

Nasljedne uzgojne bolesti u velikih pasmina pasa: degenerativna mijelopatija i polineuropatija



Hereditary breeding diseases in large breed dogs: degenerative myelopathy and polyneuropathy

Menčik, S.* , M. Balen, A. Ekert Kabalin, M. Ostović, V. Sušić, H. Capak, L. Medven Zagradišnik, M. Maurić Maljković, I. Vlahek

Sažetak

56

Nasljedne bolesti u uzgoju velikih pasmina pasa sve su češća pojava zbog smanjene genske varijabilnosti unutar pojedinih pasmina. Tijekom stoljetnog razdoblja nastanka različitih pasmina, uzgoj u srodstvu, prisutnost mutacija te povećana učestalost potencijalno štetnih varijanti gena (alela) utjecali su na obilježja zdravlja i otpornosti, osobito kod velikih pasmina pasa. Testiranje jedinki primjenom najsuvremenijih molekularno-genetičkih metoda ključno je za razumijevanje genotipa jedinke, podrijetla bolesti i optimalnih metoda uzgoja, posebno prilagođenog liječenja, pogotovo pri pojavi neurodegenerativnih bolesti velikih pasmina pasa, poput degenerativne mijelopatije i polineuropatije. Raznolikost alela u pasmina pasa upućuje na potrebe daljnjih istraživanja, posebno uloge pojedinih dominantnih ili recisivnih alela, dok se komparativnim genetičkim istraživanjima nastoje proširiti spoznaje o utjecaju mutacija na gensku varijabilnost na pojedinim lokusima od interesa, a sve radi očuvanja pasmine, s naglaskom na unapređenje zdravlja i dobrobiti pasa.

Ključne riječi: pas, nasljedne bolesti, degenerativna mijelopatija, polineuropatija

Abstract

Hereditary diseases are becoming increasingly common in large breed dog breeding due to the reduced genetic variability within individual breeds. Over centuries, inbreeding, the presence of mutations, and the increased frequency of potentially harmful gene variants (alleles) have affected health and resistance traits, particularly in large dog breeds. Testing individuals with the most advanced molecular genetic methods is essential for

*Dr. sc. Sven MENČIK, dr. med. vet., izvanredni profesor, dr. sc. Anamaria EKERT KABALIN, dr. med. vet., redovita profesorica u trajnom izboru, dr. sc. Maja MAURIĆ MALJKOVIĆ, dr. med. vet., izvanredna profesorica, dr. sc. Ivan VLAHEK, dr. med. vet., docent, Zavod za uzgoj životinja i stočarsku proizvodnju, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; dr. sc. Mario OSTOVIĆ, dr. med. vet., redoviti profesor, Zavod za higijenu, ponašanje i dobrobit životinja, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska; dr. sc. Velimir SUŠIĆ, dr. med. vet., professor emeritus Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska; dr. sc. Hrvoje CAPAK, dr. med. vet., izvanredni profesor, Zavod za rendgenologiju, ultrazvučnu dijagnostiku i fizikalnu terapiju, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; dr. sc. Lidija MEDVEN ZAGRADIŠNIK, dr. med. vet., docentica, Zavod za veterinarsku patologiju, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; Mihovila BALEN, dr. med. vet., Veterinarska ambulanta Remetinec. *Dopisni autor: smencik@vef.unizg.hr*

understanding the genotype, the origin of the disease, and the most effective breeding strategies, including tailored treatment, especially in cases of neurodegenerative diseases in large breed dogs, such as degenerative myelopathy and polyneuropathy. The diversity of alleles in dog breeds highlights the need for further research, particularly into the role of individual dominant or recessive alleles. Comparative genetic studies aim to expand knowledge about the impact of existing mutations on genetic variability at specific loci of interest, all with the goal of preserving the breed and improving the health and welfare of dogs.

Key words: dog, hereditary diseases, degenerative myelopathy, polyneuropathy

Uvod

Tijekom razdoblja evolucije, pripitomljivanja i udomaćivanja pasa selekcija je rezultirala odabirom jedinki s poželjnim vanjskim obilježjima, općim značajkama i nasljednom osnovom (Farrell i sur., 2015.). Prema Subramanian i Kumar (2024.), smanjena genska varijabilnost u pasa povećala je rizik od pojave nepoželjnih nasljednih obilježja, posebno onih povezanih sa zdravljem i otpornošću na bolesti. Brojne su nasljedne bolesti posljedica dugotrajne i intenzivne selekcije unutar pojedinih pasmina. Takva je selekcija dovela do smanjene genske varijabilnosti i povećanog udjela homozigotnosti, što je povezano s češćim parenjima u srodstvu i većim rizikom od pojave nepoželjnih alela.

Mellersh (2014.) navodi da su nasljedne bolesti pasa najčešće povezane s genetskom osnovom određenih pasmina i/ili bliskih srodnih pasmina zbog njihova zajedničkoga genetskog nasljeđa. Međutim, znatan udio križanja čistih pasmina tijekom stoljeća doveo je do visoke učestalosti nepoželjnih alela, što je uzrokovalo specifične mutacije na genima svojstvenima pasmini. Uski uzgoj u srodstvu i smanjena efektivna veličina populacije dovode do povećanja rodbinskog koeficijenta, što smanjuje gensku varijabilnost i povećava učestalost nepoželjnih alela u populaciji. Međutim, analiza rodovničkih podataka omogućuje kontrolu razine srodstva pri planiranju parenja, čime se smanjuje rizik od štetnih učinaka uzgoja u srodstvu uz očuvanje poželjnih fenotipskih karakteristika pasmine (Axelsson i sur., 2021.).

Testiranje, odnosno genska karakterizacija jedinke i identifikacija genskih varijacija, ključni su za razumijevanje genetskog podrijetla bolesti, metoda uzgoja zbog očuvanja zdravlja ili potrebe za individualnim pristupom u liječenju specifičnih bolesti u određenih pasmina pasa (Freedman i sur., 2014.). Istraživanje Contalbrigo i suradnika (2024.) pokazalo je da genetička testiranja usmjerena na skeniranje genoma imaju važnu ulogu i u kontekstu očuvanju njihova zdravlja, poboljšanju kvalitete života i produljenju životnog vijeka, što dodatno naglašava važnost genskih analiza ne samo u dijagnostici bolesti nego i u očuvanju dobrobiti životinja.

Današnje metode molekularno-genetičkih analiza, kao što je skeniranje genoma, omogućuju pretragu, usporedbu i identifikaciju sekvencija ili gena odgovornih za pojedina nasljedna obilježja važna u očuvanju zdravlja i dobrobiti pasa. Zahvaljujući napretku molekularne genetike, skeniranjem pojedinih regija kromosoma mogu se utvrditi polimorfizmi pojedinačnog nukleotida, tzv. SNP-ovi (engl. *single nucleotide polymorphism*, SNP), te njihovu učestalost možemo analizirati i protumačiti u kontekstu povezanosti s nasljednom osnovom za moguće specifične genetske bolesti (Shan i sur., 2021.). Umnažanje određenih odsječaka gena pomoću specifičnih početnica izrađenih na temelju nukleotida adenina, timina, citozina i gvanina te njihovo kasnije umnažanje u produkte bilo je jedna od prvih metoda za detaljnu karakterizaciju jedinke. Zapisi sljedova nukleotida od interesa omogućili su nove spoznaje o različitim varijantama gena (genotipovima), odnosno genskim zapisima koji reguliraju ekspresiju gena na razini fenotipa (Cooper i Hausman, 2009.).

Pojedine genomske regije usko su povezane s regulacijskim mehanizmima koji su uključeni u opsežnu ekspresiju gena i njihove biološke mehanizme, posebno u metaboličke aktivnosti primarno usmjerene k sintezi bjelančevina za specifična fenotipska svojstva pasmine. Dok su se ranija istraživanja fokusirala na pojedinačne kandidatne gene, danas se sve više primjenjuju cjelogenomska istraživanja povezanosti (engl. *Genome Wide Association Studies*, GWAS). Razvojem molekularno-genetičkih analiza i unapređenjem metoda danas su najzastupljenije cjelogenomska istraživanja povezanosti koja omogućuju identifikaciju genskih varijanti povezanih s bolestima na razini cijeloga genoma te su pružila spoznaje o nasljednim bolestima i njihovoj povezanosti s dobrobiti pasa i drugim fenotipskim obilježjima od interesa u velikih pasmina pasa (Bhowmik i sur., 2024.).

Baker i suradnici (2019.) izvješćuju da su najsvremenije metode cjelogenomskog istraživanja povezanosti omogućila prikaz čitavoga genoma i prisutnih SNP-ova za mnogobrojna istraživana obilježja vezana uz uzgojne bolesti pasa, te su na osnovi GWAS metode i prikaza podataka na Manhattan dijagramu, ostvarili uvid u učestalost SNP-ova, gdje

su svakom pri čemu su vrhovi dijagrama označeni prisutni polimorfizmi na skeniranom kromosomu ukazuju na genomske regije potencijalno povezane s istraživanim obilježje (slika 1). Upravo je široka primjena pojedinačnih SNP-ova pridonijela razvoju novih tehnika koje imaju sve veću primjenu u analizi genoma, posebno s obzirom na analizu podataka i metoda izračuna o mogućoj vjerojatnosti i povezanosti učestalosti alela za nasljedne bolesti unutar pojedinih populacija pasmina pasa.

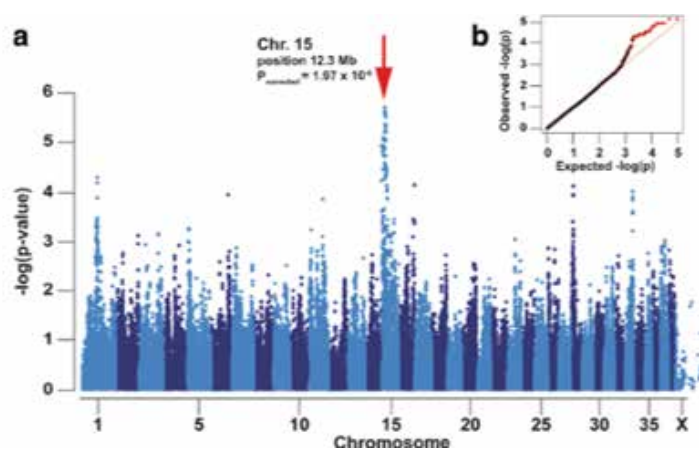
U ovom preglednom radu opisane su dvije neurodegenerativne bolesti u velikih pasmina pasa: degenerativna mijelopatija i polineuropatija. Poseban je naglasak stavljen na genetsku predispoziciju bolesti, način nasljeđivanja, opće kliničke znakove bolesti, metode molekularno-genetičkih testiranja te identifikaciju poželjnih i nepoželjnih alelnih varijanti pojedinih gena. Prikazana je važnost alelnih varijanti određenih gena za daljnji uzgoj, s ciljem očuvanja pojedinih pasmina pasa, osobito unapređenja njihova zdravlja.

Degenerativna mijelopatija

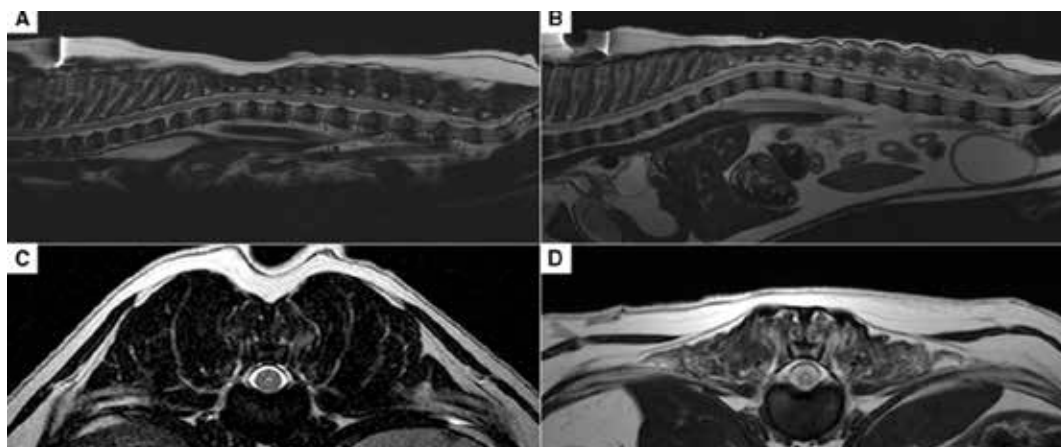
Degenerativna mijelopatija jedna je od najčešće opisivanih neurodegenerativnih bolesti u velikih pasmina pasa, koja uzrokuje postupno propadanje strukture kralježnične moždine. Radi se o progresivnom neurodegenerativnom procesu u kojemu dolazi do primarne aksonske degeneracije uz sekundarnu demijelinizaciju živčanih vlakana u bijeloj tvari kralježnične moždine. Bolest je prisutna u mnogim pasminama pasa, uz različitu učestalost nepoželjnih alela. Oboljevaju psi svih dobnih skupina, no znakovi

se uglavnom pojavljuju u pasa starijih od pet godina (Coates i sur., 2009.; Zeng i sur., 2014.). Jones (2022.) navodi da je bolest najčešća u dobi između četvrte i 14. godine. Bolest je po prvi put opisana sredinom sedamdesetih godina prošlog stoljeća u pasmine njemački ovčar na temelju prisutnih fenotipskih znakova, kliničke pretrage i razudbenog nalaza (Averill, 1973.; Mayberry i Carithers, 1975.; Braund i Vandeveld, 1978.). Prvi simptomi bolesti sporo se razvijaju. Postupno dolazi do slabljenja stražnjih ekstremiteta, psi često povlače prste po tlu i gube na mišićnoj masi. U početnoj fazi bolesti prisutnost spinalnih refleksa upućuje na gubitak funkcije gornjih motoričkih neurona. Prilikom kliničkog pregleda moguće je rani oblik degenerativne mijelopatije u pasa zamijeniti s upalom zglobova koja uzrokuje bol, ukočenost i smanjenu pokretljivost ili s drugim bolestima kostiju i zglobova. Najvažnija razlika u kliničkoj slici jest ta što degenerativna mijelopatija ne uzrokuje bol u životinje (Coates i Wininger, 2010.).

Prvi simptomi očituju se slabošću stražnjih ekstremiteta i ataksijom (teturanjem) te napreduju do potpune paralize. Slabost se može proširiti na prednje ekstremiteta i zahvatiti donje motoričke neurone sa znakovima blage tetraplegije, a kasnije i potpune oduzetosti ekstremiteta. S napredovanjem bolesti simptomi postaju vidljiviji te dolazi do gubitka koordinacije, čestog posrtanja i padanja. Kako je i opisano, u kasnijim fazama bolesti simptomi su mnogo teži pa se tako psi ne mogu kretati na stražnjim ekstremitetima, što rezultira potpunom nepokretnošću, razvija se i inkontinencija. Psi nakon pojave simptoma mogu poživjeti i do tri godine, ali je progresija bolesti



Slika 1. a) Prikaz rezultata skeniranja cijeloga genoma za polineuropatiju u pasmine pasa leonberger prikazan dijagramom Manhattan plot. Na 15. kromosomu zabilježena je visoka učestalost SNP-ova očitana prema visini dobivenog signala. b) Prikaz Q-Q plotu za procjenjuju kvalitetu studije uspoređujući opažene sa očekivanim učestalostima SNP-ova pod nultom hipotezom, utvrđena su odstupanja označena crvenom linijom na Q-Q plotu. Crvena linija izvan očekivane linije učestalosti upućuje na znatno odstupanje SNP-ova u odnosu na očekivanu učestalost. Linija je referentna točka za procjenu kvalitete cjelogenomskog istraživanja povezanosti i identifikaciju SNP-ova. (Izvor: Becker i sur., 2017.).



Slika 2. Prikaz magnetske rezonancije torakolumbalnog dijela kralježnice pri početnom pregledu psa oboljelog od degenerativne mijelopatije (oznaka A) i uznapredovale bolesti nakon razudbe životinje (oznaka B). Transverzalni prikaz kralježnične moždine u području 12. i 13. intervertebralnog diska pri početnom pregledu (slika C) i razudbi (slika D). Uočeno je smanjenje površine poprečnog presjeka kralježnične moždine i proširenje subarahnoidnog prostora u sagitalnoj i transverzalnoj ravnini prilikom razudbe. Trokutasti izgled presjeka kralježnične moždine bio je u skladu sa znakovima atrofije. Također je uočena izražena mišićna atrofija, torakolumbalna kifoza i statičko difuzno isušivanje intervertebralnog diska. (Izvor: Chan i sur., 2026.).

neizbježna. Stanje se sve više pogoršava uzrokujući atrofiju mišića i u kasnoj fazi bolesti psi mogu razviti poteškoće pri uzimanju hrane (Bouché i sur., 2023.).

Bolest je česta i zabilježena je u više od dvadeset pasmina pasa (Weir i sur., 2023.) uz visoku učestalost nepoželjnog alela u određenih kategorija pasa. Sve pasmine pasa mogu oboljeti, iako veću sklonost pokazuju velike pasmine pasa, i to u dobi od šeste do 14. godine. Pasmine osobito podložne razvoju bolesti jesu njemački ovčar, njemački bokser, rodezijski gonič, oštrodlaki foksterijer, američki eskimski pas, američki vodeni španijel, australski ovčar, bernski planinski pas, pas Sv. Huberta, izraelski ovčar, kavalirski španijel King Charles te pojedine pasmine iz skupine retrievera (Mataragka i sur., 2021.).

Kako ističu Neeves i Granger (2015.), psi s homozigotnim genotipom AA imaju veću predispoziciju za razvoj degenerativne mijelopatije jer su mogući nositelji mutiranog alela A, dok su heterozigoti izloženi manjem riziku od razvoja bolesti.

Čimbenici okoliša, poput loše i neodgovarajuće prehrane, kemijskih i toksičnih čimbenika, izloženosti klimatskim prilikama, loših uvjeta smještaja i uzgoja, pridonose razvoju degenerativne mijelopatije (Coates i Wininger, 2010.). Preporučuje se da se psi u uzgojima genetički testiraju na moguće mutacije na odsječku gena *SOD1*, kako bi se izbjeglo prenošenje mutiranih alela na iduće generacije potomaka (Weir i sur., 2023.), odnosno povećan udio heterozigota (AG), mogućih prijenosnika nepoželjne varijante alela A u populaciji. Sumnja na ovu bolest postavlja se na temelju pasminske predispozicije, anamneze, kliničkog pregleda i dijagnostičkih testova. Rendgenskim

snimanjem i drugim metodama slikovne dijagnostike (slika 2) mogu se isključiti druge bolesti, kao što su displazija kukova i kronični artritis, koji je najčešće i prisutan u početnoj fazi degenerativne mijelopatije. Ostali testovi uključuju analizu cerebrospinalne tekućine, biopsiju tkiva i neuromuskularne testove. Budući da simptomi mnogih kompresijskih bolesti kralježnične moždine mogu sličiti početnim znakovima degenerativne miopatije, poput degeneracije motornih neurona, konačna dijagnoza postavlja se samo postmortalno, histopatološkom potvrdom degeneracije aksona i mijelina, vakuolizacije bijele tvari te izražene astroglioze, osobito u dorzalnim i lateralnim funikulima kralježnične moždine, uz odsutnost znatnije upalne reakcije.

Degenerativna miopatija je neizlječiva. Međutim, odgovarajućim postupcima, kao što su primjerena hranidba, fizikalna terapija i dnevne fizičke aktivnosti, može se usporiti napredovanje bolesti i poboljšati kvaliteta života životinje (Bouché i sur., 2023.). Genetičko testiranje jedinki na prisutnost mutiranih alela u istraživanim pasminama provodi se radi identifikacije životinja s nepoželjnim varijantama alela, odnosno mogućih prijenosnika tzv. heterozigota, a sve s ciljem smanjenja učestalosti nepoželjnih genotipova u populaciji pojedinih pasmina pasa. Za testiranje se može uzeti obrisak sluznice usne šupljine ili uzorak krvi, tkiva ili ejakulata. Istraživanja koja su proveli Coates i suradnici (2007.), Broeckx i suradnici (2013.) te Zeng i suradnici (2014.) pokazala su da je mutacija na genu *SOD1* moguća kod većeg broja pasmina, ali bez kliničkih znakova bolesti, te s većom ili manjom učestalošću nepoželjnih alela.

Uzimajući u obzir rezultate prethodnih istraživanja i komparativnih istraživanja koja su uključila različite populacije pasmina, Ghilardi i suradnici (2024.) izvješćuju o porastu primjene genetičkih testova, upućujući na znatan napredak u upravljanju zdravljem pasa na genetskoj osnovi. To je posebno važno za organizaciju i provedbu uzgojnih programa unutar pojedinih pasmina pasa propisanih od kinoloških organizacija. S obzirom na to da se simptomi bolesti pojavljuju kasnije u životu, kada životinje dosegnu spolnu zrelost, psi oboljeli od degenerativne mijelopatije, koji nisu genetički testirani, mogu prenijeti mutirani alel na potomstvo. Stoga je nužno utvrditi prijenosnike bolesti prije spolne zrelosti kako bi se spriječilo nepoželjno parenje.

Također, potrebno je provesti daljnja istraživanja ove bolesti, osobito u slučajevima kasnijih znakova bolesti, kada se preporučuje uključiti i analizu mikroribonukleinske kiseline kao ključnog posttranskripcijskog regulatora genske ekspresije i obećavajućeg biomarkera za dijagnostiku i liječenje bolesti vezanih za genetsku osnovu (Yüksel i sur., 2026.).

Polineuropatija

Polineuropatija označuje skupinu bolesti koje zahvaćaju veći broj perifernih živaca istodobno. Ovaj poremećaj obilježava oštećenje živčanih vlakana koja se protežu izvan središnjega živčanog sustava (mozga i kralježnične moždine). U većini slučajeva radi se o bolesti iz skupine nasljedne etiologije, koje se uglavnom pojavljuju u kasnijoj životnoj dobi jedinke. Prvi klinički simptomi bolesti u velikih pasmina pojavljuju se u dobi od prve do devete godine. Međutim, u velikih pasmina pasa bolest se može pojaviti i znatno ranije, u nekih pasmina i u dobi od šest mjeseci (Spielman, 2015.). U nasljedne polineuropatije pripadaju spinalna mišićna atrofija, demijelinizacija i bolesti vezane uz poremećaj lizosomskog skladištenja. Klinički znakovi kod nasljednih polineuropatija razvijaju se sporo, ali progresivno. U pravilu su ti simptomi opća slabost, mišićni tremor, ataksija, mišićna atrofija, depresija, tremor glave i sljepoća. Polineuropatija se dijagnosticira na temelju kompletne krvne slike, titra antinuklearnih antitijela, rendgenske snimke, elektromiografije, biopsije mišića i živaca te genetičkih testiranja (Shelton i sur., 2025.). Najčešće pasmine pasa koje obolijevaju od polineuropatije jesu leonberger, aljaški malamut, zlatni retriever, rotvajler, engleski hrt, njemačka doga i tibetanski mastif. U pojedinim pasminama identificirane su specifične genske mutacije povezane s bolešću (Spielman, 2015.).

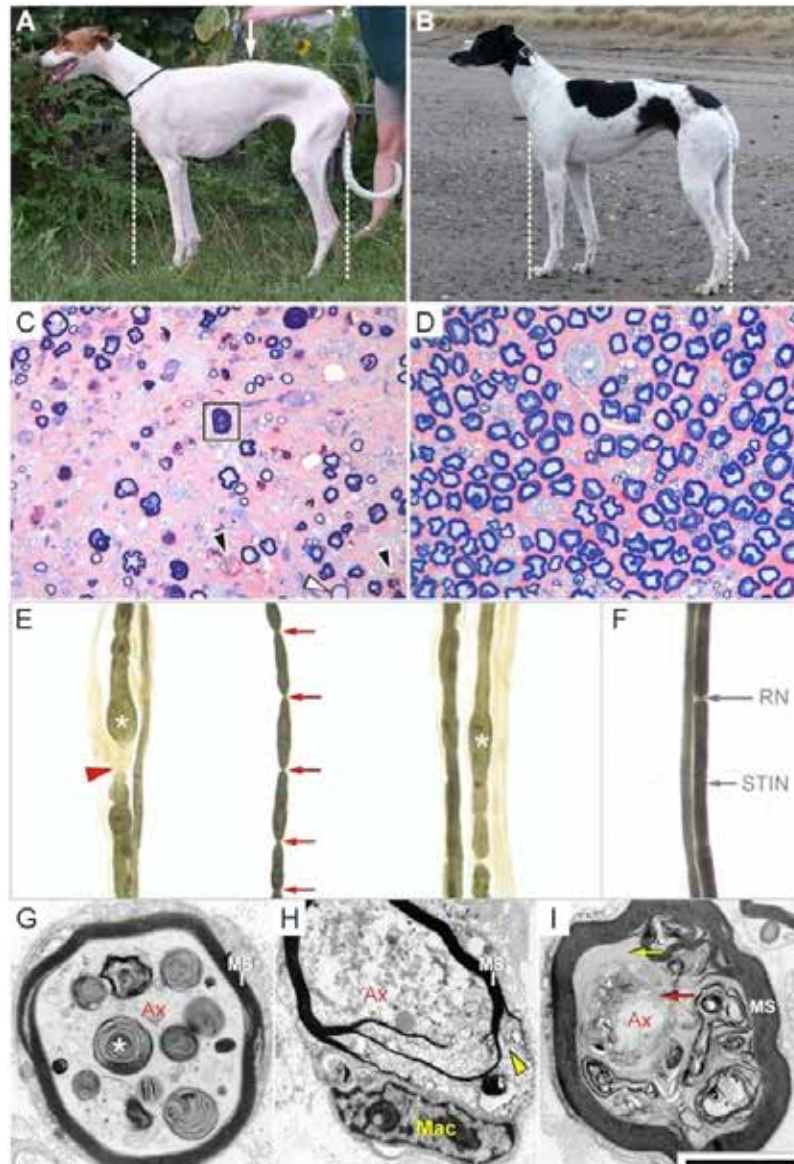
U aljaških malamuta i engleskih hrtova polineuropatija se nasljeđuje autosomno-recesivnim pu-

tem, a specifična mutacija gena *NDRG1* (engl. *N-myc downstream regulated 1*), odgovorna za nastanak bolesti, utvrđena je nedavno. Bolest je obilježena degeneracijom motornih i senzornih aksona i mijelina duž perifernog živčanog sustava. Često se u navedenih pasmina bolest uspoređuje s Charcot-Marie-Toothovom bolešću u ljudi (Jäderlund i sur., 2011.), koju obilježavaju neuropatske deformacije kostiju, poput visećeg stopala (lat. *pes cavus*) i prepoznatljivog položaja pandžastih palčeva. Na početku bolesti u ljudi izostaju mišićni refleksi u skočnom zglobu, a kasnije i patelarni, te refleksi u rukama (Azevedo i sur., 2018.).

Klinički znakovi u malamuta većinom se pojavljuju u dobi od 10 do 18 mjeseci, a u engleskih hrtova u dobi od tri do devet mjeseci. U početku se očituju kao pareza stražnjih ekstremiteta i ataksija, uz smanjenu toleranciju na fizičku aktivnost, te atrofija, posebno bedrenih i ramenih mišića. Neurološki znakovi bolesti u hrtova slični su onima u malamuta. Počinju s netolerancijom na fizičku aktivnost i visokim podizanjem nogu u hod, a razvijaju se sve do teške mišićne atrofije, tetrapareze i ataksije, sa simptomima poremećaja sluznice grkljana i glasnica. Kako bolest napreduje, pojavljuju se proprioceptivni deficiti, tj. promijenjen je osjećaj držanja tijela životinje, i pojavljuje se laringealna pareza (Hultman i sur., 2022.).

U radu Drögemüller i suradnika (2010.) opisani su klinički znakovi bolesti u hrtova, pri čemu oboljeli psi imaju podvučen stav stražnjih nogu i blago uzdignutu leđnu liniju u slabinskom dijelu kralježnice. Svjetlosnom mikroskopijom nalazi na živcima upućuju na uznapredovalu bolest i gubitak mijelinizacijskih vlakana, dok su na preostalim živčanim vlaknima često prisutne atrofije aksona sa znakovima Wallerove degeneracije. Povremeno su vidljivi hipomijelinizirani profili. Živčana vlakna psa pokazuju multifokalnu paranodalnu demijelinizaciju, uz edem i degeneraciju aksona (slika 3).

Konačna dijagnoza bolesti postavlja se identifikacijom točkaste mutacije na lokusu gena *NDRG1* (Dewey i Da Costa, 2016.). Potonji autori navode da je u njemačkih doga zabilježena distalna, simetrična polineuropatija koja ima nasljednu osnovu. Bolest je obilježena distalnom degeneracijom motornih aksona, a rijetko zahvaća senzorne neurone. Pojavljuje se u dobi od prve do pete godine, a klinički su simptomi smanjena fleksija skočnog zgloba i karakteristično skakanje u hod. Ti simptomi napreduju do hipofleksije, kada životinja pokazuje slabe ili nikakve znakove te mišići sporije reagiraju na podražaje. Elektrodijagnostička ispitivanja i histopatološki nalazi dokazali su prisutnost generalizirane polineuropatije u mnogih pasa s laringealnom paralizom. Ostali ti-



Slika 3. Prikaz općeg izgleda psa, histopatološka analiza i znakovi degeneracije živčanih vlakana snimljenih elektronskim mikroskopom u engleskog hrta oboljelog od polineuropatije.

Opći izgled: (A) Oboljeli pas tijekom početnog stadija ima nefiziološko držanje obilježeno uskim položajem udova i blago kifotičnom linijom leđa (strelica), za razliku od normalnog stava psa prikazanog na slici B. Na slici C prikazan je nalaz živaca u uznapredovalim stadijima bolesti, vidljiv je gubitak velikih mijeliniziranih A (alfa) vlakana, uključujući motorna vlakna. Vidljivi znakovi atrofije živčanih vlakana s naknadnim prilagođavanjem mijelinske ovojnice s uočljivim znakovima hipomijelinizacije (označeno u okviru). Na slici D jest prikaz zdravog psa u usporedbi s promjenama na slici C. Na slici E vidljivo je živčano vlakno zahvaćenog psa, koje pokazuje multifokalnu demijelinizaciju (crvena strelica), često povezanu s oticanjem aksona (označeno zvjezdicom na slici). Brojna vlakna s drugim abnormalnostima i bez njih zahvaćena su segmentacijom mijelinske ovojnice (crvene strelice), što je u skladu s ranim stadijem Wallerove degeneracije. Uspoređujući s normalnim mijeliniziranim živčanim vlaknima s uočljivim Ranvierovim čvorovima i stereotipnim internodalnim segmentima. Na slici F prikazana je višestruka demijelinizacija, što upućuje na Wallerovu degeneraciju (označeno crnim vrhovima strelica). Poremećeno su uočljivi hipomijelinizirani profili (bijeli vrh strelice). Na slici G pod elektronskim mikroskopom vidljivi su otečeni aksoni (označeni s Ax) koji pokazuju nakupljanje dismorfni organela, gustih granula i lameliranih tijela (zvjezdica). Unatoč povećanim promjerima aksona, mijelinska ovojnica (MS) najčešće je nerazmjerno tanka. Na slici H prikazana je degeneracija vlakana koja započinje aksoplazmatskim raspadom (Ax) i makrofagnim (Mac) izostankom mijelina s abaksonske citoplazme Schwannovih stanica koja se proteže duž glavnih gustih linija (označeno žutom strelicom). Na slici I prikaz vlakna sa skupljenim aksonima (Ax) izbočenje unutarnjeg sloja mijelina, što je povezano s degeneracijom aksona i nakupljanjem dismorfni mitohondrija i zakrivljenih tijela u živčanim stanicama (mikrotubula i neurofilamena) (označeno crvenom strelicom). (Izvor: Drögemüller i sur., 2010.).

pični simptomi obuhvaćaju otežano disanje i gutanje te promijenjeno, neobično glasanje.

Nasljedna laringealna paraliza opisana je u pasmine ardenski govedarski pas i sibirski haski, uglavnom u dobi od četiri do šest mjeseci. U nešto ranijoj dobi, od sedam do 10 tjedana starosti, simptomi su zabilježeni u pasmine tibetanski mastif, u koje se pojavljuje demijelinizacijska periferna polineuropatija, a nasljeđuje se kao autosomno-recesivna značajka (Bruun i sur., 2013.). U pasmina bernardinac i leonberger nasljedna polineuropatija utvrđena je u dva oblika: polineuropatija tipa 1 – LPN1 (engl. *Leonberger polyneuropathy 1*) i polineuropatija tipa 2 – LPN2 (engl. *Leonberger polyneuropathy 2*). S obzirom na to da je pasmina leonberger nastala križanjem velikih pasmina, uključujući bernskog planinskog psa, njufaundlendera i pirinejskog ovčarskog psa, bolest treba promatrati i u okviru nasljedne genetske osnove pasmina koje su sudjelovale u njezinu nastanku.

Leonbergerova neuropatija tipa 1 uzrokovana je mutacijom na genu *ARHGEF10* (engl. *Rho guanine nucleotide exchange factor 10*) i nasljeđuje se autosomno-recesivno, dok je kod gena *LPN2* nasljeđivanje autosomno-dominantno (Ekenstedt i sur., 2014.). Prema Dewey i Da Costa (2016.) neurološki poremećaj obilježava progresivni gubitak distalnih aksona i demijelinizacija, uzrokujući disfunkciju velikih senzornih vlakana. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničkih simptoma, anamneze te rezultata elektrodijagnostičkih testova i biopsije mišića i živaca. Uloga gena *ARHGEF10* – Rho GTP-aze jest u kodiranju bjelancevine koja regulira stvaranje proteinskog omotača neuronske morfogeneze, perifernih živaca i staničnom transportu. Mutacije na ovom genu povezane su sa smanjenom brzinom provođenja živčanih impulsa te su često povezane za skupine neurodegenerativnih bolesti. Bolest počinje u dobi između druge i četvrte godine i progresivno se razvija sa starošću psa. Mutacija u genu *ARHGEF10* odgovorna je za više od 10 % slučajeva bolesti u pasmine leonberger.

Becker i suradnici (2017.) identificirali su mutaciju na genu *GJA9* (engl. *gap junction protein alpha 9*), tzv. protein pukotinske veze alfa-9, koja uzrokuje LPN2. Na temelju cjelogenomskog istraživanja povezanosti ustanovljeno je da su određene mutacije i u slijedu nukleotida utjecale na kodirani protein, što je u odsječku gena *GJA9* imalo pomak okvira čitanja. Odražavajući se na bjelancevinu koneksin 59, koja pripada skupini koneksinskih spojeva, bjelancevina važnih za sintezu perifernih mijeliniziranih živčanih vlakana, za izgradnju protein iz skupine koneksina važan je za funkcionalnu receptora te izravnu komunikaciju između susjednih stanica. Polineuropatija

tipa 2 u pasmine leonberger pojavljuje se u nešto kasnijoj dobi, oko šeste godine života, i čini oko 20 % slučajeva bolesti. Na temelju istraživanja pretpostavlja se da je svaka treća jedinka pasmine leonberger mogući prijenosnik. Do danas se otprilike svaki treći pas leonbergera s dijagnozom polineuropatije može objasniti varijantama, odnosno mutacijama na genima *ARHGEF10* ili *GJA9*, pa se pretpostavlja da u pasmini postoji dodatna genska heterogenost u genskom profilu jedinke s obzirom na povijest nastanka pasmine.

Konačna dijagnoza bolesti postavlja se genetičkim testiranjem, pronalaskom mutacije, odnosno delecije parova baza u slijedu nukleotida gena *ARHGEF10*, što ima za posljedicu stvaranje zasutavnih kodona koji kodiraju niti jednu aminokiselinu za potrebe stvaranja bjelancevina (Ekenstedt i sur., 2014.).

Umjesto zaključka

Analiza nasljednih bolesti velikih pasmina pasa pokazuje da su one uzrokovane složenim genskim mutacijama koje utječu na zdravlje i otpornost jedinke. Identifikacija genskih varijanti ključna je za razumijevanje nastanka bolesti i njihovu prevalenciju putem planskog uzgoja pojedinih pasmina. Suradnja svih dionika, vlasnika, doktora veterinarske medicine i molekularnih biologa potrebna je radi osiguranja odgovornog uzgoja pasa, bolje kvalitete života i očuvanja zdravlja različitih pasmina.

Primjenom genetičkih testova dostupnih na tržištu u akreditiranim i ovlaštenim laboratorijima, moguće je na vrijeme identificirati potencijalno nepoželjne varijante gena, što smanjuje rizik za obolijevanje i daljnje širenje bolesti u uzgoju.

Kontinuirana edukacija svih sudionika u uzgoju te daljnje metode istraživanja za identifikaciju novih mutacija gena uvelike mogu pomoći u razvoju metoda liječenja s ciljem očuvanja zdravlja pasa. Opisane su bolesti znatan problem za pse, vlasnike, za veterinarsku praksu i uzgajivače, kao i za koncept dobrobiti životinja.

Za postavljanje točne dijagnoze i u svrhu savjetovanja iznimno su važni rezultati molekularno-genetičkih analiza, identifikacija alelnih varijanti, odnosno genotipa životinje s ciljem budućeg planiranja i kontrola u uzgoju. Pritom je planskim uzgojem nužno osigurati ravnotežu između smanjenja učestalosti štetnih alela i očuvanja genske varijabilnosti pasmina. Takav pristup pridonosi unapređenju zdravlja, dobrobiti i kvalitete života pasa.

Literatura

- AVERILL, D. R. (1973): Degenerative myelopathy in the aging German Shepherd dog: clinical and pathologic findings. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 162, 1045-1051.
- AXELSSON, E., I. LJUNGVALL, P. BHOUMIK, L. B. CONN, E. MUREN, Å OHLSSON, L. H. OLSEN, K. ENGD AHL, R. HAGMAN, J. HANSON, D. KRYVOKHYZHA, M. PETTERSSON, O. GRENET, J. MOGGS, A. DEL RIO-ESPINOLA, C. EPE, B. AILLON, N. TAWARI, S. MANE, T. HAWKINS, Å HEDHAMMAR, P. GRUET, J. HÄGGSTRÖM, K. LINDBLAD-TOH (2021): The genetic consequences of dog breed formation—Accumulation of deleterious genetic variation and fixation of mutations associated with myxomatous mitral valve disease in cavalier King Charles spaniels. *PLoS Genet.* 17, e1009726.
- AZEVEDO, H., C. PUPE, R. PEREIRA, O. J. M. NASCIMENTO (2018): Pain in Charcot-Marie-Tooth disease: an update. *Arq. Neuropsiquiatr.* 76, 273-276.
- BAKER, L., P. MUIR, S. J. SAMPLE (2019): Genome-wide association studies and genetic testing: understanding the science, success, and future of a rapidly developing field. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 255, 1126-1136.
- BECKER, D., K. M. MINOR, A. LETKOEK, K. J. ENSTEDT, V. JAGANNATHAN, T. LEEB, G. D. SHELTON, J. R. MICKELSON, C. DRÖGEMÜLLER (2017): A GJA9 frameshift variant is associated with polyneuropathy in Leonberger dogs. *BMC Genomics.* 18, 662.
- BHOWMIK, N., S. R. COOK, C. CRONEY, S. BARNARD, A. C. ROMANIUK, K. J. EKENSTEDT (2024): Heritability and genome-wide association study of dog behavioral phenotypes in a commercial breeding cohort. *Genes* 15, 1611.
- BOUCHÉ, T. V., J. R. COATES, S. A. MOORE, D. FAISSLER, M. RISHNIW, N. J. OLBY (2023): Diagnosis and management of dogs with degenerative myelopathy: a survey of neurologists and rehabilitation professionals. *J. Vet. Intern. Med.* 37, 1815-1820.
- BRAUND, K. G., M. VANDEVELDE (1978): German Shepherd dog myelopathy—a morphologic and morphometric study. *Am. J. Vet. Res.* 39, 1309-1315.
- BROECKX, B. J. G., F. COOPMAN, G. E. C. VERHOEVEN, W. VAN HAERINGEN, L. VAN DE GOOR, T. BOSMANS, I. GIELEN, J. H. SAUNDERS, S. S. A. SOETAERT, H. VAN BREE, C. VAN NESTE, F. VAN NIEUWERBURGH, B. VAN RYSSSEN, E. VERELST, K. VAN STEENDAM, D. DEFORCE (2013): The prevalence of nine genetic disorders in a dog population from Belgium, the Netherlands and Germany. *PLoS One* 8, e74811.
- BRUUN, C. S., K. H. JÄDERLUND, M. BERENDT, K. B. JENSEN, E. H. SPODSBERG, H. GREDAL, G. D. SHELTON, J. R. MICKELSON, K. M. MINOR, H. LOHI, I. BJERKÅS, Ø. STIGEN, A. ESPENES, C. ROHDIN, R. EDLUND, J. OHLSSON, S. CIZINAUSKAS, P. S. LEIFSSON, C. DRÖGEMÜLLER, L. MOE, S. CIRERA, M. FREDHOLM (2013): A *Gly98Val* mutation in the N-Myc downstream regulated gene 1 (*NDRG1*) in Alaskan Malamutes with polyneuropathy. *PLoS One* 8, e54547.
- CHAN, A. M. K., J. R. COATES, G. C. JOHNSON, H. N. SNYMAN, D. W. SILVERSIDES (2026): Diagnosis of degenerative myelopathy in a Boston terrier–French bulldog mixed breed. *J. Small Anim. Pract.* 67, 86-91.
- COATES, J. R., F. A. WININGER (2010): Canine degenerative myelopathy. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 40, 929-950.
- COATES, J. R., K. LINDBLAD-TOH, C. WADE, G. S. JOHNSON (2009): Prediction and diagnosis of canine degenerative myelopathy. United States Patent Pub. No. US 2009/0239225 A1. <http://www.freepatentsonline.com/y2009/0239225.html> (22.2.2026.)
- COATES, J. R., P. A. MARCH, M. OGLESBEE, C. G. RUAUX, N. J. OLBY, R. D. BERGHAUS, D. P. O'BRIEN, J. H. KEATING, G. S. JOHNSON, D. A. WILLIAMS (2007): Clinical characterization of a familial degenerative myelopathy in Pembroke Welsh Corgi dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 21, 1323-1331.
- CONTALBRIGO, L., S. NORMANDO, E. BASSAN, F. MUTINELLI (2024): The welfare of dogs and cats in the European Union: a gap analysis of the current legal framework. *Animals* 14, 2571.
- COOPER, G. M., R. E. HAUSMAN (2009): *The Cell: a molecular approach*. 5th ed., Sinauer Associates. Sunderland, Massachusetts, USA.
- DEWEY, C. W., R. C. DA COSTA (2016): *Myelopathies: disorders of the skeletal muscle*. U: Practical guide to canine and feline neurology (C. W. Dewey i R. C. da COSTA, Ur.) John Wiley & Sons Press. SAD. (484 – 487)
- DRÖGEMÜLLER, C., D. BECKER, B. KESSLER, E. KEMTER, J. TETENS, K. JURINA, K. H. JÄDERLUNS, A. FLAGSTAD, M. PERLOSKI, K. LINDBALD-TOH, K. MATIASEK (2010): A deletion in the N-Myc downstream regulated gene 1 (*NDRG1*) gene in Greyhounds with polyneuropathy. *PLoS One* 5, e11258.
- EKENSTEDT, K. J., D. BECKER, K. M. MINOR, G. D. SHELTON, E. E. PATTERSON, T. BLEY, A. OEVERMANN, T. BILZER, T. LEEB, C. DRÖGEMÜLLER, J. R. MICKELSON (2014): An ARHGEF10 deletion is

- highly associated with a juvenile-onset inherited polyneuropathy in Leonberger and Saint Bernard dogs. *PLoS Genet.* 10, e1004635
- FARRELL, L. L., J. J. SCHOENBECK, P. WIENER, D. N. CLEMENTS, K. M. SUMMERS (2015): The challenges of pedigree dog health: approaches to combating inherited disease. *Canine Genet. Epidemiol.* 2, 1-14.
 - FREEDMAN, A. H., I. GRONAU, R. M. SCHWEIZER, D. ORTEGA-DEL VECCHYO, E. HAN, P. M. SILVA, M. GALAVERNI, Z. FAN, P. MARX, B. LORENTE-GALDOS, H. BEALE, O. RAMIREZ, F. HORMOZDIARI, C. ALKAN, C. VILÀ, K. SQUIRE, E. GEFFEN, J. KUSAK, A. R. BOYKO, H. G. PARKER, C. LEE, V. TADIGOTLA, A. WILTON, A. SIEPEL, C. D. BUSTAMANTE, T. T. HARKINS, S. F. NELSON, E. A. OSTRANDER, T. MARQUES-BONET, R. K. WAYNE, J. NOVEMBRE (2014): Genome sequencing highlights the dynamic early history of dogs. *PLoS Genet.* 10, e1004016.
 - GHILARDI, S., G. MINOZZI, M. G. DE IORIO, C. GONZI, S. FRATTINI, M. BAGARDI, P. G. BRAMBILLA, A. PAGANELLI, M. POLLI (2024): Genotypic and allelic frequencies of degenerative myelopathy in an Italian canine population. *Animals* 14, 2712.
 - HULTMAN, J., K. H. JÄDERLUND, L. MOE, A. ESPENES, F. S. SKEDSMO (2022): Tongue atrophy as a neurological finding in hereditary polyneuropathy in Alaskan malamutes. *J. Vet. Intern. Med.* 36, 672-678.
 - JÄDERLUND, K. H., I. B. KÖRBERG, A. NØDTVED (2011): Inherited polyneuropathy in Leonberger dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 25, 997-1002.
 - JONES, S. (2022): Degenerative myelopathy in dogs: symptoms, prognosis, treatment and more. <https://www.caninejournal.com/degenerative-myelopathy/> (31.03.2026.)
 - MATARAGKA, A., J. IKONOMOPOULOS, G. S. ZERVAS, C. D. VAMVAKIDIS, N. TZIMOTOUDIS, A. L. HAGER-THEODORIDES, M. GAZOULI, A. KOMINAKIS (2021): Allele and genotype frequencies of the SOD1 gene polymorphism associated with canine degenerative myelopathy in Belgian Malinois dogs in Greece. *Vet. World* 14, 1472-1479.
 - MAYBERRY, K., R. W. CARITHERS (1975): Degenerative myelopathy in the German Shepherd. *Iowa State Univ. Vet.* 37, 7.
 - MELLERSH, C. (2014): Inherited neurologic disorders in the dog. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 44, 1223-1234.
 - NEEVES, J., N. GRANGER (2015): An update on degenerative myelopathy in dogs. *Companion Anim.* 20, 408-412.
 - SHAN, S., F. XU, B. BREINIG (2021): Genome-wide association studies reveal neurological genes for dog herding, predation, temperament, and trainability traits. *Front. Vet. Sci.* 8, 693290.
 - SHELTON, G. D., M. C. CARPENTIER, Y. M. KIMURA, L. T. GUO, K. M. MINOR (2025): A CNTNAP1 missense variant associated with laryngeal paralysis and polyneuropathy in young Great Dane dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 39, e70185.
 - SPIELMAN, B. (2015): Polyneuropathy in dogs. <https://www.petplace.com/article/dogs/pet-health/polyneuropathy-in-dogs> (14.2.2026)
 - SUBRAMANIAN, S., M. KUMAR (2024): The association between the abundance of homozygous deleterious variants and the morbidity of dog breeds. *Biology* 13, 574.
 - WEIR, M., T. HUNTER, R. DOWNING (2023): Degenerative myelopathy in dogs. <https://vcahospitals.com/know-your-pet/degenerative-myelopathy-in-dogs> (30.1.2026.)
 - YÜKSEL, M., K. EGE, I. KARAKUŞ, B. AKYÜZ (2026): Breed distribution of the superoxide dismutase 1 gene polymorphism associated with degenerative myelopathy in a canine population from different geographical regions of Türkiye. *Vet. Med. Sci.* 12, e70725.
 - ZENG, R., J. R. COATES, G. C. JOHNSON, L. HANSEN, T. AWANO, A. KOLICHESKI, E. IVANSSON, M. PERLOSKI, K. LINDBLAD-TOH, D. P. O'BRIEN, J. GUO, M. L. KATZ, G. S. JOHNSON (2014): Breed distribution of SOD1 alleles previously associated with canine degenerative myelopathy. *J. Vet. Intern. Med.* 28, 515-521.