

JIHOČESKÁ UNIVERZITA V ČESKÝCH
BUDĚJOVICÍCH

ZEMĚDĚLSKÁ FAKULTA

Studijní program: B4131 / Zemědělství

Studijní obor: Agroekologie

Katedra: Katedra zootechnických věd

Vedoucí katedry: doc. Ing. Miroslav Maršálek, CSc.

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Dědičně podmíněná imunologická
onemocnění u psů

Vedoucí bakalářské práce: Ing. *et* Ing. Božena Hosnedlová Ph.D.

Autor bakalářské práce: Lenka Krejčová

České Budějovice, 2015

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE (PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Lenka KREJČOVÁ**
Osobní číslo: **Z12223**
Studijní program: **B4131 Zemědělství**
Studijní obor: **Agroekologie**
Název tématu: **Dědičně podmíněná imunologická onemocnění u psů**
Zadávací katedra: **Katedra zootechnických a veterinárních disciplín a kvality produktů**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

Podobně jako u všech zvířat, existují také u psa kromě onemocnění infekčních, parazitárních, nemocí vyvolaných traumatickou příčinou či dietetickou chybou, choroby s genetickým podkladem, tj. vzniklé na základě mutace genu, přenášející se z generace na generaci. Tato mutace se může projevit již v době intrauterinního vývoje a vést k odumření plodu nebo k jeho trvalému poškození. Pokud je mutace životaschopná, poškozená genetická informace se může přenést na potomstvo. U recesivně dědičných chorob existuje navíc riziko narození nemocného potomka i u klinicky zdravých rodičů, kteří jsou však přenašeči mutované alely. Tyto jedince je nutné systematicky vyřazovat. S rozvojem molekulárně genetických metod se otevřela možnost velmi rychle odhalit nositele genetických vad a včas je z chovu eliminovat. Imunologická onemocnění patří k nejzávažnějším hereditárním onemocněním u psů vůbec. Cílem bakalářské práce je zpracovat literární přehled zabývající se problematikou dědičně podmíněných imunologických onemocnění u různých plemen psů.

Bakalářská práce bude zpracována formou rešerše. V literární studii uveďte přehled dosud popsaných nejdůležitějších imunologických onemocnění u různých plemen psů s informacemi o genetické podstatě, klinických projevech a současných možnostech léčby a zavedeném způsobu DNA testování. Ve své práci pojednejte zejména o syndromu adheze bílých krvinek, syndromu uvězněných neutrofilů, cyklické neutropenii, těžké kombinované imunodeficienci a dwarfismu. Při zpracování využijte jak tuzemské, tak i zahraniční recenzované vědecké práce a v závěru zdůvodněte nezastupitelnost metod molekulární genetiky v chovech psů.

Rozsah grafických prací: dle požadavků vedoucího práce

Rozsah pracovní zprávy: 30 - 40 stran

Forma zpracování bakalářské práce: tištěná/elektronická

Seznam odborné literatury:

Hai M., Adler R.L., Bauer T.R. Jr., Tuschong L.M., Gu1 Y.-C., Wu X. and Hickstein D.D., 2008. Potential genotoxicity from integration sites in CLAD dogs treated successfully with gammaretroviral vector-mediated gene therapy (Short communication). *Gene Therapy*, 15, 1067-1071.

Mizukami K., Shoubudani T., Nishimoto S., Kawamura R., Yabuki A. and Yamato A. Trapped Neutrophil Syndrome in a Border Collie Dog: Clinical, Clinico-Pathologic, and Molecular Findings. *The Japanese Society of Veterinary Science*, 797-800.

Shearman J.R., Zhang Q.Y., and Wilton A.N., 2006. Exclusion of CXCR4 as the cause of Trapped Neutrophil Syndrome in Border Collies using five microsatellites on canine chromosome 19. The Authors, Journal Compilation. International Society for Animal Genetics, *Animal Genetics*, 37: 72-89.

Vedoucí bakalářské práce: Ing. et Ing. Božena Hosnedlová, Ph.D.

Katedra zootechnických a veterinárních disciplín a kvality produktů

Datum zadání bakalářské práce: 28. března 2014

Termín odevzdání bakalářské práce: 15. dubna 2015

prof. Ing. Miloslav Šoch, CSc., dr. h. c.
děkan

JIHOČESKÁ UNIVERZITA
V ČESKÝCH BUDĚJOVICÍCH
ZEMĚDĚLSKÁ FAKULTA
studijní oddělení
Studentská 13
370 05 České Budějovice

L.S.

doc. Ing. Miroslav Maršálek, CSc.
vedoucí katedry

V Českých Budějovicích dne 28. března 2014

Prohlašuji, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb. v platném znění souhlasím se zveřejněním své bakalářské, a to v nezkrácené podobě elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejích internetových stránkách, a to se zachováním mého autorského práva k odevzdanému textu této kvalifikační práce. Souhlasím dále s tím, aby toutéž elektronickou cestou byly v souladu s uvedeným ustanovením zákona č. 111/1998 Sb. zveřejněny posudky školitele a oponentů práce i záznam o průběhu a výsledku obhajoby kvalifikační práce. Rovněž souhlasím s porovnáním textu mé kvalifikační práce s databází kvalifikačních prací Theses.cz provozovanou Národním registrem vysokoškolských kvalifikačních prací a systémem na odhalování plagiátů.

Datum

Podpis studenta

Poděkování

Ráda bych poděkovala Ing. et Ing. Boženě Hosnedlové Ph.D. za odborné vedení práce, cenné rady, věcné připomínky a vstřícnost při konzultacích.

ABSTRAKT

Bakalářská práce shrnuje poznatky o nejvýznamnějších primárních imunodeficiencích u různých plemen psů, jejich genetické podstatě, příznacích a možnostech jejich léčby: deficienci adherence leukocytů u psů, syndromu uvězněných neutrofilů, Pelger-Hüetově anomálii, těžké kombinované imunodeficienci, syndromu šedých kolií, selektivní IgA deficienci, deficienci C3 komplementu a nedostatku růstového hormonu s hypoplazií thymu u psů. Tato onemocnění, často s autozomálně recesivní dědičností, mají pro postižené jedince většinou fatální následky. Výzkum primárních imunodeficiencí u psů je podstatný také proto, že často slouží jako modelové studie pro obdobná lidská onemocnění.

Klíčová slova: Primární imunodeficiencie psů, CLAD, TNS, SCID, thymus, syndrom šedých kolií, Pelger-Hüetova anomálie, C3 složka komplementu

ABSTRACT

This thesis summarizes the most important findings of primary immunodeficiencies in different breeds of dogs, their genetic background, symptoms, their treatment options: canine leukocyte adhesion deficiency, trapped neutrophil syndrome, Pelger-Huet anomaly, severe combined immunodeficiency, grey collies syndrome, selective IgA deficiency, complement C3 deficiency and growth hormone deficiency with hypoplastic thymus in dogs. These diseases, often with autosomal recessive inheritance, are for affected individuals usually fatal. Research of primary immunodeficiencies in dogs is substantial also because it often serves as a model for similar studies human deficiencies.

Key words: Primary immunodeficiencies of dogs, CLAD, TNS, SCID, thymus, grey collies syndrome, Pelger-Huet anomaly, complement C3 deficiency

OBSAH

SEZNAM ZKRATEK.....	8
1. ÚVOD A CÍL PRÁCE.....	10
2. FUNKČNÍ SKUPINY IMUNOLOGICKÉHO SYSTÉMU.....	11
3. BUŇKY IMUNITNÍHO SYSTÉMU	12
3.1 Monocyty a makrofágy	12
3.2 Granulocyty	12
3.3 Lymfocyty	13
4. DEFICIENCE ADHERENCE LEUKOCYTŮ U PSŮ	14
4.1 Plemena predisponovaná ke CLAD	14
4.2 Charakteristika CLAD.....	15
4.3 Diagnostika a léčba CLAD.....	17
5. SYNDROM UVĚZNĚNÝCH NEUTROFILŮ	17
5.1 Plemena predisponovaná k TNS	17
5.2 Charakteristika TNS	18
5.3 Diagnostika a léčba TNS	19
6. PELGER-HUĚTOVA ANOMÁLIE	19
6.1 Plemena predisponovaná k PHA.....	20
6.2 Charakteristika PHA.....	22
6.3 Diagnostika a léčba PHA	23
7. TĚŽKÁ KOMBINOVANÁ IMUNODEFIENCE.....	23
7.1 Plemena predisponovaná k SCID	24
7.2 Kategorizace těžkých kombinovaných imunodeficiencí.....	24
7.3 Charakteristika X–SCID.....	26
7.4 Charakteristika SCID DNA-dependentní proteinkinázy.....	26
7.5 Diagnostika a léčba SCID	27
8. SYNDROM ŠEDÝ KOLÍ.....	27

8.1	Plemena predisponovaná k syndromu šedých kolií	28
8.2	Charakteristika syndromu šedých kolií	28
8.3	Diagnostika a léčba syndromu šedých kolií	29
9.	SELEKTIVNÍ IgA DEFICIENCE.....	30
9.1	Plemena predisponovaná k selektivní IgA deficienci	30
9.2	Charakteristika selektivní IgA deficiencie	31
9.3	Diagnostika a léčba selektivní IgA deficiencie	33
10.	DEFICIENCE C3 SLOŽKY KOMPLEMENTU	33
10.1	Charakteristika deficiencie C3 složky komplementu	33
10.2	Diagnostika a léčba deficiencie C3 složky komplementu	34
11.	NEDOSTATEK RŮSTOVÉHO HORMONU S HYPOPLAZIÍ THYMU	35
11.1	Plemena predisponovaná k nedostatku růstového hormonu s hypoplazií thymu	35
11.2	Charakteristika nedostatku růstového hormonu s hypoplazií thymu.....	35
11.3	Diagnostika a léčba nedostatku růstového hormonu s hypoplazií thymu	36
12.	ZÁVĚR	37
13.	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....	38
14.	ZDROJE POUŽITÝCH TABULEK A OBRÁZKŮ	48

SEZNAM ZKRATEK

CLAD – deficiencie adherence leukocytů u psů; canine leukocyte adhesion deficiency

LAD – deficiencie adherence leukocytů; leukocyte adhesion deficiency

BLAD – deficiencie adherence leukocytů u skotu; bovine leukocyte adhesion deficiency

TNS – syndrom uvězněných neutrofilů; trapped neutrophil syndrome

PHA - Pelger-Huětova anomálie; Pelger-Huët anomaly

SCID – těžká kombinovaná imunodeficiencie, severe combined immunodeficiency

X-SCID - těžká kombinovaná imunodeficiencie vázaná na X chromozom; severe combined immunodeficiency X-linked

1. ÚVOD A CÍL PRÁCE

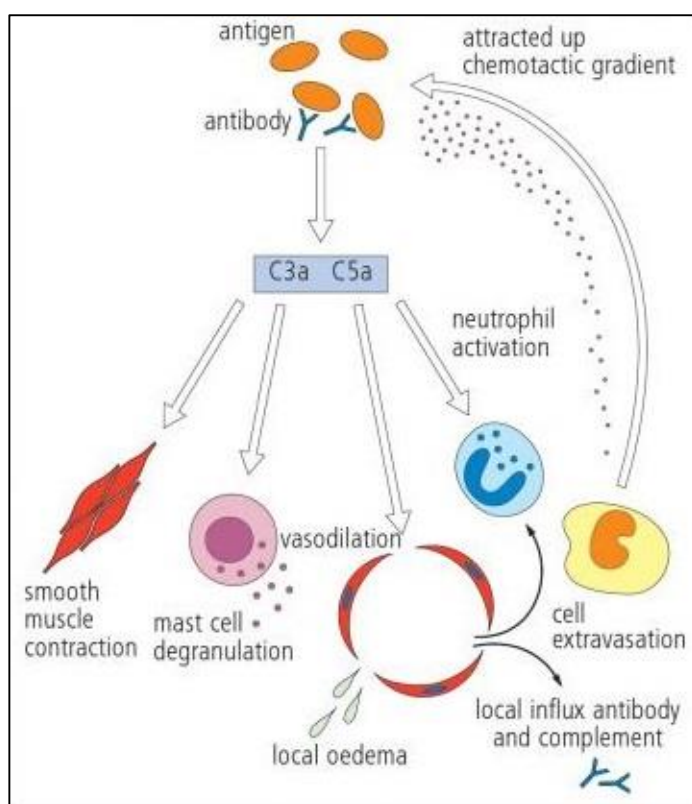
Pes neodmyslitelně patří k lidské populaci. Využíváme ho jako lovce, záchranáře, terapeuta, honáka, ochranáře, vojáka, tažnou sílu a v některých zemích dokonce jako zdroj masa a kožešiny. Jeho nejčastějším úkolem je však v dnešní době plnit roli rodinného společníka. Aby lidé vyzdvihli nebo vylepšili ty vlastnosti, kterých si na psech nejvíce cení, začali s jejich šlechtěním. Postupem času tak vzniklo na několik set plemen, která se liší jak svým vzhledem, tak i charakterem a dovednostmi. Lidská snaha plemena zdokonalovat, nebo někdy jen zachránit určité plemeno od vyhynutí, s sebou však nese své následky. Proto se v současnosti můžeme setkat u mnoha plemen s vrozenými vadami způsobenými právě šlechtěním, jako je hluchota, slepota, epilepsie a v neposlední řadě onemocnění imunitního systému.

Choroby označující se jako geneticky podmíněné jsou následkem určité mutace. K významným mutacím podmiňující imunologická onemocnění patří takové, které znemožňují syntézu proteinů nezbytných pro správnou funkci imunitního systému psa. Důsledkem takovýchto mutací je vznik primárních imunodeficiencí, tj. vrozených dysfunkcí imunitního systému. Tyto vady se nejčastěji projevují ihned po narození štěněte, některé mohou dokonce zapříčinit již smrt plodu v období prenatálního vývoje.

Cílem této bakalářské práce bylo zpracovat literární rešerši o nejvýznamnějších primárních imunodeficiencích vyskytujících se u různých plemen psů, popsat jejich charakteristiku a možnou léčbu.

2. FUNKČNÍ SKUPINY IMUNOLOGICKÉHO SYSTÉMU

Imunitní systém obecně dělíme na dvě funkční skupiny – vrozenou a získanou (adaptivní) imunitu. Vrozená imunita neboli imunita nespecifická je první obrana proti infekcím. Na rozdíl od adaptivní imunity je funkce té vrozené neměnná i při opakovaném vystavení těla stejné cizorodé látce. Není nijak specifická, takže se zapojuje při ochraně proti všem škodlivým vlivům. Součástí tohoto vrozeného systému je kůže, sliznice, žaludeční kyseliny, hleny respiračního systému nebo sliny. Další nezbytnou součástí jsou tzv. fagocyty, které mají schopnost pohltnout cizorodé částice v těle. Patří k nim zejména makrofágy a neutrofilů. Adaptivní imunita chrání tělo proti



Obr. 1: Role komplementu při vzniku zánětu. Jeho aktivace vede k produkci C3 a C5 složky. Zánětlivá reakce se skládá z kontrakce hladkého svalstva, rozšíření cév, degranulace žírných buněk a aktivace neutrofilů (Day, 2012).

konkrétním cizorodým látkám. K její aktivaci dochází až poté, co dojde k infekci organismu. Velkou výhodou adaptivní imunity je její imunologická paměť, tedy schopnost zapamatovat si jednotlivé imunitní odpovědi, a proto může být do budoucna její reakce mnohem účinnější. Adaptivní imunitu zprostředkovávají zejména lymfocyty (Day, 2012). B lymfocyty mají svou funkci při humorální (látkové imunitě) a mají schopnost produkovat protilátky (Day and Dobson, 2007). T lymfocyty jsou složkou buněčné

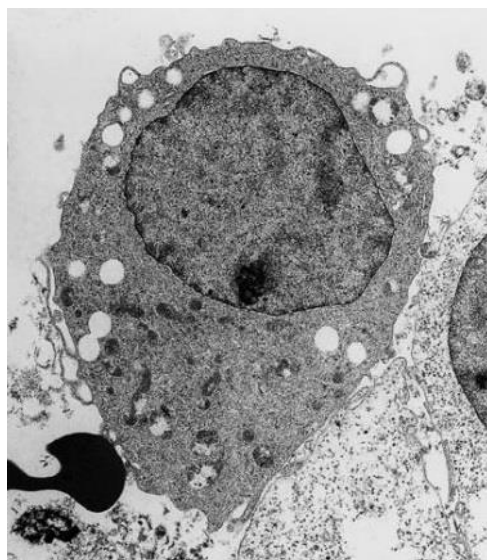
imunity. Při dysfunkci právě bílých krvinek (lymfocytů) dochází v organismu ke vzniku onemocnění, která se řadí do imunodeficiencí. Humorální imunita je významná z hlediska produkce imunoglobulinů, které se vážou na specifický antigen a následně

ho zneškodní. Další významnou složkou je tzv. komplement. Ten je schopen usmrtit patogenní buňky nebo vyvolávat zánět (obr. 1) (Day, 2012).

3. BUŇKY IMUNITNÍHO SYSTÉMU

3.1 Monocyty a makrofágy

Monocyty jsou velké buňky s jedním jádrem, které se nacházejí v krvi. Jejich vznik probíhá v kostní dřeni z primitivních bílých krvinek – retikulárních buněk (nejprve se monoblast dostane do stadia promonocytu a z něj se diferencuje monocyty). Monocyty kolují v krvi, ze které se po několika hodinách dostává do tkání. Dojde k jeho zvětšení a vznikne z něj makrofág (obr. 2). Monocytům se jinak říká nezralé makrofágy, protože samotný monocyty je v krvi prakticky neúčinný. Jejich velký význam je v oblasti



Obr. 2: Psí makrofág (Day, 2012)

diagnostiky. Pokud totiž v organismu dojde k imunitní odpovědi na nějaký antigen, množství monocytů v krvi se zvýší. Funkcí makrofágu je hned několik. Řídí hemopoézu (krvetvorbu), hemostázy a hojení ran a další. Jeho nejdůležitější funkcí je však proces fagocytózy. Ten zajišťuje pohlcení a zpracování nefunkčních, cizích nebo nemocných buněk. Makrofág bývá většinou první buňkou imunitního systému na místě zánětu, kde má za úkol rychle a nespecificky reagovat na škodlivou látku. Až poté se na místo dostanou buňky, které zajistí reakci specifickou (Day, 2012).

3.2 Granulocyty

Jde o druh bílých krvinek s polymorfním (proměnlivým) jádrem, vznikajících v kostní dřeni. Granulocyty existují ve třech skupinách.

Neutrofilní granulocyty jsou nejčetnějším typem bílých krvinek. Vyskytují se kromě krevního řečiště také přímo ve tkáních. Tam se podílí na opsonizaci a fagocytóze

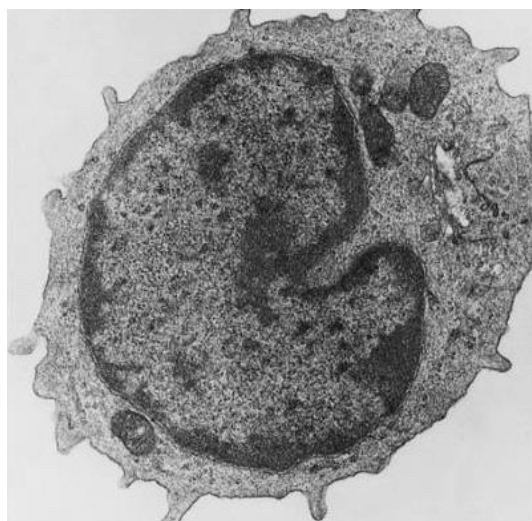
antigenů v organismu. Účastní se hlavně likvidace bakteriálních infekcí a také aktivují další složky imunitního systému díky exkreci některých cytokininů.

Eosinofilní granulocyty mají dvoulaločnaté jádro a početná granula. Jsou schopny fagocytózy, ale jejich nejvýznamnější funkcí je obrana organismu před mnohobuněčnými parazity. Jejich úkolem je koncentrovat se v místě průniku alergenů nebo parazitů. Toho jsou schopny díky diapedéze (schopnost procházet cévní stěnou kapilár a vstupovat do přilehlých tkání).

Bazofilní granulocyty tvoří pouze 1 % z celkového počtu bílých krvinek. Mají dvoulaločnaté jádro a tmavě fialová granula v cytoplasmě, obsahující velké množství histaminu a heparinu. To jsou látky, které způsobují tkáňové reakce, podílející se na alergických projevech (Day, 2012).

3.3 Lymfocyty

Patří mezi agranulocyty a představují různorodou skupinu imunitních buněk odlišujících se svou funkcí. Jsou to malé mononukleární buňky, které nemají téměř žádnou cytoplasmu. Stejně jako granulocyty i lymfocyty se dělí do tří skupin. Všechny vznikají v kostní dřeni. Lymfocyt je znázorněn na obr. 3.



Obr. 3: Psi lymfocyt (Day, 2012.)

T lymfocyty migrují z kostní dřene do brzlíku, kde následně dozrávají. Ničí nádorové buňky i buňky napadené virem, takže jsou velmi důležité pro specifickou imunitu. Některé z T-lymfocytů regulují imunitní systém vylučováním cytokininu do krve. Podle těchto funkcí se dělí na:

- Pomocné T lymfocyty stimulují další buňky imunitního systému díky sekreci cytokininů.
- Cytotoxické T lymfocyty zprostředkovávají imunitní odpověď a rozpoznávají buňky napadené parazity, které následně likvidují (Greeley *et al.*, 1996; Day, 2012).

Na povrchu T lymfocytů je přítomen T-buněčný receptor a CD antigeny (diferenciační skupina; cluster of differentiation).

B lymfocyty (jinak také B buňky) jsou buňky imunitního systému zodpovědné především za specifickou, protilátkami zprostředkovanou imunitní odpověď. Jako složka adaptivní imunity mají rovněž velký význam pro imunitní paměť, čehož se mj. využívá i při očkování. Receptorem B lymfocytů jsou imunoglobuliny (Ig) o kterých je podrobněji napsáno v kapitole 9.

NK buňky patří k vrozené imunitě organismu. Jsou to velké granulární buňky schopné zneškodnit nádorové buňky nebo buňky, které jsou napadené některým z virů. Od buněk T a B se liší přítomností granul v cytoplasmě. NK buňky mají na svém povrchu dva různé receptory. Lektinové receptory řídí zničení cílové buňky neboli cytotoxicitu, kterou naopak vypíná receptor druhý, rozpoznávající hlavní histokompatibilní komplex (rozeznává cizorodé struktury v organismu) (Day, 2012).

4. DEFICIENCE ADHERENCE LEUKOCYTŮ U PSŮ

Deficience adherence leukocytů u psů (CLAD; canine leukocyte adhesion deficiency) se týká výhradně psů plemene irský setr, irský červeno-bílý setr a jejich kříženců. Když se roku 1970 snažili v Irsku zachránit plemeno irského setra, bylo už pouze méně než deset jedinců kvalitního standardu. Díky příbuzenské plemenitbě jsou tedy zmínky o úmrtí psů na toto onemocnění již z roku 1975 (Debenham *et al.*, 2002, Zimmerman *et al.*, 2013). Je prokázáno, že jak u evropských, tak u amerických linií setrů jde o totožnou mutaci, která byla až sekundárně rozšířena do Spojených států z jiného kontinentu roku 1980 (Foureman, Whiteley and Giger, 2002).

4.1 Plemena predisponovaná ke CLAD

Irský setr je jedním ze čtyř plemen setrů. Vyznačuje se velmi atraktivním jasně červeným zbarvením. Pro svou neúnavnost při stavění zvěře (hlavně pernaté) byl vždy velmi ceněn. Díky svému věhlasu na výstavách proběhlo mnoho snah o zdokonalení křížením s jinými plemeny, jako například s ruským barzujem. Všeobecnou oblibou u veřejnosti se plemeno podstatně změnilo jak exteriérově, tak částečně i genově a

došlo tedy k rozdělení linie pracovní a výstavní, jak tomu bývá u všech "módních" plemen (Morris, 2004).

Než se objevilo plemeno irský setr, byl ve své domovině nejoblíbenějším loveckým plemenem **irský setr červeno-bílý**.

Od výše zmíněného se odlišuje nejen barvou srsti, ale i tělesnou konstitucí – více se podobá původním pracovním setrům, než současným výstavním (irským) setrům. Fenotypové rozdíly mezi těmito plemeny jsou patrné na obr. 4 a 5. Obliba plemene výrazně poklesla s popularizací psích výstav. Kolem roku 1940 však zájem o v té době již poměrně vzácné plemeno začal opět stoupat.

Od počátku 21. století se ve Velké Británii registruje na dvě stě štěňat s průkazem původu (Morris, 2004).



Obr. 4: Irský červeno-bílý setr (Van Kempen, A., <http://1url.cz/lvGA>)

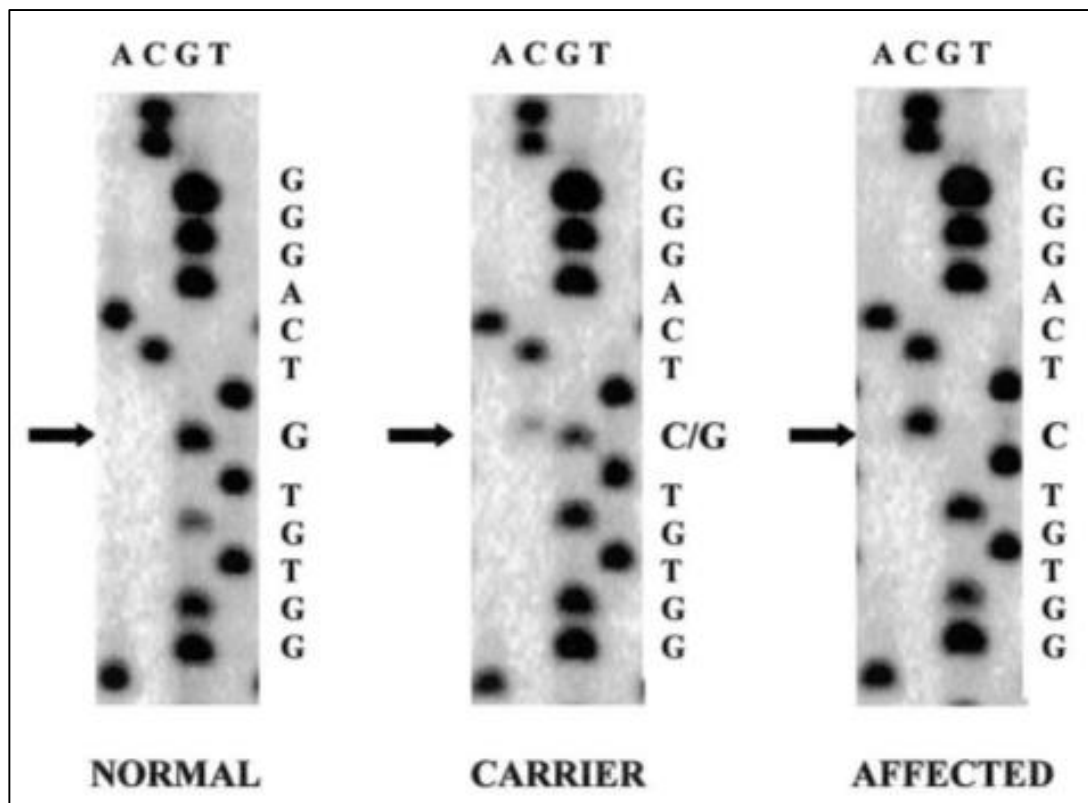


Obr. 5: Irský červený setr (Autor neuveden, <http://1url.cz/lvGy>)

4.2 Charakteristika CLAD

Jedná se o autozomálně recesivní onemocnění a jeho plné rozvinutí tedy nastane pouze v případě přenosu zmutované alely od obou rodičů. CLAD je charakterizován opakujícími se bakteriálními infekcemi daného leukocyty a zhoršeným hojením ran (Anderson *et al.*, 1985; Matsuura *et al.*, 1992). Štěňata obvykle umírají záhy po porodu v důsledku různých infekcí (pupeční šňůry, plic, kůže). Jde o řadu nespecifických infekcí, které jdou obtížně diagnostikovat (Pfeiffer and Brenig, 2005). Časté jsou také záněty mandlí a dásní. V pozdějších stádiích onemocnění může dojít k zánětu kostí, které způsobuje zhoršení pohybu až úplné ochromení. Klinické projevy CLAD jsou velmi podobné v případě LAD syndromu u lidí a BLAD syndromu u skotu, jelikož

u všech dochází k mutaci na tomtéž genu (Kijas *et al.*, 1999). Ať už jde o syndrom CLAD, LAD či BLAD, všechny způsobuje porucha $\beta 2$ -integrinu leukocytů. Glykoproteiny integriny (složené z částic α a β) jsou umístěny na povrchu bílé krvinky, kde zprostředkovávají přenos leukocytu do zánětlivé tkáně, tedy přilnavost leukocytu



Obr. 6: Oblast $\beta 2$ -integrinu genu *ITGB2*. Normální alela má na pozici 107 (označena šipkou) bázi guanin, postižená alela bázi cytosin. Výsledkem je změna výsledného proteinu v pozici 36. Vlevo zdravý jedinec, uprostřed nositel, vpravo postižený jedinec (Fouremán, Whiteley a Giger 2008).

k místu zánětu (adhezi). Při porušení části integrinu neprobíhá dostatečně imunitní reakce na infekci v organismu. Při CLAD dochází k substituci báze guanin na cytosin na pozici 107 exonu 3 genu pro $\beta 2$ -integrin (*ITGB2*), což zapříčiňuje změnu aminokyselin z cysteinu za serin v pozici 36 molekuly proteinu $\beta 2$ -integrinu (Obr. 6). Za normálních podmínek se cystein podílí na vzniku disulfidové vazby. Mutace způsobí zánik disulfidového můstku a dojde tedy k narušení funkce celé molekuly (Kijas *et al.*, 1999; Fouremán, Whiteley and Giger, 2002).

4.3 Diagnostika a léčba CLAD

Protože mutace způsobující CLAD je identifikována, můžeme díky testům DNA spolehlivě určit přenašeče, kteří nemají fenotypové projevy a vyřadit je z chovu. Pravděpodobnost spojení dvou nemocných jedinců - recesivních homozygotů, ale i nemocného a zdravého jedince je nepravděpodobná, protože jen málo postižených psů se dožívá produktivního věku. Genetické testy na zjištění CLAD se mohou provádět v jakémkoli věku zvířete. Symptomy onemocnění CLAD se dají ovlivnit antibiotiky nebo antiflogistiky, avšak pouze s krátkodobým účinkem (Bauer *et al.*, 2013). Výsledkem je zmírnění frekvence zánětů. Jediný úspěšný způsob léčby představuje transplantace kostní dřeně (Bauer *et al.*, 2011).

5. SYNDROM UVĚZNĚNÝCH NEUTROFILŮ

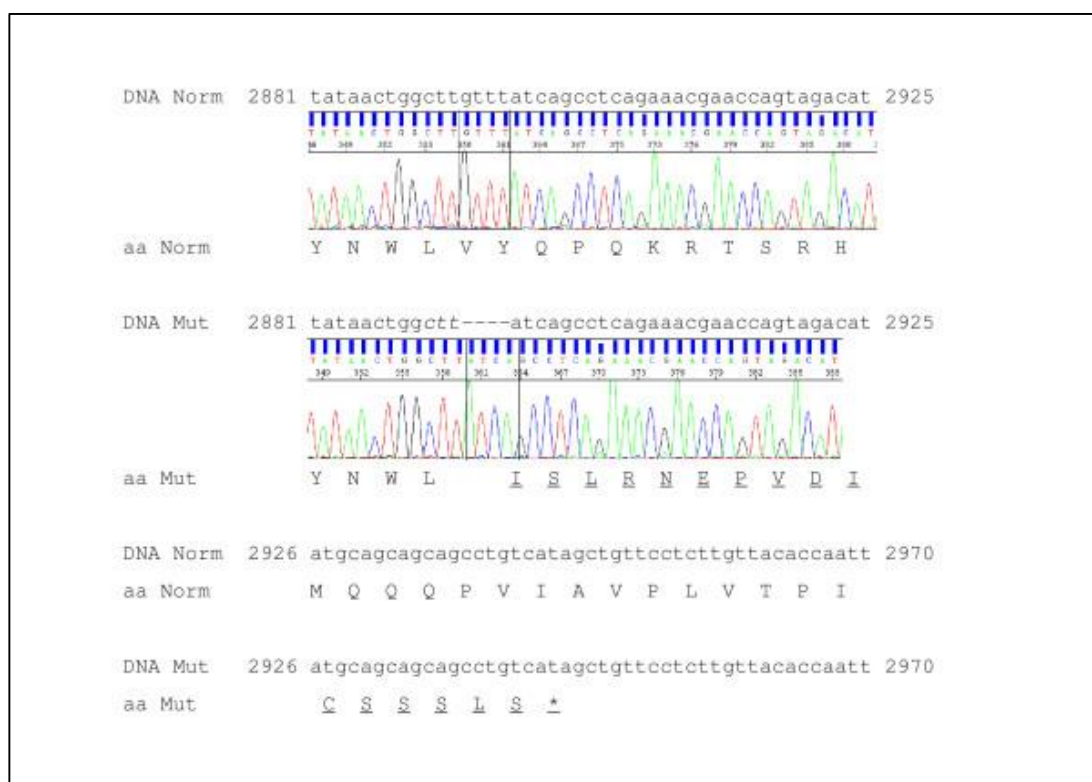
Syndrom uvězněných neutrofilů (TNS; trapped neutrophil syndrome) vznikl jako mnoho dalších genetických onemocnění díky inbreedingu (příbuzenské křížení). Všichni jedinci s TNS mají společného jednoho předka z australské linie border kolií. V téže zemi byl také tento syndrom poprvé popsán (Shearman and Wilton, 2011; Mason *et al.*, 2014).

5.1 Plemena predisponovaná k TNS

Border kolie je v současnosti patrně nejoblíbenější pes sportovních kynologů a je právem považována za nejdokonalejší ovčácké plemeno světa. Právě díky soutěžím ovčáckých psů, které se začali ve větší míře pořádat kolem roku 1873, se border kolie proslavila. Její historie samozřejmě sahá mnohem dále, ačkoli nynější název nese až od roku 1915. Dříve se nazývala buď skotská nebo jednoduše jen pracovní kolie. Nejen v soutěžích pasení, ale i v odvětvích současné sportovní kynologie, se stále častěji pořádají samostatné kategorie pro toto plemeno, protože svými schopnostmi převyšuje plemena ostatní. Klasickým zbarvením je černo-bílá varianta, ačkoli se v dnešní době často objevují i jiná zbarvení (Morris, 2004).

5.2 Charakteristika TNS

Jedná se autozomálně recesivní onemocnění (projeví se pouze u jedinců nesoucích obě mutované alely). Mutace probíhá na genu *VPS13B* v exonu 19. Dochází zde k deleci čtyř párů bází GTTT. Posloupnost bází u zdravého a mutovaného jedince je znázorněna na obr. 7. Následkem je vznik předčasného stop kodonu při syntéze proteinu, což vede k narušení správné funkce neutrofilů (Shearman and Wilton, 2011). Neutrofilů jsou nejvíce zastoupeným typem leukocytů nejen u psů, ale také u lidí. Protože se podílejí na likvidaci bakteriálních infekcí, jsou nezbytnou součástí imunitního systému. Ve zdravém organismu se neutrofilů po vytvoření a dozrání v kostní dřeni postupně uvolňují do krevního řečiště. U jedinců postižených TNS nedochází k uvolnění neutrofilů do krve (Shearman, Zhang and Wilton, 2006). Dojde k selhávání imunitního systému, protože organismus se nemůže bránit veškerým infekcím. Prvními příznaky TNS jsou průjemy, apatie, nechutenství nebo zhoršená pohyblivost. Projevují se už u dvoutýdenních štěňat. Ta záhy potom umírají, nebo jsou utracena. Maximálně se mohou dožít věku čtyř měsíců (Allan *et al.*, 1996).



Obr. 7: Sekvence aminokyselin pro *VPS13B*. Znázornění posloupnosti bází u zdravého jedince a jedince postiženého TNS (Shearman a Wilton 2011).

5.3 Diagnostika a léčba TNS

TNS se zjišťuje pomocí testů DNA (používá se od roku 2007) a to ze vzorků krve či stěrem z bukální sliznice (Mizukami *et al.*, 2013). Výsledkem testů mohou být tyto varianty: TNS/TNS – jedinec nese dvě kopie mutovaného genu, je tedy homozygotním a bude vždy na potomstvo předávat mutovanou alelu; TNS/n – jedinec má normální, tak i mutovanou kopii genu, pes je nositelem pro mutaci TNS a předává ji na své potomstvo s 50% pravděpodobností, sám však nemá projevy nemoci; n/n – test na mutaci je negativní, pes nebude předávat defektní gen na své potomstvo. V současnosti je v chovu velké množství přenašečů tohoto syndromu. V populaci border kolií byla frekvence mutované alely stanovena na průměrných 0,064 (Shearman and Wilton, 2011). Konkrétně je největší procento přenašečů v chovech z USA (16,5 %), Austrálie (15,4 %), Finska (13,0 %) a Německa (12,9 %) (Mizukami *et al.*, 2013). Proti TNS neexistuje účinná léčba (Allan *et al.*, 1996).

TNS byl použit jako modelové onemocnění při výzkumu Cohenova syndromu vyskytujícího se u lidí (Shearman and Wilton, 2011).

6. PELGER-HUĚTOVA ANOMÁLIE

Pelger-Huětova anomálie (PHA; Pelger–Huët anomaly) se vyskytuje ve dvou formách – kongenitální a získané. Kongenitální, tedy vrozená forma, je u lidí způsobena mutací genu pro receptor prolamin B. Tím se naruší proces dozrávání (maturace) granulocytů. Popsána byla v první polovině 20. století. Přesné místo mutace vrozené formy PHA u psů nebylo doposud zjištěno, i přesto, že její projevy byly poprvé popsány už před padesáti lety (roku 1965) u zástupce plemene Redbone Coonhound (Latimer, Campagnili and Danilenko, 2000). Získaná forma neboli pseudo-PHA vzniká v závislosti na jiných závažných onemocněních nebo některých druzích léčiv. U psů nebyla tato forma doposud popsána. Pro PHA má predispozice více plemen psů. Nejčastěji je spojována s australským ovčákem, ale můžeme ji najít i u jedinců plemen australský honácký pes, border kolie, basenji, samojed, německý ovčák, kokršpaněl, bostonský teriér, americký foxhound a v menší míře se PHA vyskytuje i u jejich kříženců (Šimerdová *et al.*, 2014; Latimer, Campagnili and Danilenko, 2000; Vale *et al.*, 2011). V roce 2011 Lukaszewska, Allison a Stepkowska poprvé popsali případ PHA také u plemene dánsko-švédský farmářský pes.

6.1 Plemena predisponovaná k PHA

Redbone coonhound neboli **Redboneův mývalí pes** je plemeno využívané k lovu mývalů, pum a dokonce i medvědů. Jeho předci byli přivezeni do Ameriky ze Skotska a Irska už v 18. století, ale první příslušníci čistého plemene redbone coonhound vznikali až ve 20. století díky hrstce nadšenců. V současnosti se z USA rozšířil také do Kanady, Mexika nebo Japonska. Je to jediný ze stromových honičů s jednotně ustáleným červeným zbarvením srsti, což je jeho základní poznávací znak (Morris, 2004).

Australský ovčák je plemeno nejvíce spojované s onemocněním PHA. I přes svůj název vznikl australský ovčák v USA, konkrétně v Kalifornii, kam se dováželi ovčáčtí psi z Austrálie. Ve své domovině se stalo plemeno velmi populární, čemuž nasvědčuje i vznik jeho miniaturní formy. Tito ovčáci mají jedinečné zbarvení, které je tak variabilní, že se stěží najdou dva jedinci se stejným zbarvením. Velkou zajímavostí také je, že se štěňata mohou narodit buď krátko nebo dlouhoocasá podle toho, jaké mají genetické predispozice (Morris, 2014).

Již první australští farmáři chovali odolné a pracovité psy, ze kterých později vznikl **australský honácký pes**. První pokusy o vyšlechtění se datují od roku 1830. Využilo se i přilítí krve psa dingo, dalmatina či bulteriéra. Kolem roku 1893 vznikl typově ustálený australský honácký pes. Zajímavostí je, že po psech dingo zdědili sklon k tiché práci – naháněný dobytek neplaší štěkotem, ale v tichosti se připlíží, takže udržují stádo klidnější (Morris, 2004).

Plemeno **border kolie** bylo představeno již u onemocnění TNS.

Dalším z plemen, které postihuje PHA, je africký **basenži**. Po tisíce let je používán jako všestranný lovecký pes, který je údajně schopen zachytit stopu na vzdálenost až 75 metrů. Toto plemeno je ale zajímavé i z jiných důvodů. Basenži vůbec neštěká a feny se hárají jen jednou ročně. To je pozůstatek divokých psovitých šelem. Zmínky o něm jsou dochovány již z dob starověkého Egypta (více než 4500 let). Od roku 1895 proběhly dva pokusy o dovezení tohoto plemene do Velké Británie, avšak oba byly neúspěšné, protože dovezení jedinci brzy zahynuli na psinku. První úspěšný dovoz proběhl až ve 20. století (Morris, 2004).

Samojed je typický špicovitý pes, v minulosti se vyskytující v mnoha barevných variantách, dnes pouze s bílou barvou srsti. Pochází z Ruska, kde fungoval jako strážce

sobích stád a také jako tažný pes saní. V 19. století byli samojedi dovezeni do Anglie, kde si je oblíbila královna Alexandra a stali se obecně velmi populárním společenským plemenem. Celá západní populace pravděpodobně pochází jen z asi dvanácti dovezených jedinců (Morris, 2004).

Německý ovčák je plemeno s celosvětovou oblibou. Nejvíce využívaný je jako pracovní a společenský pes. Cílené šlechtění započalo v 19. století a díky velmi přísným pravidlům chovu se dokázal upevnit jednotný typ. Nejstarší zástupci plemene měli rovnou zád', kratší trup a delší končetiny. Psi z výstavních kruhů však začali mít vlivem šlechtění zád' strmě skosenou dolů a zadní nohy natažené dozadu. Z důvodu větší atraktivnosti se v tomto trendu pokračovalo, což vedlo k problémům s kyčlemi. Tento směr šlechtění se zatím nepodařil zastavit a v současnosti se zdravotní problémy německých ovčáků spojené s nepřírozeným postojem poměrně rozšířily. Proto například v USA vznikla linie podobná původním jedincům s rovnou zádí, které se říká shiložští ovčáci (Morris, 2004).

Kokršpaněl je dnes nejrozšířenějším ze španělů. Společně se špringršpanělem představoval v minulosti plemeno zvané suchozemský španěl. Stejně jako tomu bylo u honičů v případě bigla, i mezi španěly začali být žádaní menší psi, kteří se lépe pohybovali v těžším terénu. Po čase bylo tedy původní plemeno suchozemského španěla rozděleno právě na většího špringršpaněla a kokršpaněla, který svou rychlostí, neúnavností, inteligencí a věrností vynahrazuje svou mírnou ztrátu na síle (Morris, 2004).

Plemeno vyšlechtěné v Nové Anglii pro psí zápasy se nazývá **bostonský teriér**. Prvním zástupcem, a tedy zakladatelem plemene, byl kříženec anglického buldoka a anglického bílého teriéra. Ten byl do Ameriky dovezen roku 1970 z Liverpoolu a po buldocích zdědil žíhané zbarvení, bílé znaky jsou naopak zásluhou teriéra. Pro zmenšení plemene byl ke šlechtění pravděpodobně využit také francouzský buldoček. Postupné zmenšování plemene mělo však za následek obtíže při porodu, který se i dnes musí často řešit císařským řezem. I přes to je bostonský teriér jedno z nejoblíbenějších plemen v Severní Americe (Morris, 2004).

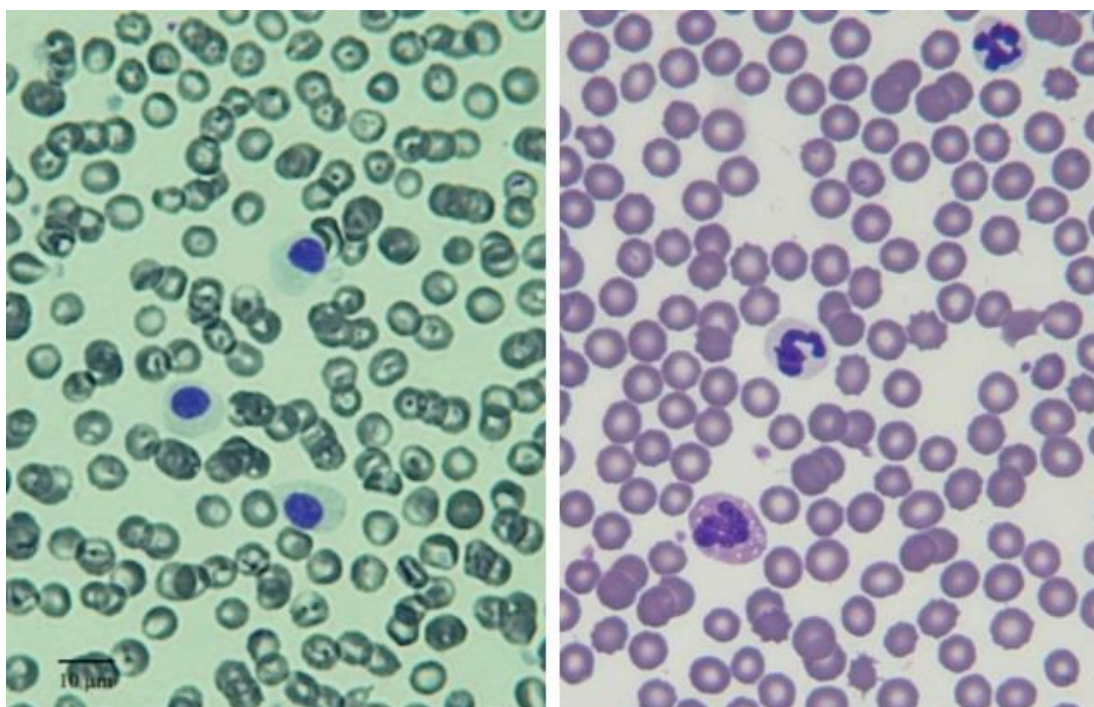
Americký foxhound je vyšší a štíhlejší variantou svého anglického předka. Historie plemene sahá do roku 1650, kdy se se svou první smečkou anglických foxhoundů usadil v Marylandu Robert Brooke. Z jeho chovu vznikali černo-tříslví psi a ne

trikolorní jako u původních anglických psů. Do Ameriky se podobným způsobem dostalo ještě několik dalších smeček z Anglie. Následným křížením těchto psů s francouzskými a irskými honiči vznikla konečná podoba amerického foxhaunda (Morris, 2004).

Dánsko-švédský farmářský pes vznikl nejspíše křížením foxteriérů s pinči. Je to všestranný pes nižšího vzrůstu, dříve používaný hlavně k lovu hlodavců. I přes to, že byl v minulosti téměř v každém venkovském sídle v Dánsku, došlo málem k jeho vyhynutí. Zachránit se ho podařilo teprve nedávno, a proto ho také zatím neuznává žádná kynologická organizace. Kromě Dánska se hojně vyskytuje také v nejjihnějších oblastech Švédska (Morris, 2004).

6.2 Charakteristika PHA

Pelger-Huětova anomálie je autozomálně dominantně dědičné onemocnění. U australských ovčáků se odlišuje neúplnou penetrancí, což znamená, že se mutovaná alela projeví ve fenotypu menšího počtu jedinců, než by se předpokládalo. Jedná se o poruchu vývoje myeloidních buněk, a to hlavně granulocytů a monocytů. Tato porucha spočívá v hyposegmentaci, resp. hypolobulaci buněčných jader, která je



Obr. 8: Vlevo je krevní nátěr nemocné feny, vpravo feny zdravé. Obě byly zástupkyně plemene australský ovčák (Šimerdová et al., 2014).

viditelná na obr. 8 (Šimerdová *et al.*, 2014). Při porovnání funkce leukocytů mezi psy zdravými a psy postiženými PHA nebyl nalezen žádný významný rozdíl v přilnavosti neutrofilů, chemotaxi, fagocytóze ani v obranyschopnosti organismu proti stafylokokům. B i T lymfocyty dostatečně spolupracují s imunitním systémem, z čehož vyplývá, že psi postižení PHA nejeví větší náchylnost k infekcím než psi zdraví. Pokud se ovšem Pelger-Huëtova anomálie vyskytne v homozygotní formě, je letální již v prenatálním vývoji (Latimer, Kircher and Lindle., 1989).

6.3 Diagnostika a léčba PHA

Vzhledem k tomu, že nevíme, kde přesně PHA vzniká, nezjišťujeme ji pomocí DNA testů, ale provádí se opakovaným cytologickým vyšetřením krevních nátěrů, zjišťujícím hyposegmentaci granulocytů. Zároveň je nutné vyloučit další příčiny tohoto stavu. Abnormalita vzhledu leukocytů se totiž vyskytuje i v případech závažnějších zánětů a leukémie a PHA je s nimi proto často zaměňována. Latimer, Campagnili a Danilenko (2000) však uvádí, že lze PHA u klinicky zdravých jedinců s přesností určit při jednorázovém nálezu hyposegmentovaných granulocytů s kondenzovaným chromatinem. Definitivní diagnózou je zjištění vrozené PHA alespoň u jednoho z geneticky příbuzných jedinců (Šimerdová *et al.*, 2014).

7. TĚŽKÁ KOMBINOVANÁ IMUNODEFICIENCE

Poprvé byla těžká kombinovaná deficiencie (SCID; severe combined immunodeficiency) u zvířat popsán v roce 1973 u arabských koní (Jezyk *et al.*, 1989). Konkrétně šlo o typ T-, B-, NK+, který postihuje i psy plemene Jack Russell teriér (Meek *et al.*, 2001). Roku 1983 byla jedna ze SCID mutací popsána u myši a roku 1989 Jezyk, Felsburg, Haskins a Petterson popsali poprvé SCID vázaný na X chromozom u basetů. Později se toto onemocnění prokázalo i u plemene velškorgi Cardigan (Jezyk *et al.*, 1989).

7.1 Plemena predisponovaná k SCID

Anglický baset vznikl díky náhodné mutaci, která zapříčinila v jinak normálním vrhu vysokonohých honičích psů narození několika jedinců nízkonohých. Tím vznikli pomalejší psi, kteří byli ideální pro lov s pěšími lovci. Díky zvláštnímu vzhledu se stali poměrně oblíbení i jako rodinní psi. Vedle pracovní linie tak vznikla i linie výstavní, která se od první jmenované poměrně výrazně liší – na hlavě má vrásčitější a volnější kůži (Morris, 2004).

Plemeno **velškorgi Cardigan** (obr. 9) se po mnoho století používalo k hnaní skotu (dobytek ovládalo chňapáním za hlezna). Proto bylo dříve plemeno větší a celkově mohutnější, než dnešní výstavní jedinci. Pochází, stejně jako jeho příbuzný velškorgi Pembroke, z jihozápadního Walesu. Dříve se mezi sebou tato plemena volně křížila, avšak na Crufově výstavě 1927 byla posuzována samostatně a roku 1935 oba typy oficiálně



uznal anglický Kennel Club *Obr. 9: Velškorgi Cardigan*

(Morris, 2004).

(Autor neuveden, <http://1url.cz/fvle>).

Jack Russell teriér nese jméno svého tvůrce, kterým byl anglikánský kněz John Russel, žijící v 19. století. Jeho doménou bylo norování lišek. Jedinci z Russelova chovu byli velmi oblíbení, což vedlo k neřízenému křížení s velškorgy, jezevčíky a jinými teriéry, takže co do vzhledu byli velmi odlišní. Jejich chov byl zaměřen pouze na výkon, exteriér se opomíjel. Proto Jack Russell teriéry neuznávala žádná kynologická organizace, ačkoli zakládajícím členem anglického Kennel Clubu byl právě John Russell. Patří k nejoblíbenějším plemenům ve Velké Británii (Morris, 2004)

7.2 Kategorizace těžkých kombinovaných imunodeficiencí

SCID jsou heterogenní skupinou autosomálně recesivních poruch, které charakterizuje disfunkce T- a B- lymfocytů. Typy SCID jsou následující:

SCID T-, B-, NK+

Jedná se o úplnou absenci lymfocytů T- a B- a naopak přítomností buněk NK (granulární buňka řazená mezi lymfocyty). K mutaci dochází na genu *RAG1* nebo *RAG2* které jsou lokalizovány na chromozomu 11p13. Při správné funkci tyto geny zajišťují V(D)J rekombinaci, což je náhodné spojování segmentů genů, které kódují velmi zásadní proteiny imunitního systému (Fischer, 2000).

SCID citlivý vůči ionizačnímu záření

Mutace na genu *Artemis* s lokací 10p způsobuje zvýšenou citlivost kmenových buněk a fibroblastů vůči ionizačnímu záření, protože je narušená schopnost opravy přerušení dvoušroubovice DNA (Fischer, 2000).

SCID způsobený deficiencí adenosindeaminázy

Enzym adenosindeamináza neboli ADA se účastní metabolismu purinů. Kóduje ho gen lokalizovaný v oblasti 20q13.11. Není známo přesné působení této mutace, předpokládá se však, že metabolity 2-deoxyadenosin a jeho deriváty, jsou toxické pro lymfocyty (hlavně typu T) (Fischer, 2000).

SCID způsobený deficiencí *JAK3*

Jde o formu mutace na genu *JAK3*, který se nachází v pozici 19q13.1. Kóduje Janusovu kinázu 3, která je nutná pro aktivaci leukocytů – realizuje biosignál po navázání molekuly na receptor. Jiný název této mutace je T-, B+, NK-, což znamená úplnou absenci T a NK lymfocytů (Fischer, 2000).

SCID T-, B+, NK+

Tato forma mutace může probíhat na více jak jednom druhu genu. Těmi jsou například *IL-7* lokalizovaný na 5q17, *LCA* lokalizovaný na 1q31-q32, *CD3D* lokalizovaný na 11q23 nebo *CD3E* lokalizovaný na 11q23. Jak sám název napovídá, jde o variantu zachovávající přítomnost B i NK a absencí T lymfocytů (Fischer, 2000).

SCID vázaný na chromozom X

Jedná se o mutaci genu pro receptoru interleukinu-2 (*IL2RG*) a jde o typ vyskytující se u psů, proto bude podrobněji popsán v následujícím textu (Fischer, 2000).

7.3 Charakteristika X–SCID

Hlavním klinickým rysem tohoto onemocnění je zpomalení růstu u štěňat, které je patrnější až po delší době. Protože mateřské mléko obsahuje protilátky, jsou infekční problémy u nově narozených štěňat eliminovány. Chronické či opakované infekce se objevují ve stáří šesti až osmi týdnů, protože tou dobou se začíná množství protilátek v mateřském mléce snižovat (Felsburg *et al.*, 1999). Dalšími příznaky mutace je pyodermie, respirační infekce a průjem, tedy infekce, které nereagují na léčbu antibiotiky. Později se může dostavit těžký zápal plic a infekce se rozšíří i do dalších systémů. Pokud není nemocným jedincům poskytnuta žádná léčba, většina obvykle zemře na některou ze stafylokokových infekcí a jen zřídka kdy přežijí třetí měsíc života (Jezyk *et al.*, 1989). Pro psy s X – SCID je typický dysplastický brzlík - hlavní orgán pro diferenciaci a dozrání T-lymfocytů (Toman *et al.*, 2009). Většinou také chybí lymfatické uzliny, takže u nich nedochází k filtraci lymfy a imunitní systém má tedy sníženou funkci. I když jsou v některých případech lymfatické uzliny přítomny, jsou téměř dysfunkční a je pro ně typická produkce malých lymfocytů. Vždy chybí mandle (Jezyk *et al.*, 1989). Na obr. 10 je znázorněna delece bází u psů postižených X-SCID. Mutace se týká genu pro receptory pro interleukiny IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 a IL-15. Zdraví jedinci mají CD45RA⁺, čili naivní fenotyp, kdežto jedinci postižení X–SCID mají fenotyp paměťový, tedy CD45RA⁻. I přesto že při této mutaci dochází ke snížení počtu lymfocytů, většina psů jich přesto má > 1000/ml (Luff *et al.*, 2014). Počet B lymfocytů je buď normální, nebo zvýšený, naopak počet lymfocytů T je výrazně snížený, někdy tyto buňky chybí úplně. Tato deficience se v postiženém vrhu projeví přibližně u poloviny samců (Toman *et al.*, 2009).

```
Normal TTGTTTCTGCTG TTTTCTTCTT TTTTCTGCTG TGTCTTCTGCT GGGGGTGGGG TTGTTTCTGCTT TGGTCTTCTTCTT
XSCID TTGTTTCTGCTG TTT----TTT TTTTCTGCTG TGTCTTCTGCT GGGGGTGGGG TTGTTTCTGCTT TGGTCTTCTTCTT
```

Obr. 10: Delece bází detekovaná na exonu 1 u psů s X-SCID (Luff *et al.*, 2014).

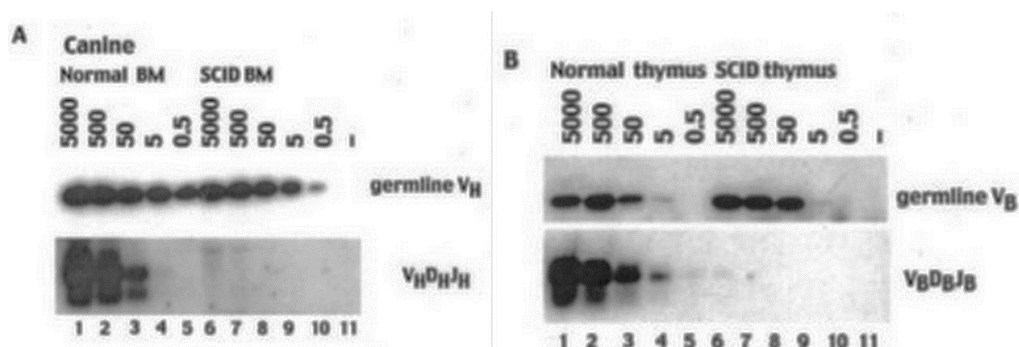
7.4 Charakteristika SCID DNA-dependentní proteinkinázy

Jedná se o autozomálně recesivně defektním enzymu DNA protein kinázy (DNA-PKcs; DNA- dependentní proteinkináza) (Bell *et al.*, 2002). Postižení jedinci mají těžkou lymfopenii a chybnou rekombinaci V(D)J (Perryman, 2004;

Ding *et al.*, 2002). Štěňata s tímto typem SCID umírají pár měsíců po narození na sekundární infekce. U většiny je zmenšena hmotnost brzlíku o 68% (obr. 11B) (Bell *et al.*, 2002). Podobné patologické příznaky se vyskytují i u koní (arabských plnokrevníků) a myši. Na rozdíl od těžké kombinované imunodeficience na X chromozomu mutace DNA-PKcs dochází ke snížení hladiny IgM (obr. 11A) a postihuje i fený (Perryman, 2004).

7.5 Diagnostika a léčba SCID

Bez transplantace kostní dřeně jsou všechny typy SCID fatální. Při absenci T lymfocytů je provedení transplantace snazší, protože nemůže dojít k odmítnutí dárcovské kostní dřeně a zákroku tedy nemusí předcházet chemoterapie. Jako dárce se většinou používá zdravý rodič nebo sourozenec. Jediným možným způsobem diagnózy jsou genetické testy DNA (Conley, 1991).



Obr. 11: A) Obsah imunoglobulinů v kostní dřeni zdravých jedinců (1-5) a psů se SCID DNA-PKcs. B) Množství T-lymfocytů v brzlíku zdravého (1-5) a nemocného psa SCID DNA-PKcs (6-10). (Meek *et al.*, 2001).

8. SYNDROM ŠEDÝ KOLIÍ

Nejprve byla cyklická neutropenie nebo také syndrom šedých kolií diagnostikována u lidí, později právě u kolií (Lund *et al.*, 1967). U lidí má však toto onemocnění projev dominantní, zatímco u psů je cyklická neutropenie recesivní (Horwitz *et al.*, 2007).

8.1 Plemena predisponovaná k syndromu šedých kolíí

Plemena **dlouhosrstá** (obr. 12) a **krátkosrstá kolie** (obr. 13) jsou až na rozdíl v délce srsti prakticky totožné. Jejich vyobrazení a popisy existují už od 18. století. Roku 1860 značně pomohla k popularitě hlavně krátkosrsté formy plemene přízeň Královny Viktorie. To samé nastalo i pro variantu dlouhosrstou, ale až ve 20. století díky královně Alexandře. Krátkosrstá forma byla obzvláště v dobách obou světových válek téměř na pokraji vyhynutí, a i když se chov opět ustálil, už nikdy nedohnala popularitu kolie dlouhosrsté. V současné době se obě plemena využívají především jako společenská, protože díky jejich až přecitlivělé povaze je složitější využívat je k původnímu účelu – jako pasteveckého psa (Morris, 2004).



Obr. 12: Dlouhosrstá kolie
(Autor neuveden, <http://1url.cz/pvlW>).

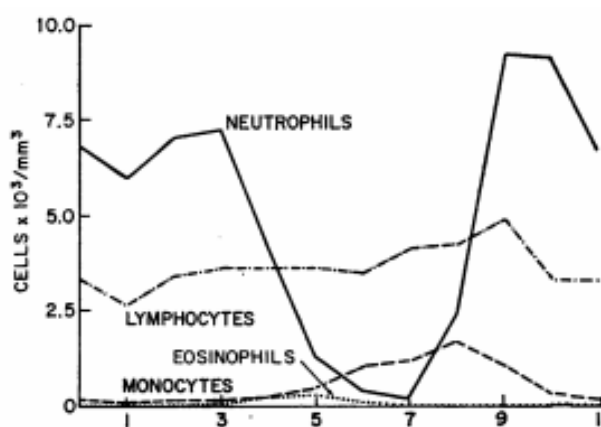


Obr. 13: Krátkosrstá kolie (Autor neuveden,
<http://1url.cz/Hvlw>).

8.2 Charakteristika syndromu šedých kolíí

Cyklická neutropenie je letální dědičné onemocnění. Jedná se o autozomálně recesivní poruchu, postihující krátkosrsté a dlouhosrsté kolie, avšak pouze jedince s šedým zbarvením srsti (Cheville, Cutlip and Moon, 1970). Syndrom šedých kolíí způsobuje u postižených jedinců cyklické kolísání četnosti krevních buněk vznikajících v kostní dřeni. Konkrétně jde o snížení počtu neutrofilních granulocytů (obr. 14) pod hranici fyziologické normy. To je způsobeno defektem při vývoji pluripotentních kmenových buněk (Dale, Alling and Wolff, 1972; Malířová, 2012). Onemocnění vede k podstatnému snížení obranyschopnosti organismu. Neutrofilní granulocyty mají totiž schopnost fagocytózy, takže jsou významné při nespecifické, tedy vrozené imunitě. Mutovaný gen je umístěn na chromozomu 19 v pozici 13.3 a nazývá se ELANE. Tento gen zodpovídá v organismu za tvorbu neutrofilní elastázy, což je enzym tvořený při spuštění imunitní reakce v těle. Zajišťuje modifikaci funkcí jednotlivých bílých

krvinek při vzniku infekce. U jedinců postižených cyklickou neutropenií může dojít až k více než patnácti mutacím tohoto genu. To vede k produkci elastázy, která sice neztratí úplně všechny vlastnosti elastázy klasické, je ale produkována neutrofily s kratší životností. Proces krvetvorby není schopen je tak rychle nahrazovat novými a tím dojde ke snížení imunity organismu (Severa, 2013). Neutropenie se opakuje v cyklech asi po deseti až čtrnácti dnech a přetrvává od tří do deseti dnů (Dale, Alling and Wolff, 1972). Projevuje se zánětem dásní a mizních uzlin, kostní nekrózou a infekcemi trávicího a respiračního ústrojí (Cheville, Cutlip and Moon, 1970). Pokud není včas započata léčba, štěňata umírají několik dnů po narození. I přes včasný veterinární zásah a kvalitní léčbu se postižení psi dožívají maximálně dvou až tří let, protože postupné vyčerpání organismu není možné zastavit, pouze zpomalit (Dale, Alling and Wolff, 1972; Dostál, 2007).



Obr. 14: Grafické znázornění poklesu neutrofilů u nemocného jedince při. Na ose x je znázorněn počet dnů, na ose y množství buněk (Dale, Alling and Wolff, 1972).

8.3 Diagnostika a léčba syndromu šedých kolí

Prvními příznaky postižení u štěňat může být nízká hmotnost a infekce pupeční rány. Jedná se vždy o jedince se stříbrně šedým zbarvením srsti (nemá však nic společného s genem Merle), kteří většinou mají nevýrazný pigment nosní houby (Malířová 2012). Při vyšetření krve poukazuje na syndrom šedých kolí snížené množství lymfocytů T a B (Wyand and Yang, 1981). Metodou sekvenace můžeme při testu DNA přesně určit, zda se jedná o danou mutaci. Samozřejmostí je poté vyloučení přenašečů z chovu, protože v případě heterozygotů se mutace může objevit i u jedince po zdravých rodičích (Dale, Alling and Wolff, 1972; Severa, 2013). Příznaky provázející cyklickou neutropenií se zmírňují antibiotiky. Další možností je pravidelné podávání lithia, které vyrovnává počet krevních buněk. Při přerušení aplikace se však příznaky vracejí (Hammond and Dale, 1979). Možnost léčby nabízí transplantace kostní dřeně, ta ovšem není ve veterinárním lékařství běžným zákrokem a stále je spíše ve fázi

experimentu. Zkouší se i léčba pomocí psiho faktoru stimulujícího tvorbu kolonií granulocytů (Canine G-CSF; granulocyte colony - stimulating factor) (Yamamoto *et al.*, 2011; Colijn *et al.*, 2007). Jedná se o polypeptid, který dokáže nahradit ztrátu granulocytů způsobenou cyklickou neutropenií (Demetri and Griffin, 1991).

9. SELEKTIVNÍ IgA DEFICIENCE

Selektivní IgA deficiencie postihuje jedince plemen bígl, šarpej, irský vlkodav a kokršpaněl (Hammarström, Vorechovsky and Webster, 2000; Moroff *et al.*, 1986). Podobná deficiencie, avšak v menší míře, se projevuje také u německých ovčáků, a hovoříme tedy o relativní IgA deficienci (German, Hall and Day 2000). U lidí je selektivní deficiencie IgA nejběžnější primární imunodeficiencí (Hammarström, Vorechovsky and Webster, 2000).

9.1 Plemena predisponovaná k selektivní IgA deficienci

Nejmenším z britských smečkových honičů je **bígl**. Má velmi dlouhou minulost jako lovecký pes, ale v současnosti se stále více uplatňuje ve výstavních kruzích. Dříve se nevyžadovala žádná předepsaná výška, bíglové tedy se chovali tak, aby jejich vzrůst odpovídal lovu s pěšími lovci. Dokonce vznikla miniaturní podoba tohoto plemene, zvaná "pocket beagle", která postupem času vymizela. Všechny jejich vlastnosti, díky kterým jsou velmi ceněni, jako je vyvážené zdraví, genetická a fyzická stabilita a velice dobrá povaha, se pro poměrně velké množství bíglů staly osudnými. Byli, a stále jsou, totiž používáni pro lékařské výzkumy (Morris, 2004).

Šarpej, vzhledově velmi nápadné plemeno, vzniklo nejspíše ze starobylého hlídacího "chanského psa" z období dynastie Chan (asi před 2000 lety). Typický je pro něj nadbytek kůže, který způsobuje kožní záhyby (obr. 15). Ty jsou sice v dospělosti redukovány, ale i přesto jsou stále dost patrné. Tento nadbytek kůže pravděpodobně vznikl díky neznámé mutaci. Čínští chovatelé tento znak záměrně podchytili, protože byl pro zápasnické psy výhodný. Díky dovážení psů pro zápasy z Evropy plemeno

šarpej málem zaniklo, protože jejich obrovské síle nemohlo konkurovat. Plemenu nepomohl ani nástup komunistického režimu ve druhé polovině 20. století. Úřady totiž na držení psů jako domácích mazlíčků uvalily obrovské daně a začaly je po tisících vybíjet. Roku 1978 byli šarpejové dokonce uvedeni v Guinnessově knize rekordů jako nejvzácnější plemeno světa s pouze šedesáti jedinci. Plemeno se sice podařilo zachránit, ale jako následky si odneslo zdravotní problémy. Velké problémy způsobují hluboké záhyby kůže, které je třeba často řešit chirurgicky.



Obr. 15: Kožní záhyby štěněte šarpeje (Warren Photographic, <http://1url.cz/bvlH>).

Jedním z největších plemen psů na světě je **irský vlkodav**. Jak prozrazuje jeho název, byl vyšlechtěn v Irsku k lovu vlků. Díky svým schopnostem byl natolik oblíben, že o něm vznikaly oslavné báje a legendy. V 18. století však došlo v Irsku k vyhubení vlka a zájem o vlkodavy začal rychle klesat. V polovině 19. století už zbylo jen několik málo jedinců, navíc různě prokřížených s jinými plemeny. Dodnes jsou spory o tom, zda kapitán George Augustus. Graham, který opět začal s chovem vlkodavů, plemeno zachránil, nebo vyšlechtil úplně nové. Podle toho je tedy možné, že původní irský vlkodav už dávno vyhynul. Ať už je plemeno původní nebo ne, jedná se o obrovského chrtu s velmi přívětivou povahou, z kterého vyzařuje klid a důstojnost (Morris, 2004).

Informace o plemenech **německý ovčák** a **kokršpaněl** jsou v kapitole o Pelger-Huětově anomálii.

9.2 Charakteristika selektivní IgA deficiencie

Selektivní IgA deficiencie se projevuje sníženou hladinou imunoglobulinu A (IgA) až na nedetekovatelnou úroveň v sekretech a v krvi (tab. 1). V krvi se nachází pět tříd protilátek: IgA, IgD, IgE, IgG a IgMⁱ. Největší množství tvoří IgG dále IgM a IgA. Ve výrazně nižším množství je přítomen IgD. IgE má velmi krátký poločas rozpadu a tomu odpovídá i jeho množství v organismu. (Hammarström, Vorechovsky and Webster, 2000).

IgA protilátky se jinak nazývají jako protilátky slizniční a to z toho důvodu, že je produkují lymfocyty B, vyskytující se ve slizničních vrstvách. Celkově se jedná o jednu z nejvíce zastoupených protilátek organismu. Jsou tvořeny z molekul složených ze dvou těžkých a dvou lehkých řetězců. Těžký řetězec je tvořen jednou variabilní a třemi konstantními doménami, lehký řetězec se pak skládá z jedné variabilní a jedné konstantní imunoglobulinové domény. IgA se v dimerní podobě nachází v séru. Když dojde k jeho sekreci, na povrchu sliznic se okamžitě pojí

Tab. 1: Porovnání množství imunoglobulinů, B a T lymfocytů v séru. Sledovaní jedinci jsou postiženi selektivní IgA deficiencí (Felsburg, Glyckman and Jezyk, 1985).

Sledovaní jedinci			
	Pes	Fena	Normální hodnota*
Imunoglobuliny (mg/dl)			
IgG	1450	1300	1235 ± 261
IgM	185	138	130 ± 55
IgA	< 5	< 5	35 ± 8
B- a T-lymfocyty (%)			
B-lymfocyty	31,6	24,8	26,4 ± 6,1
T-lymfocyty	61,2	67,3	64,9 ± 5,6

* Normální hodnota platí pro psy ve věku od 4 do 6 měsíců.

s proteinem (tzv. sekreční komponentou), která IgA chrání proti štěpícím se enzymům. IgA má v organismu dvě hlavní funkce. Reaguje na adhezní molekuly bakterií a blokuje je a také se podílí na opsonizaci, při které jsou označeny částice určené k fagocytóze (Day, 2012; Ostrander and Ruvinsky, 2012). U psů nebyla doposud

¹ U dvou příbuzných dobrmanů byla prokázána také selektivní IgM deficiencie, která měla u každého z nich jiné klinické příznaky. Laboratorní vyšetření u nich odhalilo kromě téměř chybějící IgM také snížené množství IgG. Hladina IgA byla v normálu (Toman *et al.*, 2009).

objasněna molekulární podstata této imunodeficiency. Stejně tak není znám způsob dědičnosti, někteří jedinci vykazovali dědičnost autozomálně dominantní, jiní autozomálně recesivní. U postižených jedinců jsou hladiny protilátek IgD, IgG a IgM v normálu, hladina IgA je naopak značně snížena. Serologické reakce probíhají v normálu, dochází k primární i sekundární humorální odpovědi. Také počet T a B lymfocytů není ve většině případů nijak poznamenán. Nemocní jedinci trpí opakujícími se infekcemi horních cest dýchacích a chronickou dermatitidou. Podobné příznaky se vyskytují i lidí (Hammarström, Vorechovsky and Webster, 2000).

9.3 Diagnostika a léčba selektivní IgA deficiencie

Selektivní IgA deficienci zjišťujeme z krevního séra. Konkrétně v něm sledujeme sníženou koncentraci IgA, jehož hladina se u postižených psů pohybuje v množství menším než 0,05 g/l (u psa ve věku dvou měsíců) (Toman *et al.*, 2009). Léčba je obtížná, jelikož imunostimulační látky, které se v tomto případě využívají, musíme aplikovat individuálně a pacienta přitom podrobovat pravidelným laboratorním kontrolám (Hammarström, Vorechovsky and Webster, 2000).

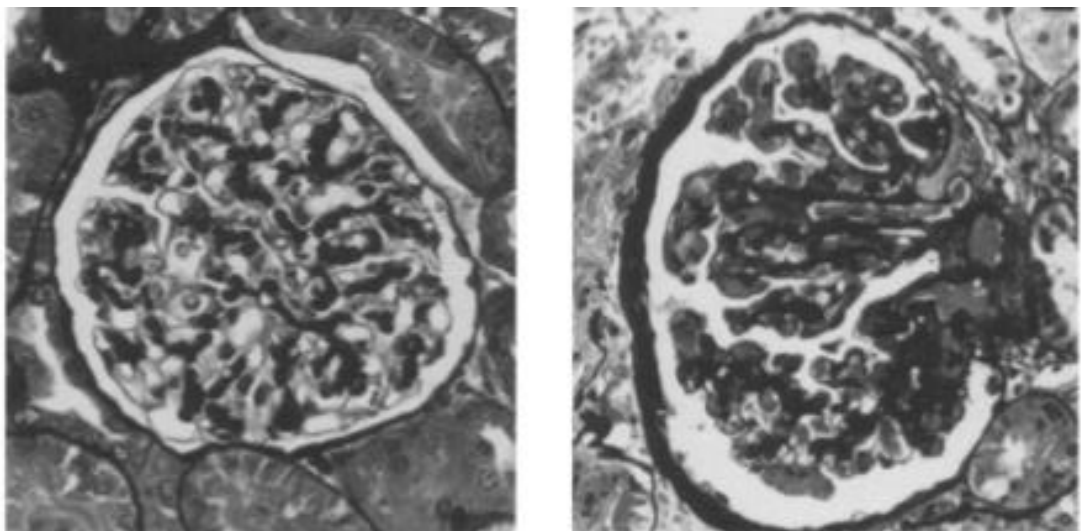
10. DEFICIENCE C3 SLOŽKY KOMPLEMENTU

V ochranné funkci komplementu hraje klíčovou roli mj. i jeho třetí složka (C3). Tato složka zajišťuje aktivaci opsonizace, usnadňuje výběr imunitních komplexů, je součástí enzymů, které aktivují další složky komplementu (C5 až C9) a také má rozhodující funkci při průběhu chemotaxe. U psů se můžeme setkat s deficiencí právě této C3 složky (Ameratunga *et al.*, 1998). Ačkoliv byl jeden z prvních výzkumů prováděn na skupině bretaňských ohařů (Blum *et al.*, 1985), toto onemocnění se nevztahuje k žádnému konkrétnímu plemeni psa (Ameratunga *et al.*, 1998).

10.1 Charakteristika deficiencie C3 složky komplementu

Jedná se o autozomálně recesivní poruchu, která má za následek významné snížení opsonizační a chemotaktické aktivity organismu, což znamená, že imunita postižených

jedinců je podstatně náchylnější k infekcím. Postižení jedinci mají méně než 0,0003 % z běžného množství C3 v séru (Ameratunga *et al.*, 1998). Klinicky se tento deficit projevuje vážnými bakteriálními infekcemi v různých formách, mezi které patří pyometrie, septikemie nebo pneumonie. Důsledkem těchto infekcí může být glomerulonefritida a amyloidóza (u jedné třetiny postižených jedinců) (Toman *et al.*, 2009). Právě onemocnění ledvin u psů s deficitem C3 může sloužit jako model při výzkumu nedostatku komplementu u lidí (obr. 16) (Cork *et al.*, 1991). Molekulární podstata tohoto defektu nebyla přesně definována, i když studie prokázaly, že deficiencie C3 u psů je důsledkem nulové alely strukturálního genu pro tuto složku. Při studiu cDNA bylo dokázáno, že deficit C3 složky je výsledkem delece cytosinu v pozici 2136, jejímž následkem je předčasně zařazený stop kodon (Ameratunga *et al.*, 1998).



Obr. 16: Změny v glomerulech ledvin u psů s C3 deficiencí. Vlevo u měsíc starého štěněte, vpravo u osmiletého psa (Cork *et al.*, 1991).

10.2 Diagnostika a léčba deficiencie C3 složky komplementu

Množství C3 složky komplementu zjišťujeme z krevního séra. V současnosti se nejběžněji používá metoda ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay). Ta je založena na aktivaci komplementu, která umožní detekci deficiencie (Babíčková, 2009). Nedostatek C3 složky komplementu je neléčitelný (Toman *et al.*, 2009).

11. NEDOSTATEK RŮSTOVÉHO HORMONU S HYPOPLAZIÍ THYMU

Původ této imonudeficience nebyl doposud zjištěn, avšak předpokládá se, že se jedná o autozomálně recesivní genetickou poruchu. Setkáváme se s ní u výmarských ohařů (Roth *et al.*, 1984; Toman *et al.*, 2009).

11.1 Plemena predisponovaná k nedostatku růstového hormonu s hypoplazií thymu

Výmarský krátkosrstý ohař (obr. 17) je jedinečný díky své stříbřité barvě srsti. Plemeno vzniklo na dvoře velkovévody Augusta počátkem 19. století. Počátek cíleného chovu je datován od roku 1810. Při jeho šlechtění byli údajně využíváni bladhoundi, francouzští honiči a němečtí ohaři. Jeho původním využitím byl lov vysoké, vlků a medvědů, ale vzhledem k početnému úbytku těchto zvířat byl dále šlechtěn i pro lov pernaté. Po dlouhé roky plemeno procházelo velmi pečlivou selekcí z důvodu zachování jeho původní podoby.



Obr.17: Výmarský ohař krátkosrstý
(Prodomasua Praga,
<http://1url.cz/CvlG>).

Tvrdá pravidla chovu také zakazovala prodej psů nečlenům klubu chovatelů

výmarských ohařů a štěňata nevhodná k chovu se utrácela. Tato tvrdá pravidla zajistila, že má toto plemeno i v dnešní době dobré zdravotní predispozice (Morris, 2004).

11.2 Charakteristika nedostatku růstového hormonu s hypoplazií thymu

U postižených jedinců dochází k absenci kortikální vrstvy brzlíku, s čímž je spojena deficience růstového hormonu. Množství leukocytů je v normálu, ale je narušena funkce neutrofilů (Roth *et al.*, 1980; 1984). Také bylo prokázáno výrazně nižší množství IgG a IgM v krvi postižených psů (Couto *et al.*, 1989). U štěňat nebyly po

narození prokázány žádné klinické abnormality. Ve věku asi tří týdnů však začínají být letargická a přestávají přijímat potravu. Poté nastává zpravidla pneumonie, která může přejít až v septikemii, což je bakteriální infekce postihující organismus. K úmrtí štěňat dochází dva až devět týdnů po pozorování prvních příznaků (Toman *et al.*, 2009). Tato anomálie je často nazývána dwarfismem. Skutečný dwarfismus (neboli nedostatek růstového hormonu) se vyskytuje u plemene německý ovčák. Byl prokázán jako autozomálně recesivní onemocnění, které není zařazeno do primárních imunodeficiencí. Odlišný od anomálie výmarských ohařů je nejen tím, že nezasahuje imunitní systém, ale také se většinou objevuje pouze u jednoho štěněte z vrhu, kdežto u výmarských ohařů dochází k postižení vrhu celého (Kooistra *et al.*, 2000; Couto *et al.*, 1989).

11.3 Diagnostika a léčba nedostatku růstového hormonu s hypoplazií thymu

Množství růstového hormonu zjišťujeme pomocí krevních testů, které nám zároveň prozradí i množství IgG a IgM. Toto onemocnění nám indikuje také skutečnost, že jedinec nereaguje na léčbu antibiotiky a množství růstového hormonu se nestabilizuje ani po provokačních injekcích. Jediná pozitivní reakce na léčbu byla zaznamenána po podání thymosinu alfa-1 (Roth *et al.*, 1984). Jedná se o imunomodulační lék, který zvyšuje funkci T lymfocytů (Špičák *et al.*, 2008). Terapie zahrnuje čtrnáct dávek thymosinu alfa-1 po dobu dvou měsíců. Po této době došlo u nemocných štěňat ke klinickému zlepšení a výraznému ztluštění kůry brzlíku (Roth *et al.*, 1984; Goff *et al.*, 1987).

12. ZÁVĚR

Primární imunodeficiencie mají za následek snížení funkčnosti imunitního systému, což vede k náchylnosti organismu k nejrůznějším patogenům. Tyto deficiencie způsobuje změna genetické informace. Při jejich diagnostice hraje významnou roli molekulární genetika, díky které jsme schopni detekovat zodpovědnou genovou mutaci, na kterém mutace probíhá a také vysvětlit mechanismus vzniku mnohých poruch imunity.

Výzkum této problematiky je významný hned z několika důvodů. Vzhledem ke vzrůstající celosvětové oblibě chovu psů, je zapotřebí klást důraz na výběr hodnotných chovných jedinců. Tím samozřejmě nejsou jen psi a feny kvalitního exteriéru, ale především by to měli být jedinci s pevným zdravím a vyrovnanou povahou. A právě genetické testy DNA umožňují vždy spolehlivě určit přenašeče vrozených onemocnění a jedince z chovu vyřadit a zabránit tak dalšímu šíření dané deficiencie. Dalším významným aspektem výzkumu deficiencí u psů je fakt, že některé z nich mohou sloužit jako modelová onemocnění při výzkumu obdobné lidské deficiencie, jako je tomu například u syndromu uvězněných neutrofilů border kolií.

13. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- ALLAN, F. J., K. G. THOMPSON, B. R. JONES, H. M. BURBIDGE a R. L. MCKINLEY. 1996, Neutropenia with a probable hereditary basis in Border Collies. *New Zealand Veterinary Journal* [online]. vol. 44, issue 2, s. 67-72 [cit. 2015-04-20]. DOI: 10.1080/00480169.1996.35937. Dostupné z: <http://www.sciquest.org.nz/node/35937>
- AMERATUNGA, R., J. A. WINKELSTEIN, L. BRODY, M. BINNS, L. C. CORK, P. COLOMBANI a D. VALLE. 1998, Molecular analysis of the third component of canine complement (C3) and identification of the mutation responsible for hereditary canine C3 deficiency. *Journal of immunology* [online]. issue 6 [cit. 2015-04-21]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9510185>
- ANDERSON, D. C., F. C. SCHMALSTEIG, M. J. FINEGOLD, B. J. HUGHES, R. ROTHLEIN, L. J. MILLER, S. KOHL, M. F. TOSI, R. L. JACOBS, T. C. WALDROP, A. S. GOLDMAN, W. T. SHEARER, T. A. SPRINGER, Timothy A. SPRINGER a Donald C. ANDERSON. 1985, The Severe and Moderate Phenotypes of Heritable Mac-1, LFA-1 Deficiency: Their Quantitative Definition and Relation to Leukocyte Dysfunction and Clinical Features. *Journal of Infectious Diseases* [online]. vol. 152, issue 4, s. 191-206 [cit. 2015-04-18]. DOI: 10.1007/978-1-4684-4964-8_11. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3900232>
- BABÍČKOVÁ, K., S. TOLAROVÁ a P. HYRŠL. 2009, *Humorální složky nespecifické antibakteriální imunity psů a jejich stanovení*. Brno, 2009. ISBN 978-80-87189-03-0.
- BAUER, T. R., E. M. OLSON, Y. HUO, L. M. TUSCHONG, J. M. ALLEN, Y. LI, T. H. BURKHOLDER a D. W. RUSSELL. 2011, Treatment of canine leukocyte adhesion deficiency by foamy virus vectors expressing CD18 from a PGK promoter. *Gene Therapy* [online]. vol. 18, issue 6, s. 553-559 [cit. 2015-04-20]. DOI: 10.1038/gt.2010.169. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21228879>

- BAUER, T. R., L. M. TUSCHONG, K. R. CALVO, H. R. SHIVE, T. H. BURKHOLDER, E. K. KARLSSON, R. R. WEST, D. W. RUSSELL a D. D. HICKSTEIN. 2013, Long-Term Follow-up of Foamy Viral Vector-Mediated Gene Therapy for Canine Leukocyte Adhesion Deficiency. *Molecular Therapy* [online]. vol. 21, issue 5, s. 964-972 [cit. 2015-04-20]. DOI: 10.1038/mt.2013.34. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23531552>
- BELL, T. G., K. L. BUTLER, H. B. SILL, J. E. STICKLE, J. A. RAMOS-VARA a M. J. DARK. 2002, Autosomal Recessive Severe Combined Immunodeficiency of Jack Russell Terriers. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* [online]. vol. 14, issue 3, s. 194-204 [cit. 2015-04-18]. DOI: 10.1177/104063870201400302. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12033674>
- BLUM, J. R., L. C. CORK, J. M. MORRIS, J. L. OLSON aj. A. WINKELSTEIN. 1985, The clinical manifestations of a genetically determined deficiency of the third component of complement in the dog. *Clinical Immunology and Immunopathology* [online]. vol. 34, issue 3, s. 304-315 [cit. 2015-04-21]. DOI: 10.1016/0090-1229(85)90179-5. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0090122985901795>
- COLIJN, C., C. FOLEY a M. C. MACKEY. 2007, G-CSF treatment of canine cyclical neutropenia: A comprehensive mathematical model. *Experimental Hematology* [online]. vol. 35, issue 6, s. 898-907 [cit. 2015-04-21]. DOI: 10.1016/j.exphem.2007.02.015. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301472X07001580>
- CONLEY, M. E. 1991, X-linked severe combined immunodeficiency. *Clinical Immunology and Immunopathology* [online]. vol. 61, issue 2 [cit. 2015-04-20]. Dostupné z: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090122905800431>

- CORK, L. C., J. M. MORRIS, J. L. OLSON, S. KRAKOWKA, A. J. SWIFT a J. A. WINKELSTEIN. 1991, Membranoproliferative glomerulonephritis in dogs with a genetically determined deficiency of the third component of complement. *Clinical Immunology and Immunopathology* [online]. vol. 60, issue 3, s. 455-470 [cit. 2015-04-19]. DOI: 10.1016/0090-1229(91)90101-f. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1864020>
- COUTO., C. G., S. KRAKOWSKA, G. JOHNSON, P. CIEKOT, R. HILL, L. LAFRADO a G. KOCIBA. 1989, In vitro immunologic features of Weimaraner dogs with neutrophil abnormalities and recurrent infections. *Veterinary immunology and immunopathology* [online]. issue 1 [cit. 2015-04-21]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2617844>
- DAY, M.J. a J. DOBSON. 2007, Immune System Development in the Dog and Cat. *Journal of Comparative Pathology* [online]. vol. 137, issue 1, s. 315-355 [cit. 2015-04-20]. DOI: 10.1201/b15181-14. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17560591>
- DAY, M. J. 2012, *Clinical immunology of the dog and cat* 2nd ed. London: Manson, 703 s. ISBN 18-407-6171-7.
- DALE, D. C., D. W. ALLING a S. M. WOLFF. 1972, Cyclic hematopoiesis: the mechanism of cyclic neutropenia in grey collie dogs. *Journal of Clinical Investigation* [online]. vol. 51, issue 8, s. 2197-2204 [cit. 2015-04-19]. DOI: 10.1172/JCI107027. Dostupné z: <http://www.jci.org/articles/view/107027>
- DEBENHAM, S. L., A. MILLINGTON, J. KIJAS, L. ANDERSSON a M. BINNS. 2002, Canine leucocyte adhesion deficiency in Irish red and white setters. *Journal of Small Animal Practice* [online]. vol. 43, issue 2, s. 74-75 [cit. 2015-04-18]. DOI: 10.1111/j.1748-5827.2002.tb00032.x. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11873952>
- DEMETRI, G.D. a J.D. GRIFFIN. 1991, Granulocyte Colony-Stimulating Factor and Its Receptor. *The Journal of The American Society of Hematology* [online]. vol. 78, issue 11 [cit. 2015-04-23]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1720034>

- DING, Q., L. BRAMBLE, V. YUZBASIYAN-GURKAN, T. BELL a K. MEEK. 2002, DNA-PKcs mutations in dogs and horses: allele frequency and association with neoplasia. *Gene* [online]. vol. 283, issue 1-2, s. 263-269 [cit. 2015-04-18]. DOI: 10.1016/s0378-1119(01)00880-0. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11867233>
- DOSTÁL, J. 2007, *Genetika a šlechtění plemen psů*. České Budějovice: Dona, ISBN 80-732-2104-7.
- FELSBURG, P. J., B. J. HARTNETT, P. S. HENTHORN, P. F. MOORE, S. KRAKOWKA a H. D. OCHS. 1999, Canine X-linked severe combined immunodeficiency. *Veterinary Immunology and Immunopathology* [online]. vol. 69, issue 2-4, s. 127-135 [cit. 2015-04-18]. DOI: 10.1016/S0165-2427(99)00049-5. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165242799000495>
- FISCHER, A. 2000, Severe combined immunodeficiencies (SCID). *Clinical and Experimental Immunology* [online]. vol. 122, issue 2, s. 143-149 [cit. 2015-04-20]. DOI: 10.1046/j.1365-2249.2000.01359.x. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2249.2000.01359>
- FOUREMAN, P., M. WHITELEY a U. GIGER. 2002, Canine Leukocyte Adhesion Deficiency: Presence of the Cys36Ser β -2 Integrin Mutation in an Affected US Irish Setter Cross-Breed Dog and in US Irish Red and White Setters. *Journal of Veterinary Internal Medicine* [online]. vol. 16, issue 5, s. 518-523 [cit. 2015-04-18]. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2002.tb02380.x. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12322699>
- GERMAN, A. J., E. J. HALL a M. J. DAY. 2000, Relative deficiency in IgA production by duodenal explants from German shepherd dogs with small intestinal disease. *Veterinary Immunology and Immunopathology* [online]. vol. 76, issue 1-2, s. 25-43 [cit. 2015-04-18]. DOI: 10.1016/S0165-2427(00)00191-4. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165242700001914>

- GOFF, B. L., J. A. ROTH, L. H. ARP a G. S. INCEFY. 1987, Growth hormone treatment stimulates thymulin production in aged dogs. *Clinical and Experimental Immunology* [online]. issue 3 [cit. 2015-04-21]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1542764/>
- GREELEY, E.H., R.D. KEALY, J.M. BALLAM, D.F. LAWLER a M. SEGRE. 1996, The influence of age on the canine immune system. *Veterinary Immunology and Immunopathology* [online]. vol. 55, issue 1-3, s. 1-10 [cit. 2015-04-21]. DOI: 10.1016/S0165-2427(96)05563-8. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165242796055638>
- HAMMARSTROM, L., I. VORECHOVSKY a D. WEBSTER. 2000, Selective IgA deficiency (SIgAD) and common variable immunodeficiency (CVID). *Clinical and Experimental Immunology* [online]. vol. 120, issue 2, s. 225-231 [cit. 2015-04-21]. DOI: 10.1046/j.1365-2249.2000.01131.x. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2249.2000.01131.x>
- HAMMOND, W. P., E. R. ENGELKING a D. C. DALE. 1979, Cyclic hematopoiesis. Effects of endotoxin on colony-forming cells and colony-stimulating activity in grey collie dogs. *Journal of Clinical Investigation* [online]. vol. 63, issue 4, s. 785-792 [cit. 2015-04-19]. DOI: 10.1007/springerreference_101784. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6067150>
- HORWITZ, M. S., Z. DUAN, B. KORKMAZ, H.-H. LEE, M. E. MEALIFFE a S. J. SALIPANTE. 2007, Neutrophil elastase in cyclic and severe congenital neutropenia. *Blood* [online]. vol. 109, issue 5, s. 1817-1824 [cit. 2015-04-20]. DOI: 10.1182/blood-2006-08-019166. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17053055>
- CHEVILLE, N. F., R. C. CUTLIP a H. W. MOON. 1970, Microscopic pathology of the gray collie syndrome. Cyclic neutropenia, amyloidosis, enteritis, and bone necrosis. *Pathologia veterinaria* [online]. vol. 7, issue. 3 [cit. 2015-04-21]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5534257>

- JEZYK, P. F., P. J. FELSBURG, M. E. HASKINS a D. F. PATTERSON. 1989, X-linked severe combined immunodeficiency in the dog. *Clinical Immunology and Immunopathology* [online]. vol. 52, issue 2, s. 173-189 [cit. 2015-04-18]. DOI: 10.1016/0090-1229(89)90170-0. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0090122989901700>
- KIJAS, J. M. H., T. R. BAUER, S. GÄFVERT, S. MARKLUND, G. TROWALDWIGH, A. JOHANNISSON, Å. HEDHAMMAR, M. BINNS, R. K. JUNEJA, D. D. HICKSTEIN a L. ANDERSSON. 1999, A Missense Mutation in the β -2 Integrin Gene (ITGB2) Causes Canine Leukocyte Adhesion Deficiency. *Genomics* [online]. vol. 61, issue 1, s. 101-107 [cit. 2015-04-18]. DOI: 10.1006/geno.1999.5948. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0888754399959487>
- KOOISTRA, H. S, G VOORHOUT, J. A. MOL a A. RIJNBERK. 2000, Combined pituitary hormone deficiency in German shepherd dogs with dwarfism. *Domestic Animal Endocrinology* [online]. vol. 19, issue 3, s. 177-190 [cit. 2015-04-21]. DOI: 10.1016/S0739-7240(00)00074-6. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0739724000000746>
- LATIMER, K. S., R. P. CAMPAGNOLI a D. M. DANILENKO. 2000, Pelger-Huët Anomaly in Australian Shepherds: 87 Cases (1991-1997). *Comparative Haematology International* [online]. vol. 10, issue 1, s. 9-13 [cit. 2015-04-20]. DOI: 10.1007/s005800070021. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s005800070021>
- LATIMER, K. S., I. M. KIRCHER, P. A. LINDL, D. L. DAWE a J. BROWN. 1989, Leukocyte function in Pelger-Huët anomaly of dogs. *Journal of Leukocyte Biology* [online]. vol. 45, issue. 4 [cit. 2015-04-20]. Dostupné z: <http://www.jleukbio.org/content/45/4/301.long>
- LUFF, J. A., H. YUAN, D. KENNEDY, R. SCHLEGEL, P. FELSBURG, P. F. MOORE a C. A. STODDART. 2014, Keratinocyte Antiviral Response to Poly(dA: dT) Stimulation and Papillomavirus Infection in a Canine Model of X-Linked Severe Combined Immunodeficiency. *PLoS ONE* [online]. vol. 9, issue 7, [cit. 2015-04-18]. DOI: 10.1371/journal.pone.0102033. Dostupné z: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0102033>

- LUKASZEWSKA, J., R. W ALLISON aj. STEPKOWSKA. 2011, Congenital Pelger-Huët anomaly in a Danish/Swedish Farmdog: Case Report. *Acta Veterinaria Scandinavica* [online]. vol. 53, issue 1, s. 14- [cit. 2015-04-18]. DOI: 10.1186/1751-0147-53-14. Dostupné z: <http://www.actavetscand.com/content/53/1/14>
- LUND, J. E., G. A. PADGETT a R. L. OTT. 1967, Cyclic Neutropenia in Grey Collie Dogs. *Blood* [online]. vol. 29, issue. 4 [cit. 2015-04-20]. Dostupné z: <http://www.bloodjournal.org/content/29/4/452.article-info>
- MALÍŘOVÁ, A. 2012, Dědičná onemocnění krve psů. Brno, Bakalářská práce. Mendelova univerzita v Brně.
- MASON, S. L., R. JEPSON, M. MALTMAN a D. J. BATCHELOR. 2014, Presentation and management of trapped neutrophil syndrome (TNS) in UK border collies. *Journal of Small Animal Practice* [online]. vol. 55, issue 1, s. 57-60 [cit. 2015-04-18]. DOI: 10.1111/jsap.12134. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/jsap.12134>
- MATSUURA, S., F. KISHI, M. TSUKAHARA, H. NUNOI, I. MATSUDA, K. KOBAYASHI a T. KAJII. 1992, Leukocyte adhesion deficiency: Identification of novel mutations in two japanese patients with a severe form. *Biochemical and Biophysical Research Communications* [online]. vol. 184, issue 3, s. 1460-1467 [cit. 2015-04-18]. DOI: 10.1016/s0006-291x(05)80047-6. Dostupné z: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X05800476>
- MEEK, K., L. KIENKER, C. DALLAS, W. WANG, M. J. DARK, P. J. VENTA, M. L. HUIE, R. HIRSCHHORN a T. BELL. 2001, SCID in Jack Russell Terriers: A New Animal Model of DNA-PKcs Deficiency. *The Journal of Immunology* [online]. vol. 167, issue 4, s. 2142-2150 [cit. 2015-04-19]. DOI: 10.4049/jimmunol.167.4.2142. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9510185>

- MIZUKAMI, K., A. YABUKI, T. KAWAMICHI, H. CHANG, M. M. RAHMAN, M. M. UDDIN, M. KOHYAMA a O. YAMATO. 2013, Real-time PCR genotyping assay for canine trapped neutrophil syndrome and high frequency of the mutant allele in Border collies. *The Veterinary Journal* [online]. vol. 195, issue 2, s. 260-261 [cit. 2015-04-18]. DOI: 10.1016/j.tvjl.2012.06.014. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1090023312002468>
- MOROFF, S. D., A. I. HURVITZ, M. E. PETERSON, L. SAUNDERS a K. E. NOONE. 1986, IgA deficiency in shar-pei dogs. *Veterinary Immunology and Immunopathology* [online]. vol. 13, issue 3, s. 181-188 [cit. 2015-04-19]. DOI: 10.1016/0165-2427(86)90071-1. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3798733>
- MORRIS, D. 2004, *Psi: slovník psích plemen*. 1. vyd. v českém jazyce. Praha: BB art, 703 s. ISBN 80-734-1412-0.
- OSTRANDER, E. A. a A. RUVINSKY. 2012, *The genetics of the dog* [online]. 2nd ed. Oxfordshire: CAB International, [cit. 2015-04-21]. ISBN 978-184-5939-403. Dostupné z: <http://1url.cz/XvGS>
- PERRYMAN, L. E. 2004, Molecular Pathology of Severe Combined Immunodeficiency in Mice, Horses, and Dogs. *Veterinary Pathology* [online]. vol. 41, issue 2, s. 194-194 [cit. 2015-04-18]. DOI: 10.1007/springerreference_39697. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15017021>
- PFEIFFER, I. a B. BRENIG. 2005, Frequency of the canine leucocyte adhesion deficiency (CLAD) mutation among Irish red setters in Germany. *Journal of Animal Breeding and Genetics* [online]. vol. 122, issue 2, s. 140-142 [cit. 2015-04-18]. DOI: 10.1111/j.1439-0388.2005.00500.x. Dostupné z: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1439-0388.2005.00500.x/abstract;jsessionid=0662F7BE2159482F2763C672426A1420.f03t01?deniedAccessCustomisedMessage=&userIsAuthenticated=false>

- ROTH, J. A., L. G. LOMAX, N. ALTSZULER, J. HAMPSHIRE, M. L. KAEBERLE, M. SHELTON, D. D. DRAPER a A. E. LEDET. 1980, Thymic abnormalities and growth hormone deficiency in dogs. American journal of veterinary research [online]. issue 8 [cit. 2015-04-21]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7447121>
- ROTH, J. A., M. L. KAEBERLE, R. L. GRIER, J. G. HOPPER J. G., H. E. SPIEGEL a H. A. MCALLISTER. 1984, Improvement in clinical condition and thymus morphologic features associated with growth hormone treatment of immunodeficient dwarf dogs. American journal of veterinary research [online]. issue 6 [cit. 2015-04-21]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6742575>
- SEVERA, V. 2013, Cyklická neutropenie a její původ [online]. Brno, [cit. 2015-04-21]. Dostupné z: <https://www.math.muni.cz/~amathnet/presentations/Severa.pdf>. Prezentace. Masarykova univerzita v Brně.
- SHEARMAN, J. R., Q. Y. ZHANG a A. N. WILTON. 2006, Exclusion of CXCR4 as the cause of Trapped Neutrophil Syndrome in Border Collies using five microsatellites on canine chromosome 19. Animal Genetics [online]. vol. 37, issue 1, s. 89-89 [cit. 2015-04-18]. DOI: 10.1111/j.1365-2052.2005.01413.x. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16441310>
- SHEARMAN, J. R a A. N. WILTON. 2011, A canine model of Cohen syndrome: Trapped Neutrophil Syndrome. BMC Genomics [online]. vol. 12, issue 1, s. 258- [cit. 2015-04-18]. DOI: 10.1186/1471-2164-12-258. Dostupné z: <http://www.biomedcentral.com/1471-2164/12/258>
- ŠIMERDOVÁ V., CEPLECHA V., HONAJZEROVÁ P., HÁJEK I., AGUDELO, C. F. a TŠPONO VÁ Z. 2014, Pelger-Huětova anomálie australského ovčáka – popis případu. VETERINÁŘSTVÍ [online]. vol. 2014, issue 10 [cit. 2015-04-20]. Dostupné z: <http://1url.cz/evGv>

- ŠPIČÁK, J. 2008, Novinky v gastroenterologii a hepatologii [online]. [cit. 2015-04-21]. ISBN 13: 978-80-247-1783-8. Dostupné z: <https://www.kosmas.cz/knihy/181105/novinky-v-gastroenterologii-a-hepatologii/>
- TOMAN, M.. Veterinární imunologie. 2009, 2., dopl. a aktualiz. vyd. Praha: Grada, ISBN 978-80-247-2464-5.
- VALE, A. M., L. R. TOMAZ, R. S. SOUSA a B. SOTO-BLANCO. 2011, Pelger-Huet anomaly in two related mixed-breed dogs. Journal of Veterinary Diagnostic Investigation [online]. vol. 23, issue 4, s. 863-865 [cit. 2015-04-18]. DOI: 10.1177/1040638711407891. Dostupné z: <http://vdi.sagepub.com/lookup/doi/10.1177/1040638711407891>
- WYAND, R. C. a T. J. YANG. 1981, T and B lymphocyte levels in the peripheral blood of dogs affected with cyclic neutropenia. Experimental hematology [online]. vol. 9, issue 1 [cit. 2015-04-21]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6972315>
- YAMAMOTO, A., M. FUJINO, T. TSUCHIYA a A. IWATA. 2011, Recombinant canine granulocyte colony-stimulating factor accelerates recovery from cyclophosphamide-induced neutropenia in dogs. Veterinary Immunology and Immunopathology [online]. vol. 142, 3-4, s. 271-275 [cit. 2015-04-21]. DOI: 10.1016/j.vetimm.2011.05.021. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016524271100170X>
- ZIMMERMAN, K. L., K. MCMILLAN, W. E. MONROE, D. P. SPONENBERG, N. EVANS, M. MAKRIS, S. H. HAMMOND, I. KANEVSKY MULLARKY a M. K. BOUDREAUX. 2013, Leukocyte adhesion deficiency type I in a mixed-breed dog. Journal of Veterinary Diagnostic Investigation [online]. vol. 25, issue 2, s. 291-296 [cit. 2015-04-18]. DOI: 10.1177/1040638713478814. Dostupné z: <http://vdi.sagepub.com/lookup/doi/10.1177/1040638713478814>

14. ZDROJE POUŽITÝCH TABULEK A OBRÁZKŮ

Tab. 1: FELSBURG, P. J., B. J. HARTNETT, P. S. HENTHORN, P. F. MOORE, S. KRAKOWKA a H. D. OCHS. Immunology and Immunopathology [online]. [cit. 2015-04-18]. Dostupné z: <http://1url.cz/Xvl2>

Obr. 1; 2; 3: DAY, M. J. Clinical immunology of the dog and cat 2nd ed. London: Manson, 2012, 703 s. ISBN 18-407-6171-7.

Obr. 4: VAN KEMPEN, A. Canadian Kennel Club [online]. [cit. 17.2.2015]. Dostupné z: <http://1url.cz/lvGA>

Obr. 5: AUTOR NEUVEDEN. Vet Street [online]. [cit. 23.4.2015]. Dostupné z: <http://1url.cz/lvGy>

Obr. 6: FOUREMAN, P., M. WHITELEY a U. GIGER. Journal of Veterinary Internal Medicine [online]. [cit. 2015-04-18]. Dostupné z: <http://1url.cz/wvlL>

Obr. 7: SHEARMAN, J. R a A. N. WILTON. BMC Genomics [online]. [cit. 2015-04-18]. Dostupné z: <http://1url.cz/vvlt>

Obr. 8: ŠIMERDOVÁ V., CEPLECHA V., HONAJZEROVÁ P., HÁJEK I., AGUDELO, C. F. a TŠPONO VÁ Z. VETERINÁŘSTVÍ [online]. [cit. 2015-04-20]. Dostupné z: <http://1url.cz/evGv>

Obr. 9: AUTOR NEUVEDEN. GCh. Arylan Mint Proof [online]. [cit. 23.4.2015]. Dostupné z: <http://1url.cz/fvle>

Obr. 10: LUFF, J. A., H. YUAN, D. KENNEDY, R. SCHLEGEL, P. FELSBURG, P. F. MOORE a C. A. STODDART. PLoS ONE [online]. Dostupné z: <http://1url.cz/Avlz>

Obr. 11: MEEK, K., L. KIENKER, C. DALLAS, W. WANG, M. J. DARK, P. J. VENTA, M. L. HUIE, R. HIRSCHHORN a T. BELL. The Journal of Immunology [online]. [cit. 2015-04-19]. Dostupné z: <http://1url.cz/nvlQ>

Obr. 12: AUTOR NEUVEDEN. Chatmania [online]. [cit. 23.4.2015]. Dostupné z: <http://1url.cz/pvIW>

Obr. 13: AUTOR NEUVEDEN. Toonian [online]. [cit. 23.4.2015]. Dostupné z: <http://1url.cz/HvIw>

- Obr. 14: DALE, D. C., D. W. ALLING a S. M. WOLFF. Journal of Clinical Investigation [online]. [cit. 2015-04-19]. Dostupné z: <http://www.jci.org/articles/view/107027>
- Obr. 15: WARREN PHOTOGRAPHIC. imgkid [online]. [cit. 23.4.2015]. Dostupné z: <http://1url.cz/bvlH>
- Obr. 16: CORK, L. C., J. M. MORRIS, J. L. OLSON, S. KRAKOWKA, A. J. SWIFT a J. A. WINKELSTEIN. Clinical Immunology and Immunopathology [online]. [cit. 2015-04-19]. Dostupné z: <http://1url.cz/avlE>
- Obr. 17: PRODOMASUA PRAGA. Prodomasua Praga - weimaraner kennel [online]. [cit. 23.4.2015]. Dostupné z: <http://www.jgt-weim.com/o-nas/>