárosítás kölykei akár 50%-ban is hordozók lehetnek.

2. tábla: A mentes + beteg szülők kölykei mind hordozók lesznek.

	A_1	A_2	
N_1	N_1A_1	N_1A_2	
A_2	A_2A_1	A_2A_2	
	mentes	0	0%
	hordozó	2	50%
	beteg	2	50%

4. tábla: **hordozó+beteg**

	A_1	A_2	
A_1	A_1A_1	A_1A_2	
A_2	A_2A_1	A_2A_2	
	mentes	0	0%
	hordozó	0	0%
	beteg	4	100%

5. tábla: **beteg+beteg**

3. tábla: Azon kölykök, akiknek mindkét szülője hordozó, csak 25%- lesz mentes ellenben 25%-a betegségre jelölt és 50%-a hordozó lehet.

4. tábla: a hordozó/beteg szülőpárosítás utódainak 50%-a hordozó és 50%-a betegségre jelölt lehet.

5. tábla: A két, homozigóta hordozó, tehát betegségre jelölt szülő utódai pedig 100%-ban szintén betegségre jelöltek lesznek.

Vizsgálódásunk célja:

A tenyésztő társak felvilágosítása a valós helyzetről, illetve a követendő tenyésztési stratégia megvitatásának előkészítése.

A felderített érintett kutyák családja elemzésével lehetőséget teremtünk a veszélyeztetettebb vérvonalak felkutatására, a fokozottan szűrendő utódok kijelölésére. Sajnos az utóbbi lehetőséget az érintettek részéről felmerülő anonimitási igény és a jelenlegi adatkezelési szabályozások ellentmondásossága akadályozza.

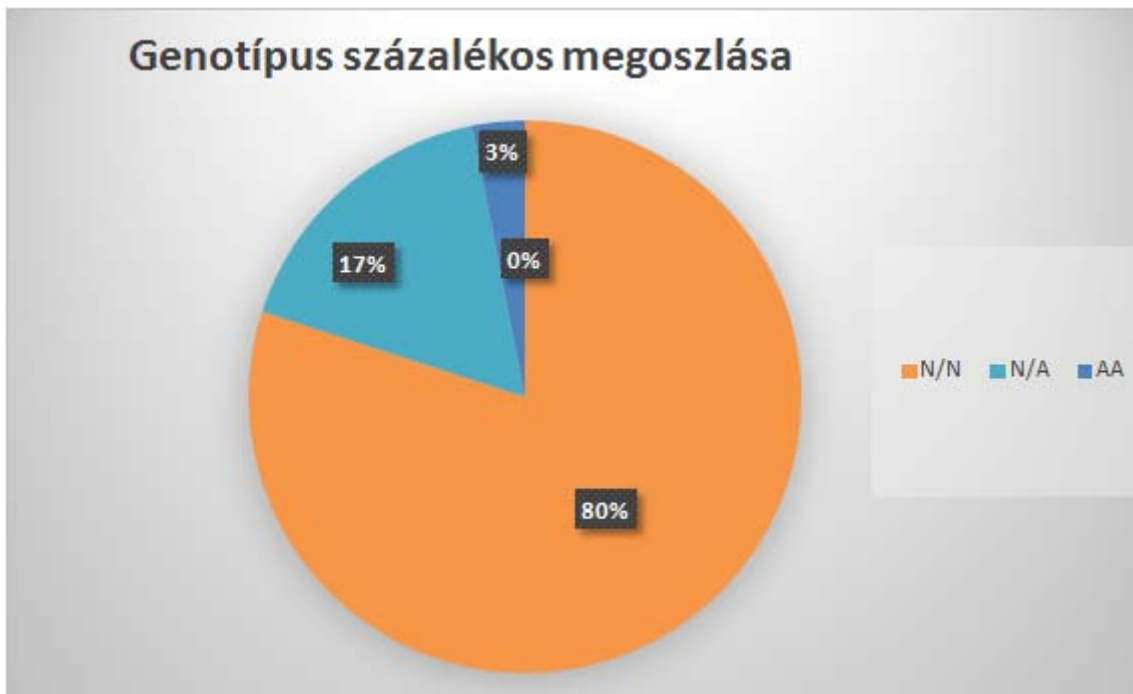
Módszerünk:

A kiállítási aktivitást mutató (ők a későbbi tenyészeseleges ebek) ill. a tenyésztésbe vont ebektől véletlenszerűen szájnyalkahártya DNS mintákat gyűjtöttünk, majd a DNS kutatásra elnyert pályázati pénz adta anyagi keretnek megfelelő számú egyednél elvégeztettük a „DM gén” szűrését. Az eredményeket arányítottuk korosztály illetve a tenyészállomány nyilvántartott létszámához. Az így nyert adatok tették lehetővé a teljes állomány érintettségére vonatkozó becslés készítését.

Az elvégzett vizsgálatok:

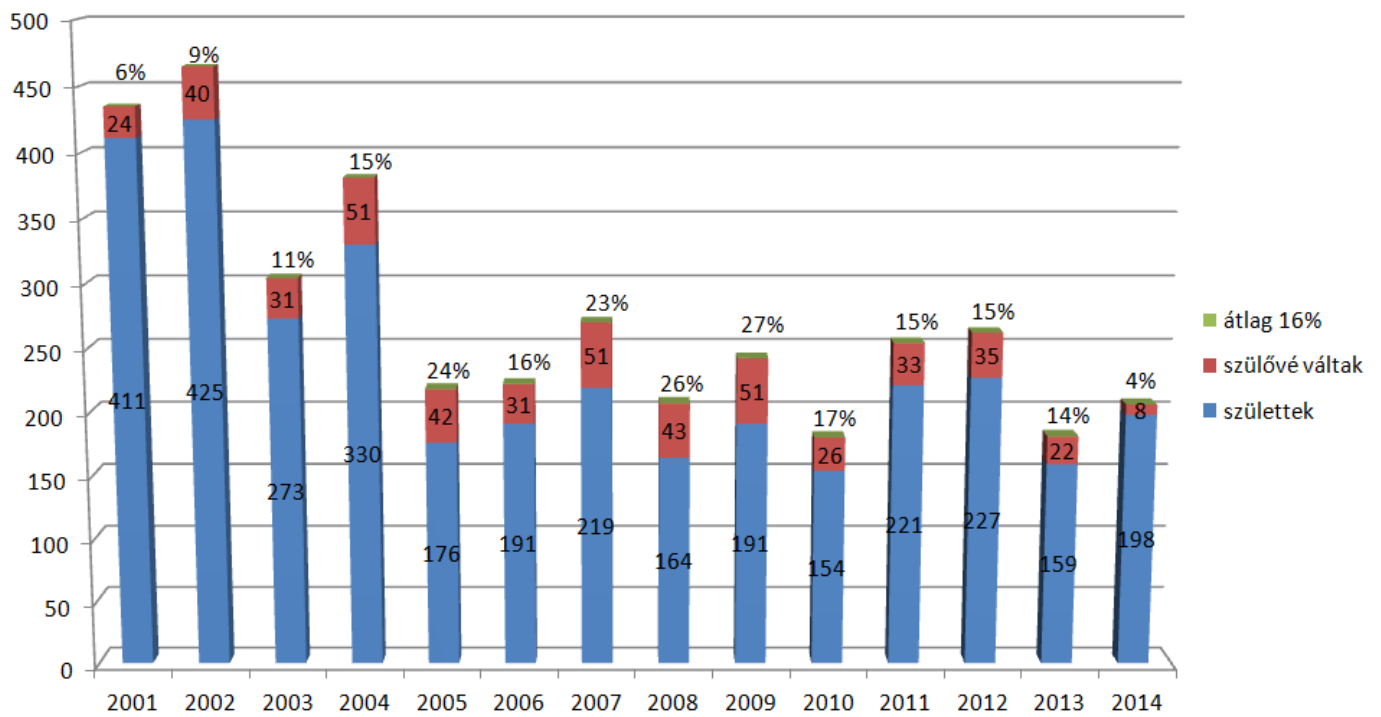
A DNS kutatásra elnyert pályázati pénz terhére 56 minta szűrését sikerült elvégeztetnünk. Kiegészítve ezt a korábban már elkészült, szintén ottani önkéntes szűrések eredményével a vizsgálatot végző **SeqOmics Biotechnológia Kft.** projekt vezető orvosa **dr. Kovács Gábor** az alábbi beszámolót készítette.

SeqOmics Biotechnológia Kft. felé a Magyar Pumi Klub tagoktól eddig összesen 65 esetben érkezett kérés Degeneratív myelopátia genetikai szűrés iránt. Az eredményeket összevetve 52 esetben a vad típusnak megfelelő genotípust (N/N), 11 esetben heterozigóta genotípust (N/A) valamint 2 esetben homozigóta mutáns (A/A) genotípust kaptunk. Az adatok alapján elmondható, hogy a pumi fajtában az autoszóm recesszív módon öröklődő (azaz A/A formában tünetet okozó) Degeneratív mielopátia a hazai állomány csak 20%-t érinti, de ebből 17 % hordoz és csupán 3% az, akinél a betegség megjelenhet.



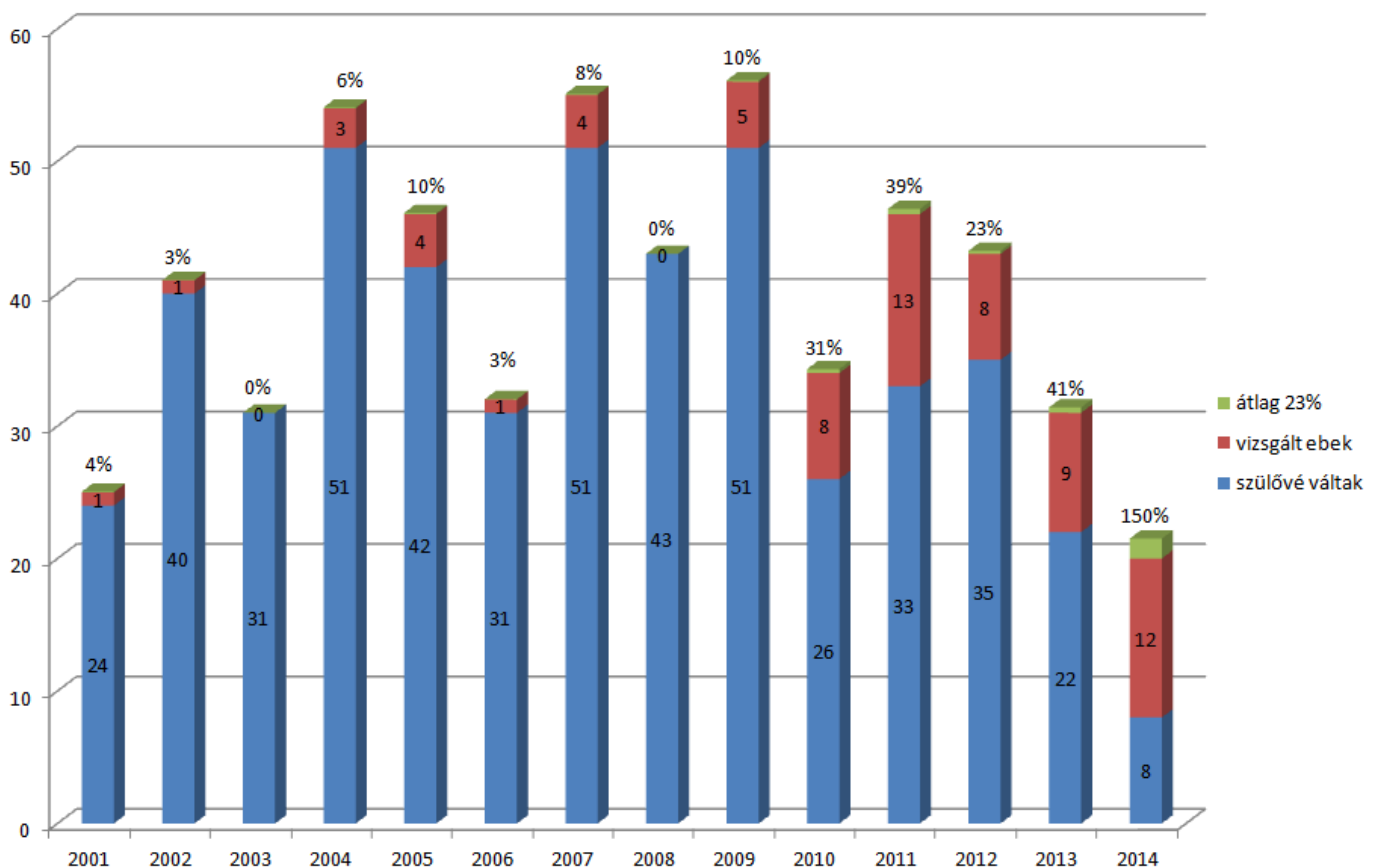
Az előbbieken túl két máshol szűrt hordozó adataival 67-re bővült a vizsgált pumik köre. Adat ismétlődés miatt 2 negatív eredmény kiesett, ezért maradt 65 vizsgálati alany.

A két egymással nem rokon betegségre „jelölt” pumi nem szűrt szülei logikusan szintén érintettek, (legalább hordozók, de akár mindkét szülő részéről „betegségre jelöltek” is lehetnek) ezáltal további négy kutya került látótérbe. A véletlen mintaválasztás elvét némileg sértve, a fenti kiegészítésekkel már 69 kutya DM érintettségét adataival számolhattam.



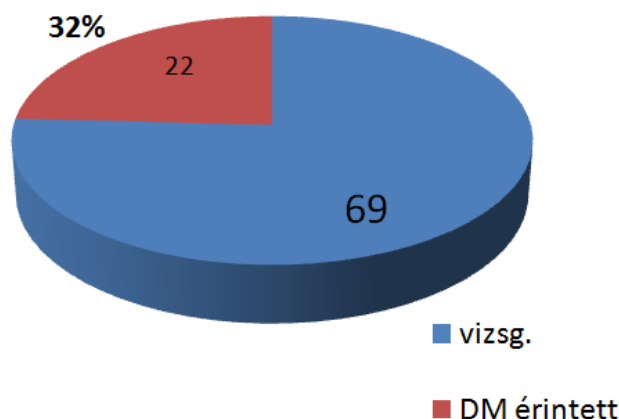
Ezen a grafikonon látható a vizsgált években regisztrált kölykök száma (kék alapon) valamint a későbbi alombejelentések alapján a tenyésztésbe vont ebek száma (narancsos alapon) és százalékos arányuk (zöld alapon).

Az alombejelentések 2017-es lezárás miatt nyilván a 2014-es állományból még várható további ebek „tenyész-aktíválása”. A teljes időszak regisztrált kölykeiből a tenyésztésbe vont ebek aránya átlag 16 %. A mintákat főként a kiállításokon megjelent állományból és felmenőiktől vettük. A tapasztalatok alapján a későbbi tenyészállomány főként közülük szokott kikerülni, ezért informatívabb a tenyészállomány és a vizsgált állomány arányának értékelése.



Látható a tenyésztésbe vont ebek száma kék alapon, a vizsgálatban szereplők száma narancs alapon és százalékos arányuk zöld alapon. A teljes időszak tenyésztésbe vont ebeinek átlag 23%-áról (4,35-öd rész) sikerült szűrési információhoz jutnunk. A 2014-es évjárat kutyaainak tenyésztésbe vonása még folyamatosan bővülőben, ez magyarázza az irreálisan magas 150%-os vizsgáltságot.

A DM okozó allélokat egy vagy két példányban hordozó ebek és a látótérbe került mentes egyedek arányát az alábbi kördiagram ábrázolja.



A kapott borúlátóbb 32% kissé negatívan súlyozott átlag. Vélhetően a teljes állomány DM érintettsége ennél kedvezőbb, talán 26% körüli lehet.

Összegzés:

A látótérbe került 17+3+2 hordozó (10k+12sz) 30 szülőtől származik, akiknek fele valószínűleg hordozó. A felderített hordozó pumiktól 215 utód (113kan és 102 szuka) születéséről tudunk, akiknek átlagosan a fele (107 eb) hordozó lehet.

A két betegsége jelölt (A/A) pumi kanból egy 2013-as születésű külföldre kerülés miatt elérhetetlen. A másik 2014-ben született és jelenleg tünetmentes. Tőlük hazánkban törzskönyvezett utódról nincs tudomásunk. A külföldre került eb 5 (4k+1sz) testvére sem lett tenyésztésbe vonva. A 2014-es születésű kutyának 4k+1sz alomtestvére van és anyjától további 17 kölyök létéről tudunk.

A **Hardy - Weinberg törvény** kimondja, hogy egy **ideális** populációban az egymást követő nemzedékek során állandó a géneváltozatok előfordulási aránya. **Ideálisnak** az a populáció tekinthető, amely megfelel a következő elvárásoknak:

- a/ legyen az egyedszám végtelen nagy, (a genetikai diverzitás megőrződése miatt)
- b/ az egyedek ivarosán szaporodjanak és az ivarok aránya legyen mindenkor 1 : 1, (véletlen sodródás sincs)
- c/ nincs kiválogatódás (az egyes egyedek túlélési és szaporodási esélye azonos) és nincs mutáció.

A felsorolt kritériumok **nem érvényesek a pumik egyik populációjára sem**. A 1600-2000 fős hazai állomány alig 15%-a vesz részt a reprodukcióban. A manapság születő kölykök elődgenerációját kevesebb, mint 100 kan, és kevesebb, mint 80 szuka (és ők sem azonos arányú utódlással), képviselik. Tétlenség esetén, az állomány nagyon könnyen elszorítható egy a DM halmozott megjelenését eredményező „véletlenszerű” genetikai sodródást.

A relatíve alacsony mintaszám miatt a bemutatott értékek csak iránymutató becslésként értékelendők. Az alacsony mintaszámon túl, a megkezdett családfa analízisekből kiderülő „több vérvonalas” érintettség miatt is, szükség lenne további kutatások, szűrések végzésére. Addig is tájékoztatjuk a tenyésztőket a még lappangó „DM” veszélyeire. A szűréssel igazoltan mentesnek bizonyult kutyák listájának közzétételével segítjük munkájukat. Természetesen azok a kölykök is mentesnek tekintendők, amelyek mindkét felmenője szűréssel már mentesnek bizonyult. Keressük az anyagi bázisát egy generációs szűrés kivitelezéséhez. A kb. 8 éven keresztül végrehajtott az évente jó esetben mondjuk 25 tenyészszemléltetett eb szűrésével (ez a létszám tovább csökkenthető a szűrt mentes felmenőkkel rendelkezők számával), és irányított szelekciójával, a hordozók egymás közti párosításának kerülésével, elvileg DM mentessé lehetne tenni az állományt.

A leírtak alapján javaslom az alábbiak megvitatását, és a **követendő tenyésztési stratégia kidolgozását**.

A betegsége jelölt, homozigóta állatok minden esetben legyenek a tenyésztésből kizárandók és az újonnan „kívülről”(ismeretlen ősű, vagy honosítás kapcsán) bevonásra kerülő egyedeknél a DM mentesség is legyen alapkövetelmény.

Mivel az állományi érintettség **20%-nál is magasabb** lehet, tudomásul vehetjük, hogy lényegében a teljes állomány (minden negyedik-ötödik tenyészseb) érintettnek tekintendő. A hordozók egymás közötti párosításának tilalmával, szigorú utódszűréssel, kontraszelekcióval (az ezután születő almokból csak a mentesek tenyésztésbe engedésével) néhány generáció, kb. 8 év alatt, fokozatosan a mentességig visszaszorítható lenne a DM alléje, jelentősebb génevésztes nélkül.