



Śląskie Laboratoria Analityczne **Vet**

Schwere kombinierte Immundefizienz (severe combined immunodeficiency; X-SCID) beim Basset und Welsh Corgi - ciężki złożony niedobór odporności sprzężony z chromosomem X u bassetta i welsh corgi

U bassetta i welsh corgi występuje śmiertelnie przebiegający wrodzony niedobór odporności. Z powodu występującej u obydwu tych ras związanej z płcią dziedziczności, choroba jest określana jako ciężki złożony niedobór odporności sprzężony z chromosomem X (x-linked severe combined immunodeficiency; X-SCID). W chorobie tej silnie upośledzona jest zarówno odpowiedź odpornościowa humoralna (oparta na przeciwciałach obrona przez limfocyty B), jak też komórkowa (niszczenie całych komórek, grzybów i pasożytów przez limfocyty T).

OBJAWY

Rzucającą się w oczy cechą chorych zwierząt jest mały wzrost lub zaburzenia rozwojowe, jak też okresowo nawracające lub przewlekłe infekcje. Objawem klinicznym jest umiarkowana limfopenia, tj. zmniejszenie liczby odpowiedzialnych za obronę immunologiczną białych ciałek krwi. Liczba limfocytów B jest przy tym normalna, podczas gdy udział limfocytów T jest zwykle zmniejszony. Pomimo niemal normalnej liczby limfocytów B ich zdolność do funkcjonowania jest ograniczona. Są one w stanie jedynie wytwarzać część normalnie produkowanych przeciwciał (immunoglobuliny IgM są wytwarzane w niemal normalnej ilości, ilość immunoglobulin IgG jest zmniejszona, a immunoglobulin IgA całkiem brakuje), a po immunizacji wytwarzane są jedynie minimalne ilości przeciwciał. Także czynność limfocytów T jest silnie upośledzona. Wskutek tego chore psy są silnie podatne na zakażenia bakteryjne i wirusowe. Grasica tych zwierząt jest silnie niedorozwinięta. Niedorozwinięte są także węzły chłonne, i są one niewyczuwalne lub ich całkowicie brakuje. Psy te często nie stają się starsze niż 3-4 miesiące.

PRZYCZYNA

Choroba jest wywoływana przez defekt (mutację) w genie kodującym receptor interleukiny 2. U obydwu chorujących ras za wystąpienie choroby są odpowiedzialne różne mutacje. Pozbawiony funkcji przez mutacje receptor zakłóca ważne dla odpowiedzi immunologicznej dojrzewanie limfocytów T. Ponieważ także limfocyty B potrzebują sygnałów od limfocytów T, to także ta część odpowiedzi immunologicznej jest upośledzona. Gen kodujący receptor interleukiny 2 leży na chromosomie X. Choroba jest zatem dziedziczona recesywnie w sposób sprzężony z chromosomem X (z płcią). Oznacza to, że z reguły są nią dotknięte tylko osobniki męskie, podczas gdy osobniki żeńskie - jako nie chorujący nosiciele skłonności do choroby - są odpowiedzialne za szerzenie choroby.

OSOBNIKI MĘSKIE

U osobników męskich istnieje tylko jeden chromosom X, który odziedziczyły one po swojej matce. Po swoim ojcu odziedziczyły one zamiast chromosomu X chromosom Y, który nie nosi jednak genu kodującego receptor interleukiny 2. U osobników męskich mutacja w tym genie nie może zostać wyrównana (skompensowana) przez drugą, normalną kopię genową. Jeżeli osobniki te otrzymały od swojej matki chromosom X z uszkodzonym genem kodującym receptor interleukiny 2, to zachorują one na ciężki złożony niedobór odporności sprzężony z płcią.

OSOBNIKI ŻEŃSKIE

Osobniki żeńskie mają dwa chromosomy X. Jeżeli odziedziczyły po swojej matce jeden chromosom X z uszkodzonym genem kodującym receptor interleukiny 2, to z reguły odziedziczyły one po swoim ojcu jeden normalny chromosom X (w przeciwnym razie ojciec zachorowałby na X-SCID). Istnienie drugiego, normalnego genu kodującego receptor interleukiny 2 na ojcowskim chromosomie X wystarcza, żeby uniknąć wystąpienia choroby u osobników żeńskich.

MOŻLIWE NASTĘPUJĄCE GENOTYPY:

W raporcie dla badanej suki są możliwe trzy różne wyniki badania:

N/N – samica nie nosi na żadnym z obydwu chromosomów X mutacji wywołującej ciężki złożony niedobór odporności sprzężony z płcią. Jest ona homozygotyczna dla normalnej kopii genu kodującego receptor interleukiny 2. Określana jest ona jako N/N (normalna) i nie zachoruje. Nie może ona także przekazać dalej skłonności do choroby.

N/XSCID - samice, które noszą mutację tylko w jednej kopii genowej, są określane jako N/XSCID (nosiciele skłonności do choroby). Są one heterozygotycznymi nosicielami mutacji i nie zachorują. Przekazują one jednak z 50% prawdopodobieństwem skłonność do choroby na swoje potomstwo. 50% potomstwa żeńskiego jest określanych jako N/XSCID i są one znowu nosicielami skłonności do choroby, 50% potomstwa męskiego jest określanych jako XSCID/Y i zachoruje, a 50% potomstwa męskiego jest określanych jako N/Y (normalne).

XSCID/XSCID - samice, u których obydwa geny kodujące dystrofinę noszą mutację wywołującą ciężki złożony niedobór odporności sprzężony z chromosomem X, są w raporcie określane jako XSCID/XSCID (chore). Są one homozygotycznymi nosicielami mutacji i zachorują na X-SCID. Takie zwierzęta mogą zaistnieć tylko wtedy, jeżeli do hodowli został użyty chory samiec (ponieważ oczekiwany czas życia chorych zwierząt zwykle wynosi 3-4 miesiące, takie krzyżowanie jest niemal niemożliwe). Chore suki przekazują ze 100% prawdopodobieństwem skłonność do choroby na swoje potomstwo. Całe potomstwo męskie zachoruje, a całe potomstwo żeńskie jest nosicielami skłonności do choroby.

HODOWLA

Dla hodowli decydujące jest to, iż samice będące nosicielami skłonności do choroby (noszą one jeden zmutowany gen i jeden normalny gen) wprawdzie same nie chorują, ale przekazują z 50% prawdopodobieństwem dziedziczną skłonność do ciężkiego złożonego niedoboru odporności sprzężonego z chromosomem X na swoje potomstwo. 50% potomków męskich choruje na X-SCID, podczas gdy 50% potomków żeńskich jest znów nie chorującymi nosicielami skłonności do choroby, odpowiadającymi za dalsze szerzenie choroby. Poprzez badanie genetyczne jest możliwa identyfikacja nie chorujących żeńskich nosicieli skłonności do choroby, którzy powinni zostać wyeliminowani z hodowli. Dla hodowcy wczesna wiedza o genetycznej skłonności jego zwierząt do X-SCID ma szczególne znaczenie. Badanie genetyczne udziela jednoznacznej informacji o istnieniu wspomnianej mutacji. W ten sposób hodowca może dokładnie zaplanować możliwe kojarzenia.

POTOMKOWIE ŻEŃSCY

OJCIEC			
MATKA		N/Y NORMALNY	XSCID/Y CHORY
	N/N NORMALNA	100 % normalne	100% nosicielki
	N/XSCID NOSICIELKA	50 % normalne 50% nosicielki	50% nosicielki 50% chore
	XSCID/XSCID CHORA*	100% nosicielki	100% chore

* Z powodu zredukowanego oczekiwanego czasu życia i ciężkości objawów choroby to krzyżowanie jest niemal niemożliwe

PRZEPROWADZENIE BADANIA

Jako materiał do badania w rachubę wchodzi wymaz ze śluzówki policzka lub też 0,5 ml krwi wersenianowej. O dokładnym pobieraniu próbek informuje osobna ulotka informacyjna. Wynik badania jest z reguły w ciągu 14-21 dni. Na żądanie zleceniodawca otrzymuje materiał do pobrania wymazu policzkowego.