



DZIEDZICZENIE A PIERWOTNE NIEDOBORY ODPORNOŚCI (PNO), OBECNIE CORAZ CZĘŚCIEJ NAZYWANE WRODZONYMI BŁĘDAMI ODPORNOŚCI

Materiał przybliżający problem dziedziczenia,
czyli przekazywania z rodziców na potomstwo predyspozycji
do pewnych cech, w tym niektórych chorób



Zeskanuj kod QR
i pobierz materiał:

madraopieka.pl





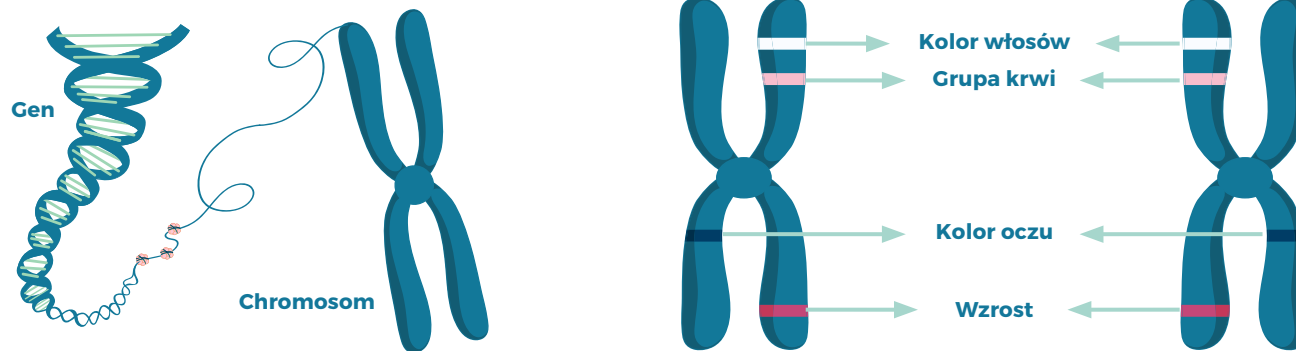
W JAKI SPOSÓB DZIEDZICZYMY?

- Dlaczego wyglądamy tak, a nie inaczej?
- Dlaczego mamy taki, a nie inny kolor oczu, włosów czy rodzaj karnacji?
- Dlaczego chorujemy na niedobory odporności lub jak to się stało, że choroba rozwinęła się u naszego dziecka?

Odpowiedzi na te pytania znajdują się w genach.



Dziedziczenie cech, np. barwy tęczówek, a także wielu chorób, odbywa się według ogólnych zasad przekazywania genów z pokolenia na pokolenie, zgodnie z tak zwanymi prawami Mendla.



Chromosomy i cechy dziedziczone genetycznie.

Grafika opracowana na podst.: <https://zpe.gov.pl/a/chromosomy/D17GCggAj>, dostęp: 01/2024.

Każdy człowiek ma 46 chromosomów połączonych w 23 pary. **Chromosomy od 1 do 22 nazywamy autosomalnymi, a chromosomy X i Y determinują naszą płęć.** To właśnie w chromosomach zawarte są wszystkie informacje, które wpływają na wygląd, grupę krwi czy genetycznie uwarunkowane choroby.



Chromosomy autosomalne

W momencie poczęcia **dziecko otrzymuje połowę materiału genetycznego od matki** (i jej przodków) **oraz połowę od ojca** (i jego przodków). Nie oznacza to jednak, że dziecko będzie „po równo” podobne do każdego z rodziców. Wynika to między innymi z tego, że geny – a konkretniej **allele, czyli warianty tego samego genu, dzielą się na dominujące (silniejsze) i recesywne (słabsze).**

Allel dominujący w pojedynkę jest w stanie wywołać cechę, za którą odpowiada, nawet jeśli obok stoi gen zupełnie przeciwny (ale słabszy, czyli recesywny). **Jeśli zatem u jednego z rodziców w danej parze chromosomów występuje chociażby jeden dominujący gen, to statystycznie przynajmniej połowa potomstwa przejmie tę cechę.** Tak się dzieje np. z dziedziczeniem ciemnego koloru włosów, za który odpowiada **allel dominujący**. Z kolei aby rozwinąć cechę recesywną, taką jak zielony kolor oczu, potrzebne są oba **allele recesywne**.

Na wygląd, grupę krwi czy obecność genetycznie uwarunkowanych chorób wpływają informacje zawarte w chromosomach.

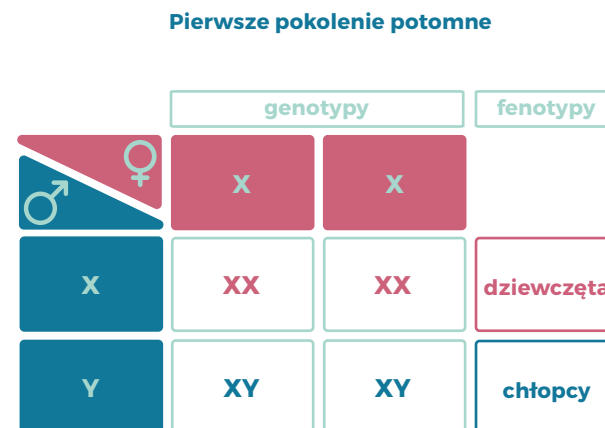
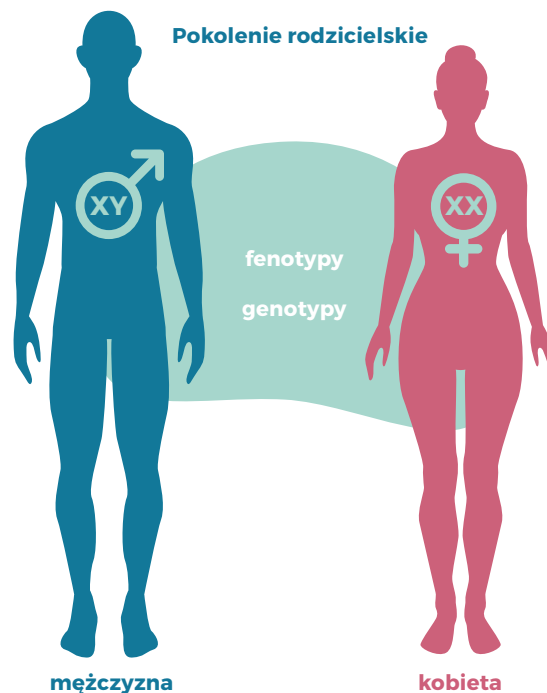


Chromosomy X i Y

Dziedziczenie cech, które umiejscowione są na **chromosomach płciowych** (tzn. X i Y), wygląda inaczej niż w przypadku chromosomów autosomalnych.

U kobiet występuje para chromosomów XX, a u mężczyzn XY. **Płeć powiązana jest z dziedziczeniem chromosomu Y – jeśli mężczyzna przekaze dziecku chromosom Y, będzie ono płci męskiej. Jeśli natomiast mężczyzna przekaze chromosom X, dziecko będzie płci żeńskiej.**

Gdy jakaś cecha powiązana jest z przekazywanym chromosomem X w **sposób dominujący, to rozwinie się u wszystkich dzieci** – u chłopców również (np. synowie mający „chory” chromosom X od chorej mamy i „zdrowy” Y od zdrowego taty). Natomiast jeśli cecha wiąże się z chromosomem X w sposób recesywny, to wystąpi praktycznie tylko u dzieci płci męskiej.

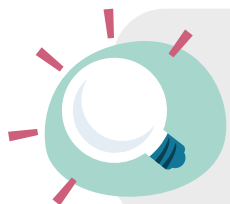


Genotyp – pełen zestaw genów, które posiada dany organizm;
fenotyp – zestaw wszystkich cech, wykształconych w trakcie rozwoju danego organizmu, które można opisać i skategoryzować:
<https://nowagenetyka.pl/artykuly/genotyp-a-fenotyp-czym-sa-i-jakie-maja-wlasciwosci>, dostęp: 01/2024.

Grafiką opracowaną na podst.:
<https://zpe.gov.pl/a/dziedziczenie-plci-i-cechy-sprzezzone-z-plcia/DadwJAY57>, dostęp: 01/2024.

TYPY DZIEDZICZENIA WRODZONYCH BŁĘDÓW ODPORNOŚCI

Przez ponad 60 lat od pierwszego zdiagnozowanego przypadku Pierwotnych Niedoborów Odporności (PNO) poznano ponad 500 jednostek chorobowych zaliczanych do tej grupy chorób, a liczba ta z roku na rok się powiększa. Co więcej, szacuje się, że około 70-90% ludzi z PNO na świecie pozostaje niezdiagnozowanych.



Pierwotne Niedobory Odporności, obecnie coraz częściej nazywane wrodzonymi błędami odporności, wynikają z istnienia defektów genetycznych. Nawet te wady, które dają o sobie znać w późnym wieku dorosłym, mogą być wrodzone.

Dziedziczenie niedoborów odporności można podzielić na trzy główne typy: **sprzężone z chromosomem X (głównie recesywne)**, **autosomalne recesywne** i **autosomalne dominujące**. Wywiad rodzinny i badania laboratoryjne bardzo pomagają w ustaleniu podłoża genetycznego choroby oraz w identyfikacji określonego wzorca dziedziczenia.

Zdarza się, że pacjent z PNO jest pierwszą osobą dotkniętą tą chorobą w swojej rodzinie. W takim przypadku uszkodzenie genu pojawia się u potomstwa, ale nie występuje ono u żadnego z rodziców. Mówimy wówczas o **mutacji de novo**.

Typ 1: dziedziczenie recesywne sprzężone z chromosomem X



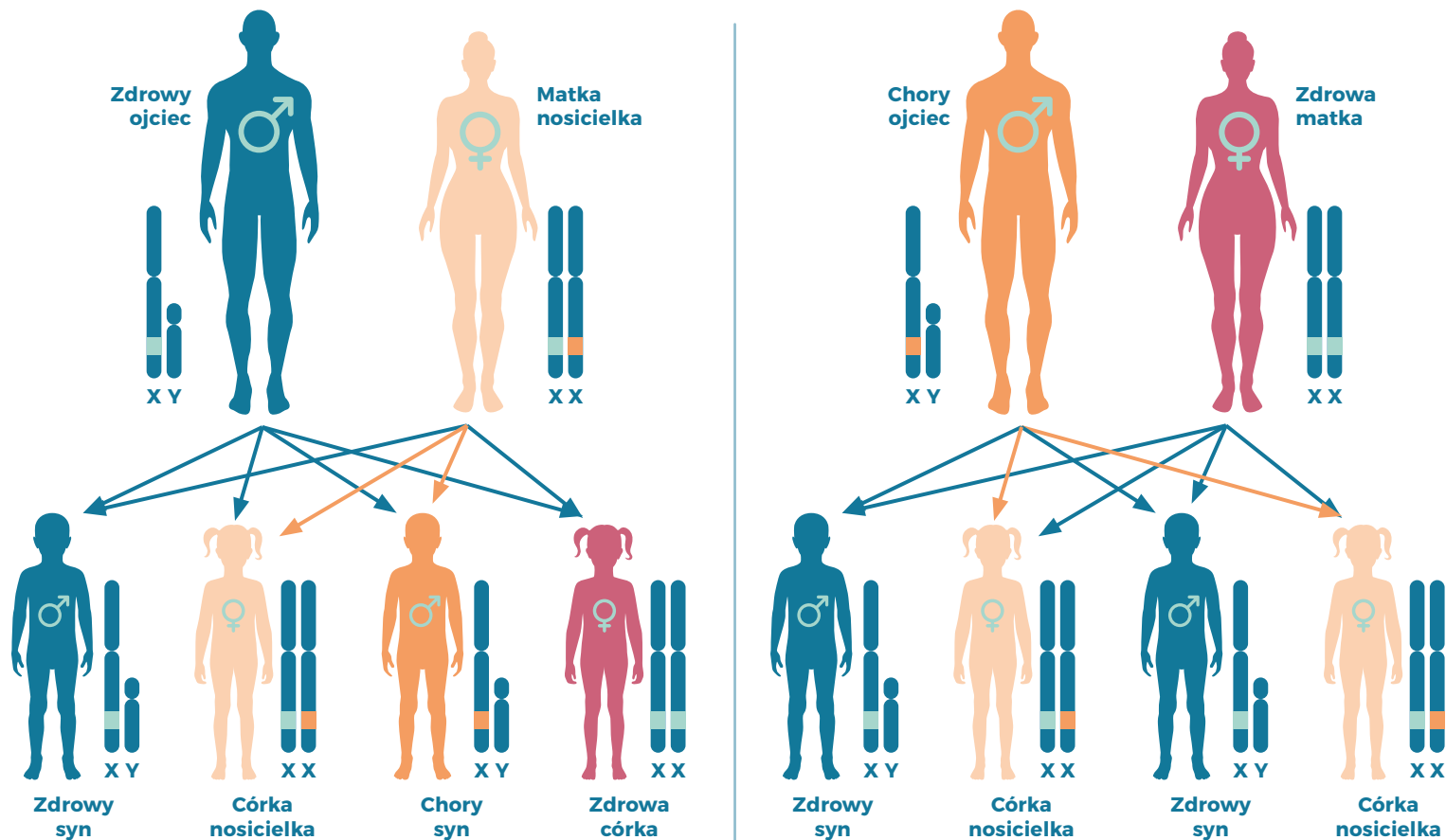
Dziedziczenie sprzężone z płcią to typ dziedziczenia, w którym uszkodzony gen występuje na chromosomie X.

Ponieważ mężczyźni mają tylko jeden chromosom X, wystarczy jedna kopia uszkodzonego genu, aby choroba się rozwinęła. Panowie nie posiadają dodatkowego chromosomu X, który mógłby skompensować braki, a chromosom Y nie jest „kopią” informacji z chromosomu X.

W przypadku dziedziczenia recesywnego, aby choroba ujawniła się u kobiety, uszkodzenie musi dotyczyć obu genów (na obu chromosomach X). Błąd materiału genetycznego tylko na jednym chromosomie X, podczas gdy drugi nadal pełni swoją funkcję, najczęściej nie wywołuje żadnych objawów choroby, a kobieta staje się nosicielką.



Choroby sprzężone z płcią o dziedziczeniu recesywnym:



Grafika opracowana na podst.:
<https://zpe.gov.pl/a/przeczytaj/DiJlQTxes>, dostęp 01/2024.

Czasem jednak nawet u nosicielek mogą wystąpić objawy choroby, co jest spowodowane procesem zwanym **inaktywacją chromosomu X** (lionizacją). W procesie tym, w niektórych komórkach „usypiany” (inaktywowany) jest chromosom X pochodzący od matki, a w innych – inaktywowany chromosom X pochodzący od ojca. Jeśli nastąpi „uśpienie” zdrowego chromosomu X, wówczas jedynym aktywnym chromosomem w części komórek będzie uszkodzony chromosom X, pochodzący od chorego rodzica. Może to doprowadzić do rozwinięcia pełnoobjawowej choroby.

Jakie jest ryzyko, że urodzę chore dziecko?

W przypadku gdy ojciec jest chory, prawdopodobieństwo urodzenia chorego dziecka jest niewielkie. Uszkodzony gen X od ojca zostanie przekazany tylko potomstwu płci żeńskiej, ponieważ córki dostają po jednym chromosomie X od matki i ojca, a synowie otrzymują od ojca tylko nieuszkodzony chromosom Y. Zatem wszystkie córki będą nosicielkami, a wszyscy synowie będą zdrowi.



Prawdopodobieństwo, że kobieta będąca nosicielką wadliwego genu urodzi dziecko dotknięte chorobą, jest uzależnione od płci dziecka. Jeśli ojciec jest zdrowy, w każdej ciąży są możliwe cztery kombinacje.

A

1 szansa na 4 (prawdopodobieństwo 25%), że **syn** odziedziczy chromosom Y od ojca i mutację recesywną genu sprzężonego z chromosomem X od matki. Będzie wówczas **dotknięty chorobą**.

B

1 szansa na 4 (prawdopodobieństwo 25%), że **syn** odziedziczy chromosom Y od ojca i działającą kopię genu sprzężonego z chromosomem X od matki. **W tej sytuacji będzie zdrowy.**

C

1 szansa na 4 (prawdopodobieństwo 25%), że **córka** odziedziczy obie działające kopie genów sprzężonych z chromosomem X: jedną kopię od ojca i jedną od matki. W tym przypadku nie tylko **nie będzie dotknięta chorobą**, ale również **nie będzie nosicielką** mutacji recesywnej genu sprzężonego z chromosomem X.

D

1 szansa na 4 (prawdopodobieństwo 25%), że **córka** odziedziczy po ojcu działającą kopię genu sprzężonego z chromosomem X oraz zmutowany gen recesywny sprzężony z chromosomem X po matce. **Córka będzie ona genetycznym nosicielem choroby**, tak jak jej matka, i zazwyczaj nie będzie miała objawów tej choroby.

Jeśli dziecko jest chłopcem, istnieje 50-procentowe ryzyko, że będzie dotknięty chorobą. Jeśli dziecko jest dziewczynką, istnieje 50-procentowe ryzyko, że będzie nosicielką choroby.

Na wynik przyszłych ciąż nie będą miały wpływu poprzednie ciążę, co oznacza, że możliwe jest, że wszyscy chłopcy w rodzinie, w której matka jest nosicielką, będą zupełnie zdrowi lub wszyscy będą dotknięci chorobą sprzężoną z chromosomem X.



W dziedziczeniu tego typu wywiad rodzinny może wykazać wielu mężczyzn obciążonych chorobą.



Przykłady niedoborów odporności o dziedziczeniu recesywnym sprzężonym z chromosomem X:

- **agammaglobulinemia Brutona, czyli agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem X (XLA, z ang. *X-linked agammaglobulinemia*);**
- **zespół Wiskotta–Aldricha;**
- **ciężki złożony niedobór odpornościowy (SCID, z ang. *severe combined immunodeficiency*), spowodowany mutacjami w genie kodującym wspólny łańcuch gamma;**
- **zespół hiper-IgM, spowodowany mutacją ligandu CD40;**
- **choroba limfoproliferacyjna sprzężona z chromosomem X, dwie postaci;**
- **przewlekła choroba ziarniniakowa (CGD, z ang. *chronic granulomatous disease*), najczęstsza postać;**
- **niedobór properdyny;**
- **dyskeratoza wrodzona (jedna z postaci).**

Typ 2: dziedziczenie autosomalne recesywne

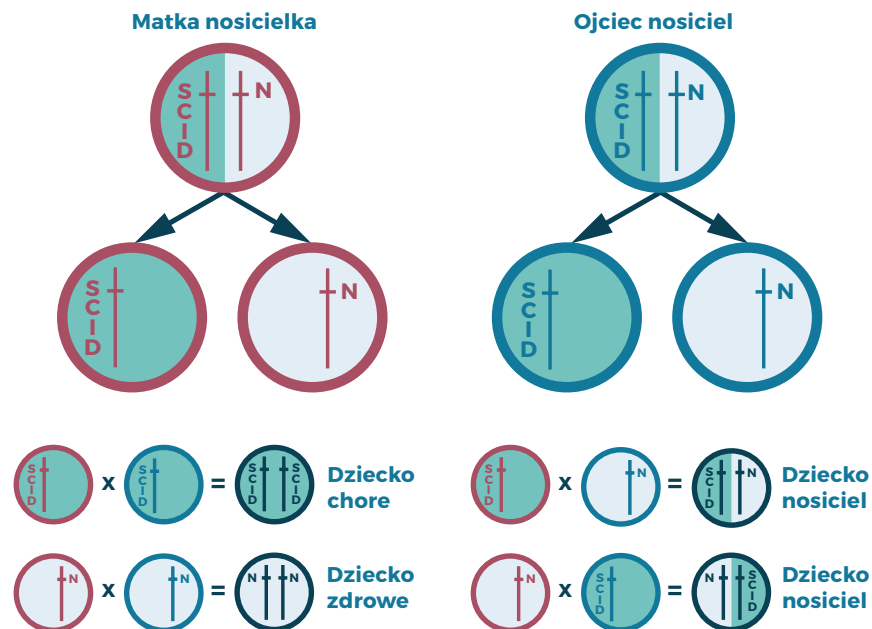
Geny występujące na jednej z 22 par chromosomów (tzw. autosomów) określa się jako autosomalne. W chorobie dziedziczonej w sposób autosomalny recesywny – **do wystąpienia objawów konieczne jest odziedziczenie dwóch nieprawidłowych kopii genu**, zwykle po jednej od każdego z rodziców, którzy najczęściej są bezobjawowymi i nieświadomymi zagrożenia nosicielami. W tym scenariuszu istnieją trzy możliwe kombinacje.

A 1 szansa na 4 (prawdopodobieństwo 25%), że potomstwo, niezależnie od płci, **będzie dotknięte chorobą**.

B 1 szansa na 2 (prawdopodobieństwo 50%), że dziecko **będzie nosicielem** (będzie miało jeden nieprawidłowy gen).

C 1 szansa na 4 (prawdopodobieństwo 25%), że dziecko nie odziedziczy wadliwego genu, a zatem **nie będzie dotknięte chorobą** i nie prześle jej swoim dzieciom.

Szanse pozostają takie same w przypadku wszystkich przyszłych ciąży, a na wynik każdej z nich nie mają wpływu poprzednie ciążę.



SCID, ciężki złożony niedobór odporności (ang. severe combined immunodeficiency);
N - zdrowy gen.

Grafika opracowana na podst.: <http://primaryimmune.org/about-primary-immunodeficiencies/relevant-info/inheritance>, dostęp: 01/2024.

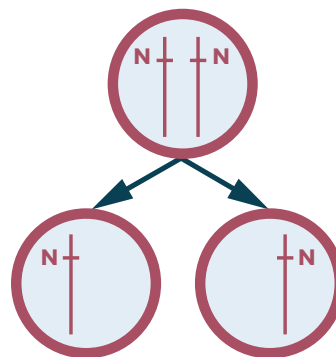
Typ 3: dziedziczenie autosomalne dominujące

Dziedziczenie autosomalne dominujące jest sposobem dziedziczenia, w którym **do wystąpienia choroby wystarcza tylko jedna kopia wadliwego genu**, niezależnie od genu prawidłowego, otrzymanego od drugiego rodzica. Choroba dotyka zarówno mężczyzn, jak i kobiet, a prawdopodobieństwo, że wystąpi ona u dziecka dotkniętego nią rodzica, wynosi 50%. Ryzyko jest takie samo w każdej kolejnej ciąży.

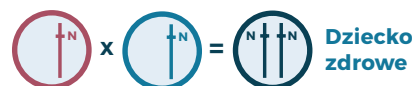
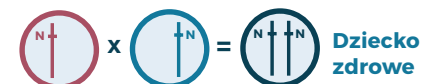
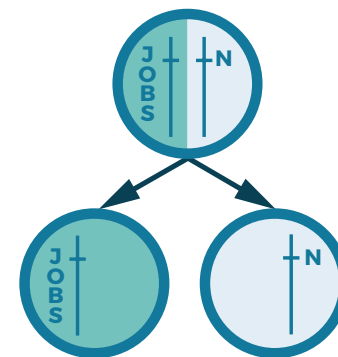
Przykłady chorób dziedziczonych autosomalnie dominująco:

- zespół hiper-IgE, spowodowany mutacjami w genie STAT3 (zespół Hioba);
- brodawki, hipogammaglobulinemia, zakażenia i mielokateksja (zespół WHIM);
- rzadka postać defektu szlaku dla IFN γ ;
- zaburzenia regulacji układu odpornościowego związane ze wzmocnieniem funkcji STAT1 i STAT3.

Zdrowa matka



Chory ojciec



JOBS - zespół Hioba
N - zdrowy gen;

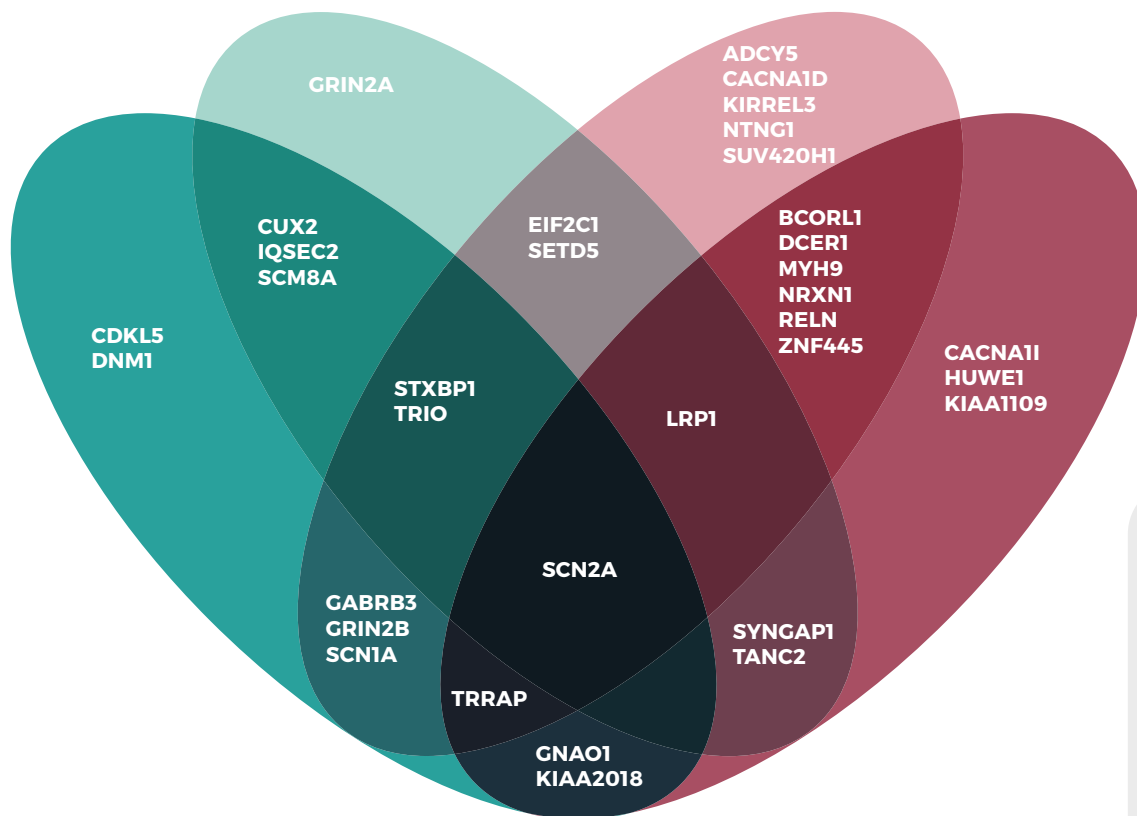
Grafika opracowana na podst.: <http://primaryimmune.org/about-primary-immunodeficiencies/relevant-info/inheritance/>, dostęp: 01/2024.

BADANIA RODZIN I POSZUKIWANIA NOSICIELSTWA. NOWE MOŻLIWOŚCI



Wiedza o genach może ułatwić rodzinom planującym dzieci zidentyfikowanie potencjalnych zagrożeń, a rodzinom chorych – ustalenie przyczyn. **Dzięki dynamicznemu rozwojowi diagnostyki molekularnej możliwe stało się poznanie kolejnych jednostek chorobowych i lepsze zrozumienie tych istniejących.** Niektóre z nowych odkryć genetycznych potrafią łączyć wspólne cechy kliniczne (fenotypy) znanych już chorób, które zbiegają się na wspólnej ścieżce, która prowadzi do jednego genu. I na odwrót – różne warianty tego samego genu mogą powodować różne stany kliniczne.

Stan kliniczny a różne warianty tego samego genu:



- Encefalopatia epileptyczna
- Niepełnosprawność intelektualna znacznego stopnia
- Zaburzenia ze spektrum autyzmu
- Schizofrenia



Po potwierdzeniu choroby u dziecka członkowie rodziny również proszeni są o wykonanie badań genetycznych w celu ustalenia nieprawidłowych genów czy sposobu dziedziczenia.

Grafika opracowana na podst.: <https://www.youtube.com/watch?v=6fy-17E13mc>, dostęp: 01/2024.

W czasie diagnostyki genetycznej wykorzystuje się zaawansowane techniki, takie jak sekwencjonowanie nowej generacji (NGS, z ang. *Next Generation Sequencing*) – innowacyjną technologię „czytania” sekwencji, nukleotyd po nukleotydzie, gen po genie w jednym badaniu:

- sekwencjonowanie całego genomu (WGS, z ang. *Whole Genom Sequencing*) polega na odczytaniu całego fragmentu DNA osoby – zarówno miejsc kodujących dane białko, jak i „przerw” niekodujących pomiędzy (nieprawidłowości w każdym z tych obszarów mogą wywołać chorobę);
- sekwencjonowanie całego eksomu (WES, z ang. *Whole Exom Sequencing*) polega na odczytaniu miejsc kodujących odpowiednie białka;
- panel celowanego NGS polega na sekwencjonowaniu określonej grupy genów, czyli poszukiwaniu nieprawidłowości w podejrzanych rejonach, powiązanych z jakąś wspólną cechą.

Nowe techniki umożliwiają przeprowadzenie precyzyjnej diagnostyki w coraz większej liczbie rodzin.

Należy skonsultować się ze swoim lekarzem lub z genetykiem, aby dobrać najwłaściwszą metodę w celu:

- **zidentyfikowania defektów genów leżących u podstaw choroby;**
- **wyjaśnienia mechanizmów choroby;**
- **zdefiniowania funkcji kluczowych genów;**
- **wdrożenia terapii „szytej na miarę” pacjenta.**



DIAGNOSTYKA PRENATALNA WRODZONYCH BŁĘDÓW ODPORNOŚCI

Poszukiwanie PNO można rozpocząć jeszcze przed urodzeniem dziecka. Badania prenatalne obejmują metody diagnostyczne (inwazyjne i nieinwazyjne), stworzone z myślą o kobietach ciężarnych w celu wykrycia nieprawidłowości genetycznych i innych poważnych chorób płodu.

Rodziny, w których u wcześniejszego potomstwa rozpoznano niedobór odporności lub w których jedno z rodziców jest chore, mogą dowiedzieć się, czy ich nienarodzone dzieci są dotknięte danym zaburzeniem. Badania te są możliwe już od wczesnych tygodni ciąży i dotyczą **niedoborów odporności ze znaną mutacją genetyczną**.

Nie są jednak metodą potwierdzającą, jeśli tło genetyczne choroby nie zostało jednoznacznie zdefiniowane pomimo prawidłowo określonego klinicznego charakteru tej choroby, jak ma to miejsce w większości przypadków pospolitego zmiennego niedoboru odporności (CVID, z ang. *common variable immunodeficiency*).

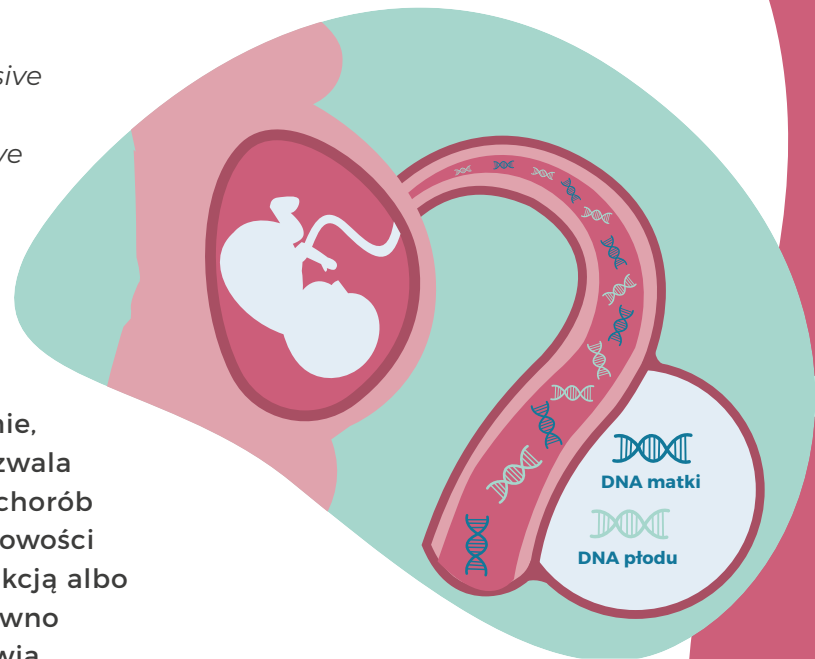


Metody diagnostyki prenatalnej

1 Metody nieinwazyjne

- **Badanie ultrasonograficzne płodu** pozwala uwidocznic typowe zmiany narządowe, które mogą nasunąć podejrzenie wrodzonego błędu odporności, np. brak grasicy w zespole Di George'a, zaburzenia budowy kości w zespołach immuno-kostnych czy zespole Shwachmana-Diamonda.
- **Analiza wolnego płodowego DNA z krwi matki**, czyli nieinwazyjne badania prenatalne (NIPT, z ang. *non-invasive prenatal testing*), czasami określane jako nieinwazyjne przesiewowe badania prenatalne (NIPS, z ang. *non-invasive prenatal screening*). Badaniu poddaje się niewielkie fragmenty pozakomórkowego DNA płodu (cffDNA), które przedostały się naczyniami krwionośnymi przez łożysko do krwioobiegu matki.

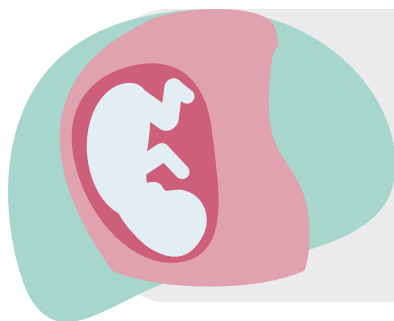
NIPT jest testem **przesiewowym**, co oznacza, że NIE daje on ostatecznej i całkowicie pewnej odpowiedzi na pytanie, czy u płodu występuje mutacja genetyczna. Test ten pozwala jedynie oszacować, czy ryzyko wystąpienia określonych chorób jest większe od populacyjnego. Stwierdzenie nieprawidłowości wymaga potwierdzenia innym badaniem, np. amniopunkcją albo kordocentezą. Ponieważ w teście NIPT analizuje się zarówno płodowe, jak i matczyne wolne DNA, badanie to umożliwia jednoczesne wykrycie choroby genetycznej u matki.



Grafika opracowana na podst.:
<https://www.xcelom.com/overview-safet21>, dostęp: 01/2024.

2 Metody inwazyjne

- **Biopsja kosmówki (CVS)**, czyli pobranie bardzo małej próbki rozwijającego się łożyska z macicy;
- **Amniopunkcja**, czyli pobranie płynu owodniowego otaczającego płód, w którym obecne są fragmenty tkanek dziecka, np. złuszczonego naskórek, obumarłe komórki;
- **Kordocenteza**, czyli pobranie krwi z żyły pępowinowej;
- **Fetoskopia z biopsją tkanek płodu**, czyli pobranie tkanek bezpośrednio od rozwijającego się płodu.



O konieczności i terminie wykonania diagnostyki prenatalnej metodą inwazyjną, poinformuje lekarz. Niektóre z takich badań muszą być wykonane nie wcześniej oraz nie później, niż konkretny tydzień ciąży.



Metody inwazyjne stosuje się w celu uzyskania próbki płodu do badań chromosomowych, genowych lub biochemicznych. Przykładem jest analiza stężenia i funkcji enzymów, takich jak ADA lub PNP, które są pobierane w czasie biopsji kosmówki między 11. a 12. tygodniem i których niedobór powoduje SCID. Inwazyjne procedury prenatalne wiążą się z niewielkim ryzykiem poronienia. Zawsze należy jednak rozważyć korzyści i ryzyko płynące z wykonania badania.

Na kolejnym etapie diagnostyki stosuje się poniższe techniki analizy DNA.

- **Analiza mutacji** – niezawodna w przypadku znanej mutacji.
- **Analiza powiązań** – wykorzystuje się ją, jeśli mutacja jest nieznana, ale objawy wskazują bezspornie na PNO. Jest nieco mniej wiarygodna niż wykrywanie mutacji.

Interpretacja wyniku badania genetycznego dokonywana jest przez lekarza genetyka w odniesieniu do podejrzenia choroby. Istnieje możliwość albo **potwierdzenia rozpoznania**, jeśli wykryta mutacja jest znana i typowa, albo **wykluczenia podejrzenia** (np. jeśli u płodu nie wykryto zaburzenia występującego u jego rodziców/rodzeństwa).

Czas oczekiwania na wynik badań genetycznych płodu trwa od kilku do kilkunastu tygodni i zależy od rodzaju procedury oraz znalezionej nieprawidłowości. Ze względu na różnorodność genetyczną (różne uwarunkowanie genetyczne tej samej choroby lub różne choroby powiązane z tym samym genem), interpretacja wyników badań jest trudna i czasochłonna.

3 **Genetyczna diagnostyka przedimplantacyjna (PGD)**

Jest to przydatna, dostępna opcja dla par, które znajdują się w grupie **wysokiego ryzyka urodzenia dziecka z zaburzeniem** jednego genu lub z nieprawidłową liczbą chromosomów. Taką diagnostykę przeprowadza się najczęściej w przypadku, gdy rodzice są nosicielami nieprawidłowości chromosomalnych lub mutacji, których rezultatem może być poważna choroba płodu.

Metoda pozwala na genetyczną analizę komórek jajowych przed lub po zapłodnieniu bądź zarodków przed podaniem ich do macicy przyszłej matce w czasie zapłodnienia *in vitro*.

PODSUMOWANIE

PNO to grupa przede wszystkim chorób wrodzonych, monogenowych, spowodowanych nieprawidłowościami genetycznymi w pojedynczym genie, które osłabiają układ odpornościowy.

Trzy główne typy dziedziczenia PNO to: recesywne sprzężone z chromosomem X, autosomalne recesywne oraz autosomalne dominujące. Wychowywanie dziecka z PNO może stanowić fizyczne, emocjonalne i finansowe wyzwanie dla całej rodziny. Rodzice i pacjenci powinni aktualizować własną wiedzę, korzystając z rzetelnych źródeł w internecie, a najlepiej konsultując swoje obawy z lekarzem rodzinnym, pediatrą, lekarzem immunologiem czy ginekologiem/położnikiem. W ostatnim czasie nastąpił ogromny postęp w rozumieniu genetycznych uwarunkowań chorób rzadkich i należy mieć nadzieję na coraz większe możliwości diagnostyczne i terapeutyczne.



Poradnictwo genetyczne jest nieodłącznym elementem opieki nad rodzinami, w których stwierdzono PNO, ponieważ umożliwia wczesne wykrywanie ryzyka, diagnozowanie i leczenie tych zaburzeń.



Bibliografia

1. *Dziedziczenie. Pierwotne niedobory odporności – podręcznik dla pacjenta i jego rodziny opracowany przez IDF*, rozdz. 20, wyd. 5, 2013.
2. **Małgorzata Pac i wsp.**, *Wrodzone błędy odporności w praktyce lekarza pediatry*, PZWL Wydawnictwo Lekarskie, 2022.
3. **Stuart G. Tangye i wsp.**, *Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee*, *J Clin Immunol*, 2022; **42(7)**: 1473-1507.
4. **Esmat Karimi i wsp.**, *Approach to genetic diagnosis of inborn errors of immunity through next-generation sequencing*, *Mol Immunol*, 2021; **137(1)**: 57-66.
5. **Stuart G. Tangye i wsp.**, *The Ever-Increasing Array of Novel Inborn Errors of Immunity: an Interim Update by the IUIS Committee*, *J Clin Immunol*, 2021; **41(3)**: 666-679.
6. **Karolina Pieniawska-Śmiech i wsp.**, *Diagnostic Challenges in Patients with Inborn Errors of Immunity with Different Manifestations of Immune Dysregulation*, *J Clin Med*, 2022; **11(14)**: 4220.
7. **Jacek J. Pietrzyk, Przemko Kwinta**, *Pediatrics (t. 1-3)*, Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, wyd. 1, 2018.
8. *Pierwotne niedobory odporności. Stan obecny oraz potrzeby diagnostyki i terapii w Polsce*, PEX PharmaSequence, Warszawa 2017; <https://www.pexps.pl/files/upload/files/201710-PEXPS-PNO-raport.pdf>, dostęp: 01/2024.

Wszystkie zdjęcia użyte w niniejszym materiale pochodzą z płatnych zasobów Shutterstock, zgodnie z udzieloną na nie licencją lub są własnością Takeda.

Treść niniejszego materiału została przygotowana we współpracy z Panią **dr n. med. Natalią Krysiak** - immunologiem klinicznym z Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi.

Firma Takeda serdecznie dziękuje za wsparcie w tworzeniu materiału.



Zdjęcie i dane opublikowane za zgodą do wizerunku i danych osobowych.





Materiał edukacyjny dla pacjentów, pielęgniarek i lekarzy, przygotowany z inicjatywy i sponsorowany przez Takeda, C-ANPROM/PL/IG/0275, 01/2024.

Niniejszy materiał nie powinien być traktowany jak profesjonalna porada medyczna. W celu uzyskania dodatkowych informacji prosimy o kontakt z lekarzem.

Copyright © 2024 Takeda Pharmaceutical Company Limited. Wszystkie prawa zastrzeżone. Wszystkie znaki handlowe są własnościami ich prawowitych właścicieli.

Takeda Pharma Sp. z o.o.
ul. Prosta 68
00-838 Warszawa, Polska
telefon: +48 22 608 13 00 lub 01
fax: +48 22 608 13 03
www.takeda.com/pl-pl/



Mądra Opieka na Całe Życie

Każda droga życiowa Pacjenta z PNO jest niepowtarzalna. Naszym zdaniem takie też powinno być leczenie – dostosowane do Twoich indywidualnych potrzeb i stylu życia.

Z biegiem lat wsparcie, którego potrzebujesz, będzie się zmieniać razem z Tobą.

Takeda chce towarzyszyć Ci na każdym etapie tej podróży, oferując serwisy oraz programy opieki dopasowane do Twoich indywidualnych potrzeb: od przesiewowych badań diagnostycznych, przez dostęp do innowacyjnej terapii, po serwisy, które wspierają i monitorują Twoje leczenie.

W firmie Takeda uważamy, że to Twoje potrzeby terapeutyczne wyznaczają tory naszych działań.

Jesteś w centrum wszystkiego, co robimy: zapewniamy Mądrą Opiekę na Całe Życie.



**Zeskanuj kod QR
i wejdź na stronę, aby
dowiedzieć się więcej o PNO:**

madraopieka.pl