

CLAD - Canine Leukozyten Adhäsionsdefizienz

Englisch: Canine Leukocyte Adhesion Deficiency

Testdauer: 7 - 10 Tage (ab Probeneingang im Labor)

Abkürzung: CLAD

Synonyme:

Rassen: Irish Setter
Irish Red and White Setter
Mischlinge

Erbgang: autosomal rezessiv

Betroffenes Gen: *ITGB2* - Integrin-beta-2-Gen

Mutation: Basenaustausch G > C (Punktmutation)

Beschreibung: Die Canine Leukozyten Adhäsionsdefizienz - CLAD - ist eine angeborene Immunschwächekrankheit, bei der wichtige Funktionen des Immunsystems wie beispielsweise die aktive Aufnahme von Partikeln (Phagozytose) gestört sind. Diese Schwächung des Immunsystems führt zu schweren immer wiederkehrenden Infektionen und verläuft in der Regel tödlich.

Die Canine Leukozyten Adhäsionsdefizienz - CLAD - wird durch eine Mutation im *ITGB2*-Gen verursacht, welches für die Bildung eines bestimmten Oberflächenproteins, Integrin-beta-2 (CD18), der weißen Blutkörperchen (Leukozyten) verantwortlich ist. Dadurch wird die Funktionsfähigkeit der Leukozyten erheblich beeinträchtigt, was zu einer erhöhten Infektionsanfälligkeit betroffener Hunde führt. Für die Anheftung (Adhäsion) von Blutzellen wie beispielsweise die weißen Blutkörperchen an die Oberfläche von Geweben werden 3 Proteine benötigt, für die das *ITGB2*-Gen einen wichtigen Bestandteil liefert, die sogenannte beta-Untereinheit. Durch Veränderungen im Integrin-Gen wird die Funktion zahlreicher Zellen des Immunsystems negativ beeinträchtigt und in weiterer Folge auch die gesamte Immunabwehr.

Symptome: Erste Anzeichen einer caninen Leukozyten Adhäsionsdefizienz - CLAD - wie Nabelentzündungen, Zahnfleischentzündung (Gingivitis), Mandelentzündung (Tonsillitis) und chronische Hautentzündungen (Dermatitis) treten bereits einige Stunden bis maximal einige Wochen nach der Geburt auf. Typische Symptome der CLAD wie Anschwellen der Kieferknochen, Gelenkentzündungen, Gelenkschwellung und der für CLAD typische schwankende Gang kommen im Alter von etwa 8 bis 12 Wochen vor. Die betroffenen Hunde leiden an tiefen Infektionen von Hautwunden, Lederhautinfektionen an den Pfoten, einer geschwürartigen Hauterkrankung (Pyoderma), Entzündungen der Mundschleimhaut, Lungenentzündungen, Entzündungen der oberflächlichen Venen (Thrombophlebitis), Knochenmarksentzündungen (Osteomyelitis) und schlechter Wundheilung auch bei leichten Verletzungen (Giger et al. 1987).

Genetische Ursache:	<p>Der genetische Defekt ist bei Irish Settern und Irish Red and White Settern in Europa (Kijas et al. 1999; Kijas et al. 2000; Debenham et al. 2002; Verfaillie et al. 2004; Pfeiffer und Brenig 2005), den USA (Foureman et al. 2002) und Australien (Jobling et al. 2003) derselbe.</p> <p>Grund für die genetisch bedingte canine Leukozyten Adhäsionsdefizienz - CLAD - ist eine Mutation im <i>ITGB2</i>-Gen auf dem Hundechromosom 31 (Kijas et al. 1999, Kijas et al. 2000, Debenham et al. 2002, Foureman et al. 2002, Jobling et al. 2003, Verfaillie et al. 2004, Pfeiffer und Brenig 2005). Durch den Austausch der Base Guanin gegen ein Cytosin an einer bestimmten und für das Gen wichtigen Position, der sogenannten konservierten Position, kommt es sehr wahrscheinlich zum Verlust einer Disulfidbrücke und <i>ITGB2</i>-Protein kann nicht mehr korrekt und voll funktionsfähig hergestellt werden.</p>
Vererbung:	<p>Die genetisch bedingte canine Leukozyten Adhäsionsdefizienz beim Hund wird autosomal rezessiv vererbt (Renshaw und Davis 1979). Damit es tatsächlich zu einem Ausbruch der Erkrankung kommt, müssen zwei veränderte Genkopien vorliegen. Das bedeutet, dass sowohl die mütterliche, als auch die väterliche Kopie des <i>ITGB2</i>-Gens die genetische Veränderung aufweisen müssen. Männliche und weibliche Tiere können gleichermaßen von der Erkrankung betroffen sein. Anlageträger (carrier), also Tiere die nur eine veränderte Kopie besitzen, werden mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht von der Erkrankung betroffen sein. Durch die genetische Testung von Hunden auf Veränderungen im <i>ITGB2</i>-Gen kann festgestellt werden, ob ein Hund frei (free), Anlageträger (carrier) oder Merkmalsträger (affected) von der CLAD ist.</p>
Zuchtrelevanz:	<p>Bei autosomal rezessiven Erbgängen sind Anlageträger in der Regel selbst nicht erkrankt, können aber den Gendefekt mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % an die Nachkommen weitergeben. Würden demnach 2 Anlageträger miteinander verpaart werden, entstehen aus dieser Zucht zu 25 % erkrankte (affected) Nachkommen. Dies bedeutet aber nicht, dass Anlageträger generell aus der Zucht ausgeschlossen werden müssen. Vielmehr muss sichergestellt sein, dass der Zuchtpartner CLAD-frei (clear) ist. Hunde, die keine Überträger der Mutation sind, haben kein erhöhtes Risiko, betroffene Welpen zu bekommen.</p> <p>Mittels genetischem Test, welcher basierend auf den wissenschaftlichen Erkenntnissen in unserem Labor durchgeführt wird, kann eine Veränderung des verantwortlichen Gens eindeutig nachgewiesen werden. Die daraus gewonnenen Informationen über die genetische Veranlagung des untersuchten Tieres ermöglichen dem Züchter eine genaue Planung zukünftiger Verpaarungen.</p>
Genotypen:	<p>Nachfolgende Genotypen können für die Canine Leukozyten Adhäsionsdefizienz - CLAD gegeben sein:</p> <p>N / N CLAD-frei (clear) Der Hund besitzt 2 normale Gene und kann keine CLAD entwickeln bzw. kein krankes <i>ITGB2</i>-Gen an seine Nachkommen weitergeben</p> <p>N / CLAD CLAD-Anlageträger (carrier) Der Hund besitzt 1 normales Gen und 1 verändertes <i>ITGB2</i>-Gen (heterozygot). Die Veränderung wird mit hoher Wahrscheinlichkeit keinen Einfluss auf die Gesundheit haben. Das veränderte Gen wird mit 50 %iger Wahrscheinlichkeit an die Nachkommen weitergegeben</p> <p>CLAD / CLAD CLAD-Merkmalsträger (affected) Der Hund besitzt 2 veränderte <i>ITGB2</i>- Gene (homozygot) und wird ab einem bestimmten Alter von der Erkrankung selbst betroffen sein. Die veränderten Gene werden mit 100%iger Wahrscheinlichkeit an die Nachkommen weitergegeben.</p>

Testablauf: Die Analysen werden in unserem Labor basierend auf Mundschleimhautabstrichen des zu testenden Tieres durchgeführt. Das Testresultat wird per Mail bzw. auf Wunsch per Post zugesendet.

- Literatur:**
- Anderson, D.C. und Springer, T.A. (1987): Leukocyte adhesion deficiency: an inherited defect in the Mac-1, LFA-1, and p150,95 glycoproteins. *Annu Rev Med*, 38, 175- 94.
- Giger, U., Boxer, L.A., Simpson, P.J., Lucchesi, B.R. und Todd, R.F., 3rd (1987): Deficiency of leukocyte surface glycoproteins Mo1, LFA-1, and Leu M5 in a dog with recurrent bacterial infections: an animal model. *Blood*, 69 (6), 1622-30.
- Kijas, J.M., Bauer, T.R., Jr., Gafvert, S., Marklund, S., Trowald-Wigh, G., Johannisson, A., Hedhammar, A., Binns, M., Juneja, R.K., Hickstein, D.D. und Andersson, L. (1999): A missense mutation in the beta-2 integrin gene (ITGB2) causes canine leukocyte adhesion deficiency. *Genomics*, 61 (1), 101-7.
- Kijas, J.M., Juneja, R.K., Gafvert, S. und Andersson, L. (2000): Detection of the causal mutation for canine leukocyte adhesion deficiency (CLAD) using pyrosequencing. *Anim Genet*, 31 (5), 326-8.
- Debenham, S.L., Millington, A., Kijast, J., Andersson, L. und Binns, M. (2002): Canine leucocyte adhesion deficiency in Irish red and white setters. *J Small Anim Pract*, 43 (2), 74-5.
- Verfaillie, T., Verdonck, F. und Cox, E. (2004): Simple PCR-based test for the detection of canine leucocyte adhesion deficiency. *Vet Rec*, 154 (26), 821-3.
- Pfeiffer, I. und Brenig, B. (2005): Frequency of the canine leukocyte adhesion deficiency (CLAD) mutation among Irish red setters in Germany. *J Anim Breed Genet*, 122 (2), 140-2.
- Fouremant, P., Whiteley, M. und Giger, U. (2002): Canine leukocyte adhesion deficiency: presence of the Cys36Ser beta-2 integrin mutation in an affected US Irish Setter cross-breed dog and in US Irish Red and White Setters. *J Vet Intern Med*, 16 (5), 518-23.
- Jobling, A.I., Ryan, J. und Augusteyn, R.C. (2003): The frequency of the canine leukocyte adhesion deficiency (CLAD) allele within the Irish Setter population of Australia. *Aust Vet J*, 81 (12), 763-5.
- Renshaw, H.W. und Davis, W.C. (1979): Canine granulocytopenia syndrome: an inherited disorder of leukocyte function. *Am J Pathol*, 95 (3), 731-44.