



## Nörogenetik Hastalıklarda Alternatif Model Organizma: Köpekler\*

 Sinan KANDIR<sup>1</sup>✉

<sup>1</sup> Çukurova Üniversitesi, Ceyhan Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Adana/TÜRKİYE

◆ Geliş Tarihi/Received: 20.10.2021

◆ Kabul Tarihi/Accepted: 05.11.2021

◆ Yayın Tarihi/Published: 31.12.2021

Bu makaleye atıfta bulunmak için/To cite this article:

Kandır S. Nörogenetik Hastalıklarda Alternatif Model Organizma: Köpekler. Bozok Vet Sci (2021) 2, (2):96-100.

**Özet:** Köpekler, evcilleştirilme serüvenlerinde insanla yalnızca davranışsal olarak yakınlaşmakla kalmamış, birçok hastalığı da birlikte yaşar hale gelmiştir. Biyomedikal araştırmalar için uzun süreli, pahalı ve çok kontrollü deney hayvanları modelleri oluşturulmaktadır. Bunun yerine doğal olarak hastalığa sahip köpeklerin etik ve deontolojik kurallar çerçevesinde diagnostik, prognostik ve terapötik olarak değerlendirilmesi hem insan hem de hayvan tıbbında genetik hastalıkların fizyopatolojik mekanizmalarının anlaşılmasını kolaylaştırarak, yeni gen ve hücre tedavisi seçeneklerine olanak sağlayacaktır. Bu derlemede, translasyonel araştırmalar yapmayı hedefleyen bilim insanlarına, köpeklerin insanlardaki ile benzer nörogenetik hastalıkları hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Nöron, Genetik, Köpek genetiği, Translasyonel tıp

## Alternative Model Organism in Neurogenetic Diseases: Dogs

**Abstract:** The human has not been intimated the dog as only a behavioral during its domestication journey, but also many diseases have become to live together. Long-term, expensive and highly controlled experimental animal models are created for biomedical research. Instead of this, the use of naturally diseased dogs in the framework of ethical and deontological rules will facilitate understanding the physiopathological mechanisms of genetic diseases in both human and animal medicine. Thus, new gene and cell therapy options will be enabled. In this review, was aimed to give information, whose desired to do translational research, about canine neurogenetic diseases likely as humans.

**Keywords:** Neuron, Genetic, Canine genetics, Translational medicine

### 1. Giriş

Köpekgillerin (*Canidae*) tarihçesi yaklaşık 60 milyon yıl öncesine kadar uzanmaktadır. Eosen dönemde, Miacis adı verilen ve gelinciğe benzeyen memelilerin, karnivor takımının atası olduğu düşünülmektedir. Miacis teorisine göre uzun yıllar sonunda, köpek benzeri *Cynodictis* adı verilen canlıdan ilk gerçek köpek evrimleşmiştir. Bu görüşü destekleyen en kuvvetli paleontolojik bulgunun, yaklaşık 40 milyon yaşındaki *Prohesperocyon wilsoni* (1986) cinsi fosil olduğu bildirilmektedir (1). İnsan tarafından evcilleştirilen ilk hayvan türlerinin başında gelen ve tarih boyunca insanoğlunun en yakın dostu olan evcil köpek (*Canis lupus familiaris*), 6400 ila 14000 yıl önce dünyanın farklı bölgelerinde farklı zaman dilimlerinde, bugün vahşi doğada halen yaşamlarını sürdüren ataları gri kurtlardan (*Canis lupus*) evcilleştirilmiştir (2, 3). Uluslararası Kinoloji Federasyonu (FCI) verilerine göre günümüzde 354 adet farklı köpek ırkı resmi olarak tanımlanmıştır (4).

İnsanoğlu anatomi ve fizyolojiyi anlayabilmek, biyomedikal araştırmalar yapmak için yüzyıllardır deneysel olarak

hayvanlardan faydalanmaktadır (5-8). Nobel Fizyoloji ve Tıp Ödülü'ne layık görülen 109 ödülün 18'inde köpeklerden yararlanılmıştır (5). Modern köpek ırklarının gelişimi yaklaşık 200 yıldır süregelen yoğun yapay seleksiyona dayanmaktadır. Bu sebeple, kinoloji federasyonları tarafından tanımlanan her safkan köpek ırkı kendi içinde yüksek fenotipik homojenite ve düşük genetik çeşitliliğe sahiptir (9). Bu durum, ırk spesifik hastalıklarda artışa neden olmaktadır. Köpek genomu, sekansı tamamlanan beşinci memelidir (10). Köpek, insan genomundan daha az bir genoma sahip olsa da yaklaşık 14.000 adet genin insandaki ile 1:1 oranında ortolog olduğu belirlenmiştir (11). Evcilleştirilen köpekler de tıpkı insanlar gibi barınma, beslenme, sosyalleşme gibi gereksinimlere ihtiyaç duymaktadır.

Köpek ve insan, evcilleştirme süreci içerisinde otoimmün, nörolojik, kardiyovasküler ve kanser gibi birçok hastalığı da benzer patogeneze yaşamaya başlamıştır. Bu hastalık gruplarından birisi de nörogenettir. Nöroektoderm ve buna bağlı gelişen anatomik yapıların farklılaşması ve

✉: sinankandir@cu.edu.tr

\*Bu çalışma 5. Adana Genetik Günleri Nörogenetik Sempozyumu'nda (23-24 Mart 2019/Adana) davetli konuşma olarak sunulmuştur.

fonksiyonlarını bozan bir ya da daha fazla gende meydana gelen mutasyonlara bağlı olarak ortaya çıkan klinik tablo nörojenetik hastalıklar olarak tanımlanır (12, 13). Dünyada bilinen 200 civarında nörojenetik hastalık vardır, bu hastalıklar insanoğlu kadar köpeklerin sağlığında da önem arz etmekte ve her geçen gün tanımlanan nörojenetik hastalık sayısı artmaktadır. Bu derlemede, köpek genetiğinin insanla olan genetik benzeşimleri ele alınarak ortak fizyopatolojiye sahip bazı nörojenetik hastalıkların aktarılması amaçlanmıştır.

## 2. Köpek genetiği

İnsan genom projesi (1990-2003) (14, 15) ile birlikte birçok memeli canlının da genom haritasının çıkarılması hem evcil hayvan sağlığının biyoteknolojik gelişimi, hem de karşılaştırmalı olarak translatyonel araştırmalara yol göstermesi amacıyla başlatılmıştır. Genetik bilgi birikiminin artması, kompleks biyoinformatik analizlerin sürdürülmesini de sağlamıştır. Köpek genom analizi ile ilgili ilk çalışmalar 90'lı yıllar içerisinde dönemin teknolojisine uygun olarak yürütülmüştür. Mellersh ve ark. (16) tarafından genetik bağlantı haritalama yöntemi kullanılarak, üç nesil pedigri 17 köpeğe ait 150 mikrosatelit belirtecin incelendiği araştırma ile köpek genom haritasının ilk parçaları oluşmaya başlamıştır. Uzun yıllardır devam eden Köpek Genom Projesi kapsamında, Lindblad-Toh ve ark. (2005) tarafından dişi Boxer ırkı bir köpeğe ait ilk yüksek kaliteli genetik harita (7.5x) yayımlanmıştır (11). Dünya genelinden köpek genetiği uzmanları Dog10K adı altında 2015 yılında Uluslararası Köpek Genom Sekanslama Konsorsiyumunu (International Consortium of Canine Genome Sequencing) oluşturmuştur. Bu konsorsiyumun başlıca amaçları, köpekgiller ailesinden 10000 üyenin tüm genom analizini tamamlayarak hali hazırda araştırmacıların kullanmış olduğu Boxer ırkına ait genom bilgisine yeni referans genomlar eklemek, yüksek kaliteli (20x) genom haritası oluşturarak ırklar ve türler arası karşılaştırmalı köpek genom haritasının ortaya koymaktır (17, 18).

İnsan 22 çift otozomal ve iki cinsiyet kromozomundan oluşan toplam 46 çift, köpek genomu ise 38 çift otozomal ve iki cinsiyet olmak üzere toplam 78 kromozoma sahiptir (Şekil 1) (19-21). Köpek genomu 2.41 giga baz (Gb) büyüklüğü ile 2.91 Gb'lık insan genomundan daha küçük kalmaktadır (22-24). Kirkness ve ark. (26) tarafından köpek (1.5x) ve insan genomik fragmentlerinin karşılaştırıldığı çalışmada, kodlayan bölge sekansında %61 oranında uyum bulunduğunu bildirmişlerdir. Bu oran fare (*Mus musculus*) de yaklaşık %77'dir. Ancak, transkripsiyon düzeyinde insan genomu ile birebir örtüşen fare genomundaki %80'lik (29,529 transkript) oran, köpek genomu ile karşılaştırıldığında %96'ya (29,673 transkript) çıkmaktadır. Köpek, insan ve fare arasındaki bu farkın evrimsel olarak soyların ayrışmasında homolog genlerin kaybolması sebebiyle olabileceği vurgulanmıştır (26). Bu görüşü,

filogenetik çalışmaları da desteklemektedir. İnsan ve köpek arasındaki karşılaştırma, insan genomunun %5.3'ünün her iki soyda da saflaştırma seçimi altında olan fonksiyonel elementleri içerdiğini göstermektedir. Fareler hariç olmak üzere bu elementlerin tümü memelilerde ortak bir fonksiyonel elementler kümesini temsil etmektedir (11). İnsan, köpek ve fare nükleer genomunda gerçekleştirilen detaylı filogenomik analiz sonucunda, fare hariç olmak üzere insan ve köpeğin güçlü akrabalık bağı olduğunu, ilaveten rat, şempanze, makak, inek gibi farklı türlerin analize dahilinde filogenetik ağacın topolojisinin etkilemediği bildirilmiştir (27). Elde edilen bu veriler, evcilleştirme, davranış ve hastalıklar gibi pek çok açıdan değerlendirilebilir.

## 3. Köpeklerin nörojenetik hastalıkları

Hayvanlarda Çevrimiçi Mendelyan Kalıtsal Hastalıklar (Online Mendelian Inheritance in Animals / OMIA) veritabanına göre 2021 yılı itibarıyla köpeklerde toplamda 819 adet tanımlanan kalıtsal hastalığın 452'si Çevrimiçi Mendelyan Kalıtsal Hastalıklar (Online Mendelian Inheritance in Man / OMIM) veritabanındaki kalıtsal insan hastalıklarına potansiyel model olarak bildirilmiştir (28, 29). Köpek ve insanlarda ortak görülen kalıtsal hastalıkların (çeşitli kanser tipleri, kan, kardiyovasküler, üriner, reproduktif, endokrin, musküler, respiratorik, dermatolojik, otoimmün ya da nörolojik hastalıklar) benzer fizyopatolojiye sahip olduğu bilinmektedir (23, 30). Köpeklerde görülen ve tablo 1. de sunulan bazı nörojenetik hastalıklar kalıtsal kökenlidir. Bu hastalıkların çoğu otozomal resesif karakterde olup ırk spesifitesine sahiptir.

İnsanlarda özellikle çocukluk döneminde sık görülen X-bağlı musküler distrofilerinden biri olan Duchenne Musküler Distrofi (DMD); X kromozomunun Xp21.2 lokusunda yer alan 79 ekzondan oluşan distrofin geninde meydana gelen delesyon, duplikasyon, insersiyon veya nonsense mutasyonlara bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (32). İnsanlardakine benzer distrofin mutasyonuna sahip transgenik mdx fare modelleri en çok kullanılan hayvan modeli olmasına karşın, insanlardakinin aksine genç dönemde dilate kardiyomyopati gelişmemesi bakımından, hastalığın patogenezi insana göre hafif kalmaktadır. Bu durum, elde edilen bulguları translatyonel aşamada sınırlamaktadır (33, 34). Golden Retriever, Cavalier King Spaniel, Irish Terrier, Alman Kısa Tüylü Pointer gibi köpek ırklarında Canine X-bağlı musküler distrofiler doğal yollarla var olabileceği gibi deneysel olarak da oluşturulabilmekte, insan ile benzer patogeneze ve klinik bulgular görülmektedir (33, 35-37).

Amiyotrofik Lateral Skleroz (ALS), motor nöronlarda dejenerasyon ile karakterize ölümcül bir hastalıktır. ALS hastalığının fizyopatolojisinde kalıtsal yatkınlık yaklaşık %10-20 civarındadır. Hastalığın etiolojisinde süperoksit

dismutaz 1 (SOD1) ve C9ORF72 genlerinde meydana gelen mutasyonlar başlıca rol oynamaktadır (38, 39). Çoğunlukla transgenik model olarak zebra balığı, fare, rat gibi deney hayvanları ile translasyonel çalışmalar yürütülmeye çalışılsa da hastalığın insanlardaki ile aynı patogeneze gerçekleşmemesi özellikle farmakolojik araştırmalarda dezavantaj olarak karşımıza çıkmaktadır (40). Canine Dejeneratif Miyelopati (CDM), birçok ırkta karşılaşılabilen, üst motor nöronun spastik paraparezisi ve arka bacakta genel proprioseptif ataksi ile başlayan ve alt motor nöronlara sirayet eden tetraparezis ile karakterize, nörodejeneratif bir hastalıktır. Son çalışmalar, köpeklerdeki CDM'nin de SOD1 genindeki yanlış anlamlı (missense) mutasyona bağlı olarak şekillendiğini göstermektedir (41, 42). CDM hastalığı fizyopatolojik olarak ALS ile oldukça benzerdir. Bu sebeple, ALS hastalığı için yürütülen translasyonel araştırmalar ve yeni biyoteknolojik tedavi stratejileri CDM hastalığına sahip köpekler ile geliştirilmektedir (43, 44).

Otoimmün nöromusküler kavşak hastalığı olan Myasthenia Gravis (MG) araştırmalarında tavşan, rat ve sıçanlardan faydalanılmaktadır (45). İnsan ve hayvanlarda aynı fizyopatolojik özelliğe sahip, nöromusküler kavşak hastalığı olan MG kaslarda çabuk yorulma, güç kaybı ve megaözefagus ile karakterizedir. Etiyopatolojisinde nikotinik asetil kolin reseptörlerinin fonksiyonel bozukluğu veya yokluğu olmakla birlikte, otoimmün hastalıklarla bağlantılı olarak görülebilmektedir. Nitekim, ilerleyen yaşlarda T-lenfosit olgunlaşmasından sorumlu timus bezlerinde meydana gelen tümörlerle myasthenia gravis sendromu arasında sıkı bir ilişki bulunduğu bildirilmektedir (46-48).

Yine sık görülen kalıtsal demiyelinizan nöropatilerden birisi olan Charcot-Marie-Tooth (CMT) hastalığı, güncel çalışmalar ışığında Leonberger, Siyah Rus Terrier, Cocker Spaniel, Podhale (Tatra) Çoban Köpeği ve Minyatür Schnauzer ırkları arasında da varlığı ortaya konmuş ve insanlardaki ile benzer klinik tabloların ortaya çıktığı bildirilmiştir (49). CMT hastalığının birçok farklı alt tipi bulunmaktadır, Minyatür Schnauzer ırkı bir köpekte CMT4B2 alt tipinin 21. kromozomda bulunan SBF2/MTMR13 (SET-binding factor 2 / myotubularin-related protein-13) geninin 19. ekzonunda meydana gelen varyasyondan kaynaklandığı ortaya konmuştur (50). İnsanda da CMT4B2 hastalığında SBF2/MTMR13 genindeki varyasyonların sebep olduğu bilinmektedir (51, 52).

#### 4. Sonuç

Veteriner hekimliğinde, tıp hekimliğine kıyasla nörojenetik hastalıkların tanısı daha zor konulmakta ve hayvanların yaşam kalitesi olumsuz etkilenmektedir. Bu süre zarfında birçok hasta çeşitli sebeplerle kaybedilebilmekte ya da sokağa terk edilebilmektedir. Veteriner hekimler, güncel biyoteknolojik gelişmeler karşısında hayvan ve insan

sağlığına yapmış oldukları katkılara yenilerini eklemek için tam donanımlı olmalıdır. Köpeklerin, gerek sergiledikleri fiziksel ve davranışsal paternler, gerekse morfolojik ve fizyolojik özellikleri nedeniyle sıçan, fare, tavşan, zebra balığı gibi model organizmalara kıyasla daha çok insana benzemeleri, onları genetik çalışmalarda ön sıralara taşımaktadır. Irklar arası görülen yüksek genetik çeşitliliğin, ırk içinde görülmemesi, hastalıkların genetik temellerini kavrama açısından büyük önem arz etmektedir.

Bu bağlamda, etik kurallar çerçevesinde köpek ve insanlarda görülen nörojenetik hastalıkların fizyopatolojik mekanizmalarını anlama, yeni gen ve hücresel tedavi protokolleri geliştirme ve farmakolojik ajan uygulamaları için köpekler sahip oldukları doğal hastalıklar yolu ile iyi birer model organizmadır. Veteriner hekimler ve tıp hekimlerinin oluşturacağı bir konsorsiyum ile klinik araştırmalar için ülkemizde hızlı ve yeni biyomedikal araştırma ve ürün geliştirme dönemi başlatılabileceği kanaatindeyiz.

#### Teşekkür

Derlemenin tam metin yazımında değerli katkılar sunan Prof. Dr. Ayşe Filiz KOÇ ve Doç. Dr. Handan Hilal YAVUZ'a teşekkürlerimi sunarım.

#### Kaynaklar

1. Wang X, Tedford RH. Dogs: Their Fossil Relatives and Evolutionary History. USA: Columbia University Press, 2008; p.219.
2. Botigue LR, Song S, Scheu A, Gopalan S, Pendleton AL, et al. Ancient European dog genomes reveal continuity since the Early Neolithic. Nature Communications 2017; 8:16082. doi: 10.1038/ncomms16082.
3. Frantz LA, Mullin VE, Pionnier-Capitan M, Lebrasseur O, Ollivier M et al. Genomic and archaeological evidence suggest a dual origin of domestic dogs. Science 2016; 352:6290:1228-1231. doi: 10.1126/science.aaf3161.
4. Hedhammar ÅA, Indrebø A. Rules, regulations, strategies and activities within the Fédération Cynologique Internationale (FCI) to promote canine genetic health. The Veterinary Journal 2011; 189:2:141-146. doi:10.1016/j.tvjl.2011.06.011.
5. Franco NH. Animal Experiments in Biomedical Research: A Historical Perspective. Animals (Basel) 2013; 3:1:238-273. doi: 10.3390/ani3010238.
6. Kandır S, Keskin E. Serum IL-1 beta, IL-6, IL-10 and TNF-alpha Levels in Thyroidectomized Rats. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi 2016; 22:2:297-300. doi: 10.9775/kvfd.2015.14371.
7. Kandır S, Keskin E. Effects of hypothyroidism and hyperthyroidism on hematological parameters in rats. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi 2016; 63:4:371-376. doi: 10.1501/Vetfak\_0000002755.
8. Kandır S, Er C, Karakurt S. Pre- and post-exercise ADAMTS-4 and ADAMTS-5 Levels in Concur Horses. Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi 2020; 13:2:99-103. doi: 10.47027/duvetfd.738477.
9. Hytonen MK, Lohi H. Canine models of human rare disorders. Rare Dis 2016; 4:1:e1241362. doi: 10.1080/21675511.2016.1241362.

10. Lindblad-Toh K. What animals can teach us about evolution, the human genome, and human disease. *Upsala Journal of Medical Sciences* 2020; 125:1-9. doi: 10.1080/03009734.2020.1722298.
11. Lindblad-Toh K, Wade CM, Mikkelsen TS, Karlsson EK, Jaffe DB, et al. Genome sequence, comparative analysis and haplotype structure of the domestic dog. *Nature* 2005; 438:803-819. doi: 10.1038/nature04338.
12. Muller U, Graeber MB. Neurogenetic diseases: molecular diagnosis and therapeutic approaches. *Journal of Molecular Medicine* 1996; 74: 71-84. doi: 10.1007/BF00196782.
13. Vallat JM, Goizet C, Tazir M, Couratier P, Magy L, et al. Classifications of neurogenetic diseases: An increasingly complex problem. *Revue Neurologique (Paris)* 2016; 172: 339-349. doi: 10.1016/j.neurol.2016.04.005.
14. Green ED, Watson JD, Collins FS. Human Genome Project: Twenty-five years of big biology. *Nature* 2015; 526: 29-31. doi: 10.1038/526029a.
15. Collins FS, Morgan M, Patrinos A. The Human Genome Project: lessons from large-scale biology. *Science* 2003; 300: 286-290. doi: 10.1126/science.1084564.
16. Mellersh CS, Langston AA, Acland GM, Fleming MA, Ray K, et al. A linkage map of the canine genome. *Genomics* 1997; 46: 326-336. doi: 10.1006/geno.1997.5098.
17. Parker HG, Ostrander EA. Canine genomics and genetics: running with the pack. *PLoS Genetics* 2005; 1:5:e58. doi: 10.1371/journal.pgen.0010058.
18. Wang GD, Larson G, Kidd JM, vonHoldt BM, Ostrander EA et al. Dog10K: the International Consortium of Canine Genome Sequencing. *National Science Review* 2019; 6: 611-613. doi: 10.1093/nsr/nwz068.
19. Park C-E. Study on chromosomes survey of Korea native dogs. *Korean Journal of Veterinary Service* 2011; 34: 291-296. doi: 10.7853/KJVS.2011.34.3.291.
20. Switonski M, Reimann N, Bosma AA, Long S, Bartnitzke S, et al. Report on the progress of standardization of the G-banded canine (*Canis familiaris*) karyotype. Committee for the Standardized Karyotype of the Dog (*Canis familiaris*). *Chromosome Research* 1996; 4: 306-309. doi: 10.1007/BF02263682.
21. Reimann N, Bartnitzke S, Nolte I, Bullerdiek J. Working with canine chromosomes: current recommendations for karyotype description. *Journal of Heredity* 1999; 90: 31-34. doi: 10.1093/jhered/90.1.31.
22. Ostrander EA, Wayne RK. The canine genome. *Genome Research* 2005; 15:1706-1716. doi: 10.1101/gr.3736605.
23. Breen M. Canine cytogenetics--from band to basepair. *Cytogenetic and Genome Research* 2008; 120: 50-60. doi: 10.1159/000118740.
24. Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001; 291:5507:1304-1351. doi: 10.1126/science.1058040.
25. Giersch ABS. Introduction to Cytogenetics. McManus LM, Mitchell RN. eds. In: *Pathobiology of Human Disease*. San Diego: Academic Press; 2014, p.3304-3310.
26. Kirkness EF, Bafna V, Halpern AL, Levy S, Remington K, et al. The dog genome: survey sequencing and comparative analysis. *Science* 2003; 301: 1898-1903. doi: 10.1126/science.1086432.
27. Cannarozzi G, Schneider A, Gonnet G. A phylogenomic study of human, dog, and mouse. *PLoS Computational Biology* 2007; 3: e2. doi: 10.1371/journal.pcbi.0030002.
28. Nicholas FW. Online Mendelian Inheritance in Animals (OMIA): a record of advances in animal genetics, freely available on the Internet for 25 years. *Animal Genetics* 2021; 52: 3-9. doi: 10.1111/age.13010.
29. Nicholas FW. Online Mendelian Inheritance in Animals (OMIA): a comparative knowledgebase of genetic disorders and other familial traits in non-laboratory animals. *Nucleic Acids Research* 2003; 31: 275-277. doi: 10.1093/nar/gkg074.
30. Starkey MP, Scase TJ, Mellersh CS, Murphy S. Dogs really are man's best friend--canine genomics has applications in veterinary and human medicine! *Briefings in Functional Genomics & Proteomics* 2005; 4: 112-128. Doi: 0.1093/bfpg/4.2.112.
31. Nicholas FW, Crook A, Sargan DR. Internet resources cataloguing inherited disorders in dogs. *The Veterinary Journal*. 2011; 189: 132-135. doi:10.1016/j.tvjl.2011.06.009.
32. Okubo M, Minami N, Goto K, Goto Y, Noguchi S, et al. Genetic diagnosis of Duchenne/Becker muscular dystrophy using next-generation sequencing: validation analysis of DMD mutations. *Journal of Human Genetics* 2016; 61: 483-489. doi: 10.1038/jhg.2016.7.
33. Banks GB, Chamberlain JS. The value of mammalian models for duchenne muscular dystrophy in developing therapeutic strategies. *Current Topics in Developmental Biology* 2008; 84: 431-453. doi: 10.1016/s0070-2153(08)00609-1.
34. Yucel N, Chang AC, Day JW, Rosenthal N, Blau HM. Humanizing the mdx mouse model of DMD: the long and the short of it. *NPJ Regenerative Medicine* 2018; 3:4. doi: 10.1038/s41536-018-0045-4.
35. Amoasii L, Hildyard JCW, Li H, Sanchez-Ortiz E, Mireault A, et al. Gene editing restores dystrophin expression in a canine model of Duchenne muscular dystrophy. *Science* 2018; 362: 86-91. doi: 10.1126/science.aau1549.
36. McClorey G, Moulton HM, Iversen PL, Fletcher S, Wilton SD. Antisense oligonucleotide-induced exon skipping restores dystrophin expression in vitro in a canine model of DMD. *Gene Therapy* 2006; 13: 1373-1381. doi: 10.1038/sj.gt.3302800.
37. Schatzberg SJ, Olby NJ, Breen M, Anderson LV, Langford CF, et al. Molecular analysis of a spontaneous dystrophin 'knockout' dog. *Neuromusc Disorders* 1999; 9: 289-295. doi: 10.1016/s0960-8966(99)00011-5.
38. Mejzini R, Flynn LL, Pitout IL, Fletcher S, Wilton SD, et al. ALS Genetics, Mechanisms, and Therapeutics: Where Are We Now? *Frontiers in Neuroscience* 2019; 13:1310. doi: 10.3389/fnins.2019.01310.
39. İşcan D, Koç F. Amiyotrofik Lateral Skleroz ve Gen Mutasyonları. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* 2019; 28:2:161-169. doi: 10.17827/akt.421472.
40. Morrice JR, Gregory-Evans CY, Shaw CA. Animal models of amyotrophic lateral sclerosis: A comparison of model validity. *Neural Regeneration Research* 2018; 13: 2050-2054. doi: 10.4103/1673-5374.241445.
41. Fiszdón K, Gruszczynska J, Siewruk K. Canine Degenerative Myelopathy-pathogenesis, current diagnostics possibilities and breeding implications regarding genetic testing. *Acta Scientiarum Polonorum Zootechnica* 2020; 19: 3-10. doi: 10.21005/asp.2020.19.1.01.
42. Coates JR, Wininger FA. Canine degenerative myelopathy. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* 2010; 40:5:929-950. doi: 10.1016/j.cvs.2010.05.001.
43. Awano T, Johnson GS, Wade CM, Katz ML, Johnson GC, et al. Genome-wide association analysis reveals a SOD1 mutation in canine degenerative myelopathy that resembles amyotrophic lateral sclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2009; 106: 2794-2799. doi: 10.1073/pnas.0812297106.

44. Crisp MJ, Beckett J, Coates JR, Miller TM. Canine degenerative myelopathy: biochemical characterization of superoxide dismutase 1 in the first naturally occurring non-human amyotrophic lateral sclerosis model. *Experimental Neurology* 2013; 248:1-9. doi: 10.1016/j.expneurol.2013.05.009.
45. Mantegazza R, Cordiglieri C, Consonni A, Baggi F. Animal models of myasthenia gravis: utility and limitations. *International Journal of General Medicine* 2016; 9:53-64. doi: 10.2147/IJGM.S88552.
46. Shelton GD. Myasthenia gravis and disorders of neuromuscular transmission. *Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* 2002; 32: 189-206, vii. doi: 10.1016/s0195-5616(03)00085-8.
47. Shelton GD, Schule A, Kass PH. Risk factors for acquired myasthenia gravis in dogs: 1,154 cases (1991-1995). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1997; 211: 1428-1431.
48. Robat CS, Cesario L, Gaeta R, Miller M, Schrempp D, et al. Clinical features, treatment options, and outcome in dogs with thymoma: 116 cases (1999-2010). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2013; 243: 1448-1454. doi: 10.2460/javma.243.10.1448.
49. Granger N. Canine inherited motor and sensory neuropathies: an updated classification in 22 breeds and comparison to Charcot-Marie-Tooth disease. *The Veterinary Journal* 2011; 188: 274-285. doi: 10.1016/j.tvjl.2010.06.003.
50. Granger N, Lujan Feliu-Pascual A, Spicer C, Ricketts S, Hitti R, et al. Charcot-Marie-Tooth type 4B2 demyelinating neuropathy in miniature Schnauzer dogs caused by a novel splicing SBF2 (MTMR13) genetic variant: a new spontaneous clinical model. *PeerJ* 2019; 7:e7983. doi: 10.7717/peerj.7983.
51. Lassuthova P, Vill K, Erdem-Ozdamar S, Schroder JM, Topaloglu H, et al. Novel SBF2 mutations and clinical spectrum of Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 4B2. *Clinical Genetics* 2018; 94: 467-472. doi: 10.1111/cge.13417.
52. Chen M, Wu J, Liang N, Tang L, Chen Y, et al. Identification of a novel SBF2 frameshift mutation in charcot-marie-tooth disease type 4B2 using whole-exome sequencing. *Genomics Proteomics Bioinformatics* 2014; 12: 221-227. doi: 10.1016/j.gpb.2014.09.003.