

# JOURNAL OF ANIMAL SCIENCE, BIOLOGY AND BIOECONOMY

wcześniej – formerly

Annales UMCS sectio EE Zootechnica

VOL. XXXVII (2)

2019

CC BY–NC–ND

<http://dx.doi.org/10.24326/jasbb.2019.2.1>

Instytut Biologicznych Podstaw Produkcji Zwierzęcej, Wydział Biologii,  
Nauk o Zwierzętach i Biogospodarki, Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie,  
Akademicka 13, 20-950 Lublin, Polska  
e-mail: brygida.slaska@up.lublin.pl

ANGELIKA TKACZYK, KRZYSZTOF KOWAL, BRYGIDA ŚLASKA 

## Zespół Imerslund-Gräsbecka – rzadka choroba genetyczna psów

Imerslund-Gräsbeck syndrome – a rare genetic disorder of dogs

**Streszczenie.** Zespół Imerslund-Gräsbecka (*Imerslund-Grasbeck syndrome*, IGS, zaburzenie wchłaniania jelitowego kobalaminy) jest rzadką autosomalną chorobą recesywną występującą u psów oraz ludzi. Przyczyną IGS są mutacje genów *CUBM* lub *AMN*, które kodują białka będące podjednostkami kompleksu receptorowego kubilina–amniolessyna, odpowiedzialnego za wchłanianie kobalaminy (wit. B<sub>12</sub>) w jelicie cienkim. Najczęściej przyczyną choroby jest mutacja c.786delC lub c.8392delC w genie *CUBM*, w wyniku której dochodzi do przesunięcia ramki odczytu, powstania przedwczesnego kodonu STOP, a w konsekwencji degradacji mRNA. Zespół zidentyfikowano u różnych ras psów, m.in. border collie, owczarków australijskich i sznaucerów olbrzymich. Objawy kliniczne występują u młodych psów i obserwowane są ok. 8–12 tygodnia życia ze względu na wyczerpanie zapasów witaminy B<sub>12</sub> w wątrobie. Pierwszymi objawami IGS są utrata apetytu oraz nieprawidłowy rozwój szczeniąt powiązany z niedokrwistością oraz białkomoczem.

**Słowa kluczowe:** IGS, kobalamina, kubilina, amniolessyna

### WSTĘP

Niedobór witaminy B<sub>12</sub> (inaczej kobalaminy) jest jedną z najczęściej diagnozowanych awitaminoz. Zazwyczaj przyczyną niedoboru kobalaminy nie jest niedostateczna podaż witaminy, ale zaburzenia jej wchłaniania w przewodzie pokarmowym [Fyfe i in.

2004]. Przyczyn nieprawidłowego wchłaniania witaminy B<sub>12</sub> jest wiele, mogą to być między innymi problemy na tle autoimmunologicznym, ale częściej ma ona podłoże genetyczne [Nielsen i in. 2012].

Zespół Imerslund-Gräsbecka (*Imerslund-Grasbeck syndrome*, IGS, zaburzenie wchłaniania jelitowego kobalaminy) jest rzadką autosomalną chorobą recesywną diagnozowaną zarówno u ludzi, jak i u zwierząt towarzyszących, jak psy czy koty [Hanisch i in. 2018, Ruaux 2013]. Przyczyną IGS jest mutacja jednego z genów kodujących białka, które są odpowiedzialne za transport i wchłanianie kobalaminy w organizmie. Dane literaturowe wskazują, że choroba rozwija się najczęściej wskutek mutacji genu *CUBM* (*cubilin gene*) lub *AMN* (*amnion associated transmembrane protein*), które kodują białka będące podjednostkami kompleksu receptorowego kubilina-amnionlessyna, odpowiedzialnego za wchłanianie kobalaminy w jelicie cienkim [Owczarek-Lipska i in. 2013]. Najczęściej występującą mutacją jest c.786delC lub c.8392delC w genie *CUBM*, w wyniku której dochodzi do przesunięcia ramki odczytu, powstania przedwczesnego kodonu STOP, a w konsekwencji degradacji mRNA.

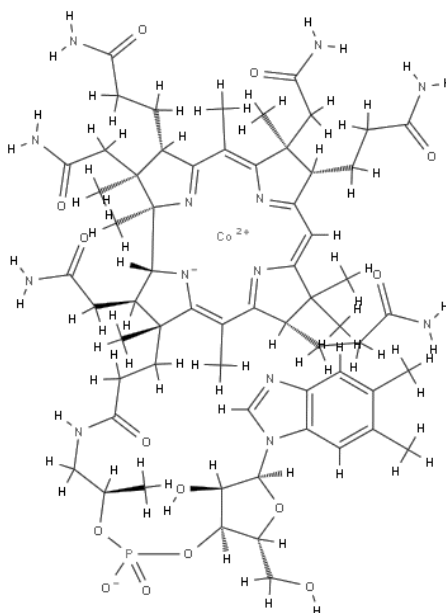
Do tej pory zaburzenia wchłaniania jelitowego kobalaminy zidentyfikowano u różnych ras psów, m.in. owczarków australijskich, owczarków szkockich i sznaucerów olbrzymich [Giger i in. 2006] oraz komondorów [Fyfe i in. 2018]. Objawy kliniczne występują u młodych psów, obserwowane są ok. 6–8 tygodnia życia ze względu na wyczerpanie zapasów witaminy B<sub>12</sub> w wątrobie. Pierwsze objawy rozwoju choroby to utrata apetytu, ospałość oraz nieprawidłowy rozwój szceniąt powiązany z objawami neurologicznymi [Owczarek-Lipska i in. 2013]. Celem pracy było zestawienie dostępnych danych literaturowych dotyczących występowania IGS u różnych ras psów ze szczególnym uwzględnieniem uwarunkowania genetycznego choroby.

### Rola kobalaminy w organizmie

Kobalamina jest kompleksowym związkem organicznym z centralnie ulokowanym w cząsteczce atomem kobaltu. Cząsteczkę witaminy B<sub>12</sub> stanowi układ korynowy z czterema pierścieniami pirołu (rys. 1). Kobalamina należy do grupy witamin B, które są rozpuszczalne w wodzie [Owczarek-Lipska i in. 2013, Katarzyńska 2016].

Witamina ta w organizmie występuje w postaci adenozylokobalaminy, hydroksykobalaminy oraz metylokobalaminy [Mocarska i Koczorowski 2015, Froese i Gravel 2010]. Kobalamina jest ważnym koenzymem metabolizmu pośredniego dla syntetazy metioninowej, która katalizuje metylację homocysteiny do metioniny, oraz dla mutazy metylomalonylo-CoA, której rolą jest przemiana metylomalonylo-CoA do bursztynylo-CoA [Fyfe i in. 2004]. Syntaza metioniny jest zaangażowana w liczne przemiany, m.in. pośrednio również w syntezę nukleotydów, natomiast metylomalonylo-CoA wpływa na trawienie takich związków organicznych jak aminokwasy oraz kwasy tłuszczowe [Nielsen i in. 2012]. Dlatego też niedobór kobalaminy prowadzi do takich problemów zdrowotnych, jak anemia megaloblastyczna oraz zaburzenia układu nerwowego [Fyfe i in. 2004].

Nieliczne mikroorganizmy, takie jak bakterie, posiadają zdolność syntezy kobalaminy, natomiast organizmy wyższe muszą pozyskiwać witaminę B<sub>12</sub> wraz z pożywieniem [Mocarska i Koczorowski 2015, Katarzyńska 2016]. Bogatym źródłem witaminy B<sub>12</sub> są nerki oraz wątroba, gdzie witamina ta jest magazynowa [Quadros 2010].



Rys. 1. Wzór strukturalny kobalaminy wg ChemSpider [2019]  
Fig. 1. Structural formula of cobalamin according to ChemSpider [2019]

### Wchłanianie kobalaminy

Ze względu na złożoną strukturę i wielkość cząsteczki kobalaminy w jej wchłanianie są zaangażowane trzy różne białka transbłonowe: czynnik wydzielania wewnętrznego (IF, *intrinsic factor*), transkobalamina (zwana transkobalamina II) oraz haptokoryna (zwana transkobalamina I lub białkiem R) [Katarzyńska 2016]. W trakcie trawienia kobalamina jest wychwytywana przez haptokorynę, która chroni witaminę przed hydrolizą w środowisku kwaśnym w żołądku. W jelicie cienkim pod wpływem enzymów wydzielanych przez trzustkę haptokoryna jest degradowana, a uwolniona kobalamina zostaje związana przez czynnik wydzielania wewnętrznego [Nielsen i in. 2012]. Następnie w jelicie krętym na drodze endocytozy dochodzi do absorpcji kompleksu IF – kobalamina. Możliwe jest to dzięki obecności kompleksu receptorowego kubilina–amniolessyna, który tworzy kubilina będąca białkiem błonowym wiążącym kompleks IF–kobalamina, oraz białko transbłonowe – amniolessyna [Quadros 2010]. Białka budujące kompleks receptorowy kubilina–amniolessyna ulegają współekspresji nie tylko w jelicie krętym, ale również w komórkach epitelialnych kanalików proksymalnych nerek [Nielsen i in. 2012, Quadros 2010].

Kolejnym etapem transportu kobalaminy jest degradacja czynnika wydzielania wewnętrznego w lizosomie pod wpływem proteaz, gdzie dochodzi do uwolnienia witaminy B<sub>12</sub> z kompleksu IF – kobalamina. Dalsza droga wchłaniania kobalaminy nie jest jeszcze wystarczająco szczegółowo poznana [Nielsen i in. 2012]. Prawdopodobnie za pośrednictwem białka LMBD1 (białkopodobny receptor lipokaliny 1, *lipocalin receptor – like protein*) kobalamina jest transportowana do cytoplazmy, gdzie wiąże się do cytozolowego biał-

ka – kobalaminy C [Froese i Gravel 2010, Nielsen i in. 2012]. Białko to bierze udział w deacylacji cyjanokobalaminy, jak również w dealkilacji alkilokobalaminy. Następnie kobalamina wiąże się z kolejnym cytozolowym białkiem – kobalaminą D, które przypuszcza się, że przekazuje kobalaminę syntetazie apometioninowej w cytozolu oraz mutazie apometylomalonilo-CoA w mitochondrium [Nielsen i in. 2012]. Witamina B<sub>12</sub>, przechodząc do mitochondrium, jest modyfikowana z udziałem białka – kobalaminy B – w wyniku czego powstaje aktywny kofaktor 5'-deoksyadenozylkobalamina. Aktywność kofaktora jest uzależniona od jego stałej adenozytacji, za którą odpowiada białko – kobalamina A. Powstały aktywny kofaktor funkcjonuje jako mutaza metylomalonylo-CoA. Natomiast, w cytozolu białko kobalamina E katalizuje reakcję metylkobalaminy, będącą aktywnym kofaktorem funkcjonującym jako syntetaza metioninowa [Nielsen i in. 2012].

### Niedobór witaminy B<sub>12</sub>

Niedobór witaminy B<sub>12</sub> rzadko wynika z jej niewystarczającej podaży, zazwyczaj przyczyną deficytu kobalaminy są zaburzenia jej wchłaniania takie jak: zanik błony śluzowej przewodu pokarmowego, przerost flory bakteryjnej jelit czy też hipochlorydia [Fyfe i in. 2004, Mocarska i Koczorowski 2015]. Ważnym aspektem problemów z wchłanianiem kobalaminy jest niedobór białek transbłonowych transportujących kobalaminę, przyczyną tego są mutacje genów kodujących te białka. Na chwilę obecną dane literaturowe wskazują na defekt takich genów jak: *CUBN*, *AMN* czy też *MMAA* (*metabolism of cobalamin associated A*) (tab. 1).

Tabela 1. Zestawienie mutacji genów kodujących białka biorące udział w metabolizmie kobalaminy  
Table 1. Comparison of mutations of genes coding proteins involved in the metabolism of cobalamin

Gene	Białko Protein	Lokalizacja białka Protein localisation	Piśmiennictwo Reference
<i>AMN</i>	amionlessyna amionlessin	rąbek szczoteczkowy w jelicie krętym brush border in the ileum	Nielsen i in. [2012]
<i>CUBN</i>	kubilina cubilin	rąbek szczoteczkowy w jelicie krętym brush border in the ileum	Fyfe i in. [2014]
<i>MMAA</i>	kobalamina A cobalamin A	mitochondrium mitochondrion	Dobson i in. [2002b] Froese i Gravel [2010]
<i>MMAB</i>	kobalamina B cobalamin B	mitochondrium mitochondrion	Dobson i in. [2002a] Froese i Gravel [2010]
<i>MMACHC</i>	kobalamina C cobalamin C	cytozol cytosol	Lerner-Ellis i in. [2006] Froese i in. [2015]
<i>MMADHC</i>	kobalamina D cobalamin D	cytozol cytosol	Froese i Gravel [2010] Froese i in. [2015]
<i>MTRR</i>	kobalamina E cobalamin E	cytozol cytosol	Froese i Gravel [2010] Nielsen i in. [2012]

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych literaturowych  
Source: Own study based on literature data

## Zespół Imerslund-Gräsbecka

Zespół Imerslund-Gräsbecka (IGS) jest rzadką chorobą genetyczną występującą u różnych ras psów. Pierwsze symptomy chorobowe obserwowane są między 8 a 12 tygodniem życia szczenięcia [Fyfe i in. 2013]. Diagnoza tego schorzenia wymaga wnikliwej analizy stanu zdrowotnego zwierzęcia, stąd nie zawsze jest rozpoznawane. Brak jest szczegółowych danych dotyczących częstotliwości występowania IGS u psów [Kook i Hersberger 2019].

### Objawy kliniczne IGS

Zaobserwowano szereg objawów klinicznych występujących w zespole Imerslund-Gräsbecka, możemy do nich zaliczyć: nieprawidłowy rozwój szczenięcia, słabą kondycję ciała, letarg zwierzęcia przerywany krótkimi okresami pobudzeń oraz apatię. Ponadto brak apetytu, ból przy połykaniu pokarmu, zapalenie języka oraz zaburzenia rytmu serca [Fyfe i in. 1991, Fyfe i in. 2013, Lutz i in. 2013]. Nieprawidłowe funkcjonowanie organizmu prowadzi do anemii oraz białkomoczu [Lutz i in. 2013].

W badaniach diagnostycznych obserwuje się neutropenię oraz zmiany megaloblastyczne w szpiku kostnym [Fyfe i in. 1991]. Dodatkowo u chorych zwierząt częste jest występowanie encefalopatii wątrobowej, kwasicy ketonowej, wzrostu stężenia aminotransferazy asparaginowej oraz bardzo niskiego stężenia kobalaminy w surowicy [Fyfe i in. 2013].

### Podłoże genetyczne IGS

Do chwili obecnej IGS zostało rozpoznane u niektórych ras psów takich jak: beagle [Kook i in. 2014], owczarki australijskie [He i in. 2005], owczarki szkockie [Lutz i in. 2013], shar pei [Bishop i in. 2012] oraz sznauclery olbrzymie [Fyfe i in. 1991]. Przyczyną wystąpienia zespołu Imerslund-Gräsbecka jest mutacja w jednym z genów kodujących białka odpowiedzialne za transport oraz wchłanianie kobalaminy w organizmie.

Do tej pory zidentyfikowano wiele genów takich jak: AMN, MMAA, MMAB czy MMACHA, których mutacje prowadzą do nieprawidłowości we wchłanianiu witaminy B12 (tab. 1). Analizując oznaczone do tej pory mutacje, które były przyczyną rozwoju IGS u różnych ras psów, można stwierdzić, że dotyczą one w zależności od rasy psa genu AMN lub genu CUBN (tab. 2). Dodatkowo w przypadku niektórych ras psów przy mutacji genu kodującego kubilinę zaobserwowano również defekt innego genu, *MRC1*, którego zmiana towarzyszyła rozwojowi zespołu Imerslund-Gräsbecka [Owczarek-Lipska i in. 2013]. Warto podkreślić, że obserwowane mutacje genów w obrębie danej rasy psów mają różny charakter, obserwowane są zarówno delecje, jak i substytucje (tab. 2).

Po raz pierwszy upośledzone wchłanianie kobalaminy u psów zidentyfikowano u sznauclerów olbrzymich. Analizowano liczną sforę psów, w której 17 osobników wykazywało specyficzne objawy chorobowe, które dotyczyły m.in. przewlekłego braku apetytu, apatii oraz nieprawidłowego rozwoju szceniąt. Obserwowane u psów objawy kliniczne zostały powiązane ze znaną chorobą genetyczną diagnozowaną u ludzi – zespołem Imerslund-Gräsbecka [Fyfe i in. 1991].

Śród wszystkich ras psów, u których zidentyfikowano podłoże genetyczne występowania IGS, choroba ta dotyczy najczęściej owczarków szkockich (tab. 2).

Tabela 2. Mutacje w przebiegu IGS zidentyfikowane u psów  
Table 2. Mutations associated with IGS identified in dogs

Rasa psa Dog breed	Defekt genu Gene defect	Mutacja Mutation	Typ mutacji Type of mutation	Zmiana w łańcuchu polipeptydowym Change of polipeptide	Piśmiennictwo Reference
Beagle Beagle	<i>CUBN</i>	c.786delC	delecja deletion	p.D262Efs*47	Kook i in. [2014] Kook i in. [2015]
Owczarek australijski Australian Shepherd	<i>AMN</i>	c.1113_1145del	delecja deletion	p.0	He i in. [2005]
		c.3G>A	tranzycja transition	p.0	He i in. [2005] Gold i in. [2015]
Owczarek szkocki Border Collie	<i>CUBN</i>	c.786delC	delecja deletion	p.C264Sfs*45	Fyfe i in. [2014]
		c.8392delC	delecja deletion	p.Q2798Rfs*3	Fyfe i in. [2013] Owczarek-Lipska i in. [2013]
		c.9215G>C	transwersja transversion	p.S3072T	Owczarek-Lipska I in. [2013]
	<i>MRC1</i>	c.2143C>T	tranzycja transition	p.R715*	Owczarek-Lipska i in. [2013]

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych literaturowych  
Source: Own study based on literature data

W przypadku tej rasy psów podłożem genetycznym choroby jest mutacja genu *CUBN*. Do tej pory opisano trzy różne mutacje tego genu, w tym dwie delecje i substytucję. Obserwowane delecje c.8392delC oraz c.786delC skutkują przesunięciem ramki odczytu, co w konsekwencji prowadzi do przedwczesnej terminacji translacji. Powstały mRNA wykazuje od 10- do ponad 20-krotnie zredukowaną aktywność, co prowadzi do powstania nieprawidłowego białka p.C264Sfs\*45 i p.Q2798Rfs\*3, odpowiednio. Białka te nie spełniają swojej podstawowej funkcji w metabolizmie kobalaminy, stąd dochodzi do rozwoju IGS [Owczarek-Lipska i in. 2013, Fyfe i in. 2014]. Dodatkowo Owczarek-Lipska i in. [2013] zidentyfikowali również substytucję c.2143C>T w genie *MRC1*, który koduje mannozowy receptor C typu 1 ulegający ekspresji m.in. w komórkach endotelialnych w wątrobie. Podejrzewa się, że receptor ten pełni funkcję w regulacji odpowiedzi zapalnej, wpływając na zawartość glikoprotein w surowicy krwi [Owczarek-Lipska i in. 2013, Martinez-Pomares 2012]. Obserwowana u owczarków szkockich nonsensowna mutacja w genie *MRC1* była przyczyną przedwczesnego powstania kodonu STOP, co zostało powiązane z jednoczesnym występowaniem u tych osobników zmiany c.8392delC w genie *CUBN* skutkującej przesunięciem ramki odczytu. Delecja ta jest bezpośrednio powiązana z rozwojem IGS, natomiast pomimo defektu genu *MRC1* nie odnotowano żadnych nieprawidłowości w funkcjonowaniu układu odpornościowego [Owczarek-Lipska i in. 2013].

Natomiast mutacja c.786delC genu *CUBN* wykryta u owczarków szkockich została również zidentyfikowana u trzech psów rasy beagle [Kook i in. 2014]. Defekt genetyczny spowodował przesunięcie ramki odczytu, a następnie przedwczesne zakończenie translacji. W przypadku tej rasy psów stwierdzono, że mutacja tego genu może doprowadzić do powstania białka, którego skład aminokwasowy stanowiłby mniej niż 10% prawidłowej kubiliny. Dlatego w dokonanej analizie zaobserwowano zupełną utratę funkcji tego genu [Kook i in. 2014].

### Diagnoza i leczenie IGS

Wpływ zaburzonego metabolizmu witaminy B12 u szceniąt prowadzi do poważnych skutków zdrowotnych, stąd jedynie podjęcie skutecznego leczenia może uchronić zwierzę przed śmiercią [Fordyce i in. 2000]. W przypadku podejrzenia IGS na podstawie obserwowanych objawów klinicznych, w celu potwierdzenia choroby, wykonywany jest pomiar stężenia kobalaminy w surowicy. U chorych psów poziom stężenia kobalaminy jest bardzo niski (<150 ng/L), a czasem nawet nie jest możliwe jego wykrycie w surowicy [Gold i in. 2015, Lutz i in. 2013]. W leczeniu zaleca się podawać iniekcyjnie hydroksykobalaminę (OH-Cbl). W zależności od stopnia rozwoju choroby OH-Cbl w stężeniu 1 mg jest podawana raz na miesiąc, co dwa miesiące lub raz na kwartał [Kook i in. 2018]. Stężenie kobalaminy w organizmie po rozpoczęciu leczenia jest kontrolowane przez badanie zawartości kwasu metylomalonowego będącego metabolitem kobalaminy w moczu oraz wykonywany jest pomiar kobalaminy w surowicy [Kook i in. 2018, Fyfe i in. 2014]. Po kilku dniach od rozpoczęcia leczenia kobalamina widoczna jest zdecydowana poprawa stanu zdrowia psa [Gold i in. 2015].

### PODSUMOWANIE

Zespół Imerslund-Gräsbecka jest rzadką chorobą genetyczną diagnozowaną u różnych ras psów. Przyczyną choroby jest mutacja w jednym z genów kodujących białka biorące udział w metabolizmie kobalaminy w organizmie. Pomimo tego, że mutacje stanowiące podłoże choroby mogą być różnego typu (delecje, substytucje) to obserwowany efekt fenotypowy u wszystkich dotkniętych chorobą psów jest podobny.

Do tej pory zespół Imerslund-Gräsbecka odnotowano tylko u kilku ras psów. Często niedobór kobalaminy u szceniąt nie jest prawidłowo diagnozowany, stąd trudno oszacować jaka jest faktyczna skala tego schorzenia. Zidentyfikowano kilka mutacji przyczynowych IGS, jednak nie są one specyficzne dla poszczególnych ras psów. Ponadto u niektórych ras psów obserwuje się jedynie predyspozycję do rozwoju choroby wynikającą z niskiego stężenia kobalaminy w surowicy. Dlatego dalsze badania są niezbędne w celu ustalenia uwarunkowania genetycznego zaburzenia wchłaniania jelitowego kobalaminy dla poszczególnych ras psów.

## PIŚMIENICTWO

- Bishop M.A., Xenoulis P.G., Berghoff N., Grützner N., Suchodolski J.S., Steiner J.M., 2012. Partial characterization of cobalamin deficiency in Chinese Shar Peis. *Vet. J.* 191, 41–5, <http://doi.org/10.1016/j.tvjl.2011.05.008>
- ChemSpider, 2019. Cobalamin. <http://www.chemspider.com/Search.aspx?q=cobalamin>.
- Dobson C.M., Wai T., Leclerc D., Kadir H., Narang M., Lerner-Ellis J.P., Hutchinson T., Rosenblatt D.S., Gravel R.A., 2002a. Identification of the gene responsible for the cblB complementation group of vitamin B12-dependent methylmalonic aciduria. *Hum. Mol. Genet.* 11, 3361–3369, <https://doi.org/10.1093/hmg/11.26.3361>
- Dobson C.M., Wai T., Leclerc D., Wilson A., Wu X., Doré C., Hudson T., Rosenblatt D.S., Gravel R.A., 2002b. Identification of the gene responsible for the cblA complementation group of vitamin B12-responsive methylmalonic acidemia based on analysis of prokaryotic gene arrangements. *P. Natl. Acad. Sci. USA* 99, 15554–15559, <https://doi.org/10.1073/pnas.242614799>
- Fordyce H.H., Callan M.B., Giger U., 2000. Persistent cobalamin deficiency causing failure to thrive in a juvenile beagle. *J. Small Anim. Pract.* 41, 407–410.
- Froese D.S., Gravel R.A., 2010. Genetic disorders of vitamin B(1)(2) metabolism: eight complementation groups-eight genes. *Expert Rev. Mol. Med.* 12(e37), <https://doi.org/10.1017/S1462399410001651>.
- Froese D.S., Kopec J., Fitzpatrick F., Schuller M., McCorvie T.J., Chalk R., Plessl T., Fettelschoss V., Fowler B., Baumgartner M.R., Yue W.W., 2015. Structural Insights into the MMACHC-MMADHC Protein Complex Involved in Vitamin B12 Trafficking. *J. Biol. Chem.* 290, 29167–29177, <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.683268>
- Fyfe J.C., Giger U.R.S., Hall C.A., Jezyk P.F., Klumpp S.A., Levine J.S., Patterson D.F., 1991. Inherited selective intestinal cobalamin malabsorption and cobalamin deficiency in dogs. *Pediatr. Res.* 29, 24–31.
- Fyfe J.C., Madsen M., Hojrup P., Christensen E.I., Tanner S.M., Chapelle A. de la, He Q., Moestrup S.K., 2004. The functional cobalamin (vitamin B12)-intrinsic factor receptor is a novel complex of cubilin and amnionless. *Blood.* 103, 1573–1579, <https://doi.org/10.1182/blood-2003-08-2852>
- Fyfe J.C., Hemker S.L., Venta P.J., Fitzgerald C.A., Outerbridge C.A., Myers S.L., Giger U., 2013. An exon 53 frameshift mutation in CUBN abrogates cubilin function and causes Imerslund-Grasbeck syndrome in dogs. *Mol. Genet. Metab.* 109, 390–396, <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.05.006>
- Fyfe J.C., Hemker S.L., Venta P.J., Stebbing B., Giger U., 2014. Selective Intestinal Cobalamin Malabsorption with Proteinuria (Imerslund-Grasbeck Syndrome) in Juvenile Beagles. *J. Vet. Intern. Med.* 28, 356–362, <https://doi.org/10.1111/jvim.12284>
- Fyfe J.C., Hemker S.L., Frampton A., Raj K., Nagy P.L., Gibbon K.J., Giger U., 2018. Inherited selective cobalamin malabsorption in Komondor dogs associated with a *CUBN* splice site variant. *BMC Vet. Res.* 14, 418, <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1752-1>
- Giger U., Sargan D.R., McNeil E.A., 2006. Breed-specific Hereditary Disease and Genetic Screening. In E.A. Ostrander, U. Giger, K. Lindblad-Toh (eds.), *The Dog and Its Genome*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, 249–289.
- Gold A.J., Scott M.A., Fyfe J.C., 2015. Failure to thrive and life-threatening complications due to inherited selective cobalamin malabsorption effectively managed in a juvenile Australian shepherd dog. *Can. Vet. J.* 56, 1029–1034.



- Hanisch F., Toresson L., Spillmann T., 2018, Cobalamin deficiency in dogs and cats. *Tierarztl. Prax. Ausg. K Kleintiere Heimtiere.* 46, 309–314, <https://doi.org/10.15654/TPK-180458>
- He Q., Madsen M., Kilkenney A., Gregory B., Christensen E.I., Vorum H., Hojrup P., Schaffer A.A., Kirkness E.F., Tanner S.M., Chapelle A. de la, Giger U., Moestrup S.K., Fyfe J.C., 2005. Amnionless function is required for cubilin brush-border expression and intrinsic factor-cobalamin (vitamin B12) absorption in vivo. *Blood.* 106, 1447–1453, <https://doi.org/10.1182/blood-2005-03-1197>
- Katarzyńska J., 2016. Potencjał aplikacyjny witaminy B12 i jej analogów. *Eliksir* 2, 11–18.
- Kook P.H., Drögemüller M., Leeb T., Howard J., Ruetten M., 2014. Degenerative Liver Disease in Young Beagles with Hereditary Cobalamin Malabsorption Because of a Mutation in the Cubilin Gene. *J. Vet. Intern. Med.* 28, 666–71, <https://doi.org/10.1111/jvim.12295>
- Kook P.H., Drogemuller M., Leeb T., Hinden S., Ruetten M., Howard J., 2015. Hepatic fungal infection in a young beagle with unrecognised hereditary cobalamin deficiency (Imerslund-Grasbeck syndrome). *J. Small Anim. Pract.* 56, 138–41, <https://doi.org/10.1111/jsap.12251>
- Kook P.H., Reusch C.E., Hersberger M., 2018. Prospective long-term evaluation of parenteral hydroxocobalamin supplementation in juvenile beagles with selective intestinal cobalamin malabsorption (Imerslund-Grasbeck syndrome). *J. Vet. Intern. Med.* 32, 1033–1040, <https://doi.org/10.1111/jvim.15090>
- Kook P.H., Hersberger M., 2019. Daily oral cyanocobalamin supplementation in Beagles with hereditary cobalamin malabsorption (Imerslund-Grasbeck syndrome) maintains normal clinical and cellular cobalamin status. *J. Vet. Intern. Med.* 33, 751–757, <https://doi.org/10.1111/jvim.15380>
- Lerner-Ellis J.P., Tirone J.C., Pawelek P.D., Dore C., Atkinson J.L., Watkins D., Morel C.F., Fujiwara T.M., Moras E., Hosack A.R., Dunbar G.V., Antonicka H., Forgetta V., Dobson C.M., Leclerc D., Gravel R.A., Shoubridge E.A., Coulton J.W., Lepage P., Rommens J.M., Morgan K., Rosenblatt D.S., 2006. Identification of the gene responsible for methylmalonic aciduria and homocystinuria, cblC type. *Nat. Genet.* 38, 93–100, <https://doi.org/10.1038/ng1683>
- Lutz S., Sewell A.C., Reusch C.E., Kook P.H., 2013. Clinical and Laboratory Findings in Border Collies with Presumed Hereditary Juvenile Cobalamin Deficiency. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 49, 197–203, <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-5867>
- Martinez-Pomares L., 2012. The mannose receptor. *J. Leukoc. Biol.* 92, 1177–1186, <https://doi.org/10.1189/jlb.0512231>
- Mocarska J., Koczorowski T., 2015. Hem i kobalamina w świecie medycyny i farmacji Heme and cobalamin in medicine and pharmacy. *Farm. Wspólcz.* 8, 44–51.
- Nielsen M.J., Rasmussen M.R., Andersen C.B., Nexø E., Moestrup S.K., 2012. Vitamin B12 transport from food to the body's cells—a sophisticated, multistep pathway. *Nat. Rev. Gastroenterol Hepatol.* 9, 345–54, <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2012.76>
- Owczarek-Lipska M., Jagannathan V., Drogemuller C., Lutz S., Glanemann B., Leeb T., Kook P.H., 2013. A frameshift mutation in the cubilin gene (CUBN) in Border Collies with Imerslund-Grasbeck syndrome (selective cobalamin malabsorption). *PLoS One* 8, e61144, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061144>
- Quadros E.V., 2010. Advances in the understanding of cobalamin assimilation and metabolism. *Brit. J. Haem.* 148, 195–204, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07937.x>
- Ruau C.G., 2013. Cobalamin in companion animals: diagnostic marker, deficiency states and therapeutic implications. *Vet J.* 196, 145–152, <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.01.025>

**Źródło finansowania:** Praca została sfinansowana ze środków własnych.

**Summary.** Imerslund-Grasbeck syndrome (IGS, dysfunction of intestinal cobalamin absorption) is a rare autosomal recessive disorder occurring in dogs and people. IGS is caused by *CUBM* or *AMN* gene mutations, which encode proteins that are subunits of the kubilin-amnionlessin receptor complex, responsible for the absorption of cobalamin (vitamin B<sub>12</sub>) in the small intestine. The most common cause of the disease is mutation c.786delC or c.8392delC in *CUBM* gene. As a result, the reading frame is shifted, a premature stop codon is generated, and consequently the mRNA undergoes degradation. IGS was identified in various breeds of dogs, including Border Collies, Australian Shepherds and Giant Schnauzers. Clinical symptoms occur in young dogs and are observed around 8–12 weeks of age due to a depletion of vitamin B<sub>12</sub> in the liver. The first symptoms of IGS are a loss of appetite and abnormal development of puppies associated with anemia and proteinuria.

**Key words:** IGS, cobalamin, cubilin, amnionlessin

Otrzymano/ Received: 24.07.2019  
Zaakceptowano/ Accepted: 5.09.2019