

## TNS - Trapped Neutrophile Syndrom

Englisch: Trapped Neutrophil Syndrome

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

Abkürzung: TNS

Synonyme:

Rassen: Border Collie

Erbgang: autosomal rezessiv

Betroffenes Gen: *VPS13B - Vacuolar protein sorting 13 homolog B*

Mutation: Basenlöschung von 4 Basen (Deletion)

**Beschreibung:** Das Trapped Neutrophil Syndrome - TNS - ist eine angeborene Verminderung der weißen Blutkörperchen (Neutropenie) und einer Vergrößerung (Hyperplasie) der blutbildenden (myeloischen) Zellen im Knochenmark. In diesem werden zwar weiße Blutkörperchen (neutrophile Granulozyten) produziert, aber das Knochenmark ist nicht in der Lage sie an den Blutkreislauf abzugeben (Allan et al. 1996). Betroffene Hunde können im Fall einer Infektion keine wirksame Immunantwort (Reaktion des Immunsystems) aufbauen.

Der Mangel an neutrophilen Granulozyten, die für die Bekämpfung von Infektionen eine wichtige Rolle spielen, führt zu einer eingeschränkten Immunität. Demzufolge haben betroffene Hunde ein geschwächtes Immunsystem und können Krankheitserreger nicht effektiv bekämpfen. Dies führt letzten Endes zum Tod. Das Trapped Neutrophil Syndrome wird durch eine Mutation im *VPS13B*-Gen verursacht. Genaue Einzelheiten zur Funktion des *VPS13B*-Proteins sind jedoch nicht bekannt. Aufgrund der Ähnlichkeiten mit einem Gen in der Hefe (engl. yeast) wird vermutet, dass das *VPS13B*-Protein bei der Sortierung und dem Transport von Proteinen innerhalb der Zelle beteiligt ist. Es wird angenommen, dass es besonders wichtig bei der Bildung von Blutzellen und der Entwicklung bzw. Funktion des Auges und Gehirns ist.

**Symptome:** Erste Anzeichen eines Trapped Neutrophile Syndrome variieren stark je nach Art der Infektion. Erste klinische Anzeichen treten bereits einige Stunden bis maximal einige Wochen nach der Geburt auf. Je nach Art der Infektion, von welcher betroffene Hunde befallen sind, zeigen sie eine Vielzahl von Symptomen. Ebenso variieren Beginn und Schweregrad der Erkrankung. Mittels einer Knochenmarksbiopsie kann das Vorliegen der TNS diagnostiziert werden. Die Anzahl der weißen Blutkörperchen im Knochenmark ist laut Befund deutlich höher als im Blut. Betroffene Hundewelpen haben ein geschwächtes Immunsystem und sterben letztendlich an Infektionen, die sie nicht bekämpfen können.

**Genetische Ursache:** Grund für das genetisch bedingte Trapped Neutrophil Syndrome ist eine Mutation im *VPS13B*-Gen auf dem Hundechromosom 13 (Shearman and Wilton, 2011). Durch die Löschung der 4 Basen an einer bestimmten und für das Gen wichtigen Position, der sogenannten konservierten Position, kann das

VPS13B-Protein nicht mehr korrekt und voll funktionsfähig hergestellt werden. Die genauen Zusammenhänge zwischen der genetischen Veränderung im *VPS13B*-Gen und der TNS sind bis jetzt noch nicht eindeutig geklärt.

**Vererbung:** Das genetisch bedingte Trapped Neutrophil Syndrome beim Hund wird autosomal rezessiv vererbt (Allan et al. 1996, Shearman and Wilton 2011, Mizukami et al. 2012). 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 *VPS13B*-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 *VPS13B*-Gen kann festgestellt werden, ob ein Hund frei (free), Anlageträger (carrier) oder Merkmalsträger (affected) des TNS ist.

**Zuchtrelevanz:** 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 TNS-frei (clear) ist. Hunde, die keine Überträger der Mutation sind, haben kein erhöhtes Risiko, betroffene Welpen zu bekommen.

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.

**Genotypen:** Nachfolgende Genotypen können für das Trapped Neutrophil Syndrome gegeben sein:

N / N  
TNS-frei (clear)  
Der Hund besitzt 2 normale Gene und kann kein TNS entwickeln bzw. kein krankes *VPS13B*-Gen an seine Nachkommen weitergeben

N / TNS  
TNS-Anlageträger (carrier)  
Der Hund besitzt 1 normales Gen und 1 verändertes *VPS13B*-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

TNS / TNS  
TNS-Merkmalsträger (affected)  
Der Hund besitzt 2 veränderte *VPS13B*- 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.

**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:** J.R. Shearman, A.N. Wilton, A canine model of Cohen syndrome: Trapped neutrophil syndrome, *BMC Genomics*, 12 (2011), p. 258  
F.J. Allan, K.G. Thompson, B.R. Jones, H.M. Burbidge, R.L. McKinley, Neutropenia with a probable hereditary basis in Border collies, *New Zealand Veterinary Journal*, 44 (1996), pp. 67-72  
K. Mizukami, T. Shoubudani, S. Nishimoto, R. Kawamura, A. Yabuki, O. Yamato, Trapped neutrophil syndrome in a Border collie dog: Clinical, clinico-pathologic, and molecular findings, *Journal of Veterinary Medical Science*, 74 (2012), pp. 797-800

