



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

**Fakulteten för veterinärmedicin
och husdjursvetenskap**

Institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsovetenskap

Födoämnesallergi hos hund

Möjliga mekanismer i immunopatogenesen

Sandra Norrman

*Uppsala
2017*

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serien: 2017:62

Födoämnesallergi hos hund

Möjliga mekanismer i immunopatogenesisen

Food allergy in dogs

Possible mechanisms in the immunopathogenesis

Sandra Norrman

Handledare: Magnus Åbrink och Caroline Fossum, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Examinator: Eva Tydén, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: grund nivå, G2E

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2017

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serie: 2017:62

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: födoämnesallergi, överkänslighet, hund, immunförsvar

Key words: food allergy, hypersensitivity, dogs, immune response

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

SAMMANFATTNING	1
SUMMARY.....	2
INLEDNING	3
MATERIAL OCH METODER	3
LITTERATURÖVERSIKT.....	3
Ogynnsamma reaktioner mot födoämnen hos hundar	3
Överkänslighet och intolerans	4
<i>Typ 1 överkänslighet</i>	4
<i>Typ 4 överkänslighet</i>	4
<i>Intolerans</i>	4
Patogenes	4
Hur kan överkänslighet mot födoämnen leda till symtom i huden?.5	
Kan orsaken till initiering av de ogynnsamma födoämnesreaktionerna vara exponering av födoämnen via huden?.....	6
Huden vid ogynnsamma födoämnesreaktioner vs. vid atopisk dermatit	7
Test för att detektera ogynnsamma födoämnesreaktioner	7
Skillnader mellan hundar, människor och möss	7
DISKUSSION.....	8
LITTERATURFÖRTECKNING.....	10

SAMMANFATTNING

Många hundar med klåda och lesioner i huden lider av födoämnesallergier. Endast en liten andel av hundarna har symtom i tarmen. Patogenesen bakom dessa reaktioner och varför de ger lesioner i huden är till största del okänd. Den här litteraturoversikten sammanfattar olika möjliga mekanismer i immunopatogenesen. Kopplingar till atopisk dermatit (AD) och likheter mellan hundar, människor och möss analyseras också.

Det är oklart vad födoämnesreaktionerna hos hund är för typ av överkänslighetsreaktion eller ifall det snarare rör sig om intolerans. Till skillnad från människa och mus är de sällan immunoglobulin (Ig)E medierade. AD är IgE medierad och liknar de kliniska symtomen för födoämnesallergier. T-cellsfenotyperna i huden hos hundar med födoämnesallergier ändras inte efter en födoämneseliminationsdiet och de skiljer sig åt från atopisk dermatit. Många hundar med födoämnesallergier har en ökad grad av lymfocytproliferation. Eliminationsdiet i ca åtta veckor, med ett efterföljande provokationstest, är det enda tillförlitliga sättet att diagnostisera födoämnesallergier på. Idag kan födoämneseliminationstestet kombineras med lymfocytproliferation-test, som hjälp för att välja ut vilka födoämnen som ska uteslutas i dieten.

Mekanismer har hittats hos möss som tyder på att sensibiliseringen med födoämnesallergener kan ske via huden. Det kan leda till allergiska reaktioner i tarmen, istället för tvärt om. Om hud med otillräcklig barriärfunktion sensibiliseras med födoämnesantigen rekryteras basofiler av cytokinen Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP). Basofilerna gynnar ett Th2 svar som leder till att mängden allergenspecifikt IgE ökar i blodet och att mastceller ansamlas i tarmen. De här reaktionerna anses kunna bidra till utvecklingen av födoämnesallergi i tarmen men även trombospondin-1 (TSP1) och mikro RNA-19a (miRNA-19a) tros vara involverade i bibehållandet av den immunologiska toleransen. TSP1 hos hund, mus och människa har stora strukturella likheter. Mus kan vara en bra modell för att hitta mekanismer i immunopatogenesen men det krävs vidare undersökningar för att se om mekanismerna även kan antas gälla hos hund.

Än är det alltså en lång väg kvar till immunopatogenesen är klarlagd för födoämnesallergi hos hund. Det är ett stort område med många möjliga faktorer som kan påverka patogenesen. Betydligt mer forskning krävs för att finna ett nytt sätt att diagnostisera eller förebygga reaktionerna på, och därmed förbättra livskvaliteten för hundarna.

SUMMARY

Many dogs with pruritus and skin lesions suffer from food allergies. Only a small proportion of the dogs have symptoms in the intestine. The pathogenesis behind these reactions and why they give lesions in the skin is mostly unknown. This report summarize different possible mechanisms in the immunopathogenesis. The relationship between atopic dermatitis (AD) and similarities between dogs, humans and mice are also analyzed.

The type of hypersensitivity reaction behind the food reactions in dogs is not known. It is also possible that they originate from some kind of intolerance. Unlike in humans and mice, the reactions in dogs are rarely immunoglobulin (Ig) E mediated. AD is IgE mediated and the clinical manifestations are most often indistinguishable from those in food allergy. The T-cell phenotypes in the skin of dogs with food allergy don't change after a food elimination diet and they are not similar to those in dogs with AD. Many dogs with food allergy have a higher level of lymphocyte proliferation. Food elimination diet for about eight weeks, followed by a provocation test, is the only trustworthy way to diagnose food allergies. Today, this test can be combined with a lymphocyte proliferation test, which helps to choose what kind of food ingredients to eliminate.

In mice, mechanisms have been found which indicates that sensitization of food allergens can occur through the skin. This can lead to reactions in the intestine, instead of vice versa. If skin with a dysfunctional barrier is sensitized with food allergens, basophils are recruited by Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP). These basophils favor a Th2 response which lead to a higher level of allergen specific IgE in the blood and accumulation of mast cells in the intestine. This contributes to the development of food allergy in the intestine but also thrombospondin-1 (TSP1) and micro RNA-19a (miRNA-19a) contribute to the regulation of the reaction and in the maintenance of immunological tolerance. miRNA-19a has the ability to suppress the levels of TSP1. The appearance of TSP1 is almost the same in dogs, mice and humans. The mouse can be a good model to find mechanisms of the immunopathogenesis but more investigations are needed to find out if these mechanisms are the same in dogs.

Thus, it is still a long way left for the investigation of the immunopathogenesis of food allergy in dogs. It is a big subject with many possible factors influencing the pathogenesis. Much more research is required to find a new way to diagnose or prevent the reactions and thereby improve the quality of life for the dogs.

INLEDNING

Hos hundar med klåda i huden är ogynnsamma reaktioner mot födoämnen en vanlig differentialdiagnos. Det är dock en svår diagnos att ställa. Idag finns det endast ett tillförlitligt sätt att diagnostisera födoämnesreaktionerna på, en födoämnesuteslutningsdiet i ca 8 veckor med efterföljande provokationstest (Bethlehem et al., 2012; Olivry et al., 2015). För att kunna ställa diagnos krävs fullständigt samarbete från djurägaren (Fujimura et al., 2011) som måste ha full kontroll över vad hunden äter. Detta är svårt och är därför ofta en vanlig anledning till att eliminationsdieten misslyckas och att en korrekt diagnos därmed inte kan ställas (Gaschen and Merchant, 2011).

Syftet med den här litteraturstudien är att analysera resultat från studier av hur dessa ogynnsamma födoämnesreaktioner uppstår, möjliga mekanismer i patogenesen och varför symtom vanligen uppstår i huden. Kopplingar och skillnader mot atopisk dermatit analyseras också. Syftet är även att titta på skillnader mellan hundar och människor, till exempel varför test för att detektera födoämnesallergier hos människor inte fungerar bra för att ställa diagnos hos hund. Kanske finns det något annat sätt som de ogynnsamma födoämnesreaktionerna skulle kunna detekteras eller förebyggas på i framtiden, vilket skulle underlätta mycket för djurägare och veterinärer. Framförallt skulle det också kunna minska lidandet för dessa hundar.

MATERIAL OCH METODER

Litteratur till studien erhöles genom databaserna Pubmed och Web of science. Sökord som använts och kombinerats på olika sätt är (intestine OR intestinal), (allergy* OR allergenic), (diet* OR food OR feeding), (dogs* OR canine), (adverse AND food AND reaction), (food AND intolerance) och ("Food Hypersensitivity/veterinary"[MAJR]). Sökningarna gjordes mellan den 1:a februari och 16:e mars 2017. Referenslistor från reviewartiklar och andra artiklar har använts för att finna fler referenser.

LITTERATURÖVERSIKT

Ogynnsamma reaktioner mot födoämnen hos hundar

Ogynnsamma födoämnesreaktioner är onormala reaktioner mot födoämnen som är harmlösa (Veenhof et al., 2012). Termen ogynnsamma födoämnesreaktioner används då det är osäkert vilken typ av immunologisk överkänslighetsreaktion det handlar om (Suto et al., 2015) eller ifall det snarare är intolerans (Veenhof et al., 2012).

Majoriteten av hundar som har ogynnsamma födoämnesreaktioner får symtom som visar sig i huden och inte i tarmen (Veenhof et al., 2012). De som visar symtom i tarmen, endast ca 10-15% av hundarna, har symptom som kan vara allt från milda till allvarliga. Till milda symptom räknas oregelbundenhet i konsistensen av avföringen, medan allvarliga symtom är kräkningar, kramper och blodiga diarréer. Klådan, som ungefär hälften av hundarna med ogynnsamma födoämnesreaktioner får, är inte säsongsbunden. Födoämnen som orsakar reaktionerna är oftast proteinrika.

Symtomen i huden liknar de lesioner som ses vid atopisk dermatit (AD) och de uppkommer på samma ställen (Veenhof et al., 2011). AD är hudproblem som orsakas av reaktioner mot antigen som är miljöburna och anses inte orsakas av antigen i födan (Gaschen and Merchant, 2011).

Överkänslighet och intolerans

Hos hundar med hudsymtom på reaktioner mot födoämnen finns det inte bevis för att reaktionerna är IgE medierade (typ 1 överkänslighet) (Veenhof et al., 2012). Mer än 90 % av hundarna som uppvisade hudsymtom, som svar på ogynnsamma födoämnesreaktioner, hade en ökad grad av lymfocytproliferation i en studie. Författarna menar att dessa fynd indikerar på att det skulle kunna röra sig om typ 4 överkänslighetsreaktioner hos hundarna, men att det fortfarande är möjligt att det rör sig om någon annan överkänslighetsreaktion än typ 1 eller 4 (Suto et al., 2015). Atopisk dermatit är vanligen kopplat till allergenspecifika IgE antikroppar, typ 1 överkänslighet (Veenhof et al., 2012).

Typ 1 överkänslighet

Vid typ 1 överkänslighet svarar djur på antigen genom ett överdrivet Th2 svar och producerar onormalt höga mängder IgE antikroppar. Symtomen orsakas av snabb frisättning av inflammatoriska molekyler från mastceller då antigen binder till immunglobulin (IG) E på mastcellerna. En omfattande systemisk frisläppning av de inflammatoriska molekylerna kan leda till anafylaktisk chock. Både tidiga (inom 10-20 minuter) och sena reaktioner (när sin högsta punkt efter 6-12 timmar och avtar sedan stegvis) kan ses.

Typ 4 överkänslighet

Typ 4 överkänslighet är ett långsamt utvecklande inflammatoriskt svar som är cellmedierat. Det kallas också för fördröjd överkänslighet och kan orsakas av vissa antigen när de kommer i kontakt med hud. Det ses som en speciell form av inflammation riktad mot organismer som inte är nedbrytbara vid en akut inflammationsreaktion. I alla infektiösa sjukdomar där cellmedierad immunitet har en betydande roll, finns det möjlighet för fördröjd överkänslighet att erhållas.

Under vissa förutsättningar kan basofiler vara den dominerande celltypen i en typ 4 överkänslighetsreaktion. Den typen av reaktion kallas Cutaneous Basophil Hypersensitivity (CBH). CBH uppstår bland annat hos människor med allergisk kontaktdermatit.

Intolerans

Intolerans är ogynnsamma reaktioner mot födoämnen som inte är immunologiskt utlösta. Det kan till exempel vara metabola reaktioner, farmakologiska reaktioner eller toxiska reaktioner.

Patogenes

Immunsystemet i tarmen utsätts för stora mängder antigen kontinuerligt. Det som normalt sker är att immunceller induceras till att inte reagera mot harmlösa främmande antigener, oral tolerans. Samtidigt reagerar immunförsvaret mot patogener. Överkänslighet kan uppstå vid obalans i den orala toleransen. Det kan även uppstå genom att hunden exponeras för allergener via andra vävnader och organ (Veenhof et al., 2012). Regulatoriska T- och B-celler är viktiga

immunreglerande celler. De kan trycka ner immunsvaret genom att frisätta IL-10 och TGF- β . Vid allergiska reaktioner är förekomsten av dessa celler minskad (Yang et al., 2016).

Födan som hundar äter bryts ner till oligopeptider som sedan absorberas via M-celler i tunntarmen. Antigenpresenterande celler presenterar antigen via MHC-II molekyler på deras yta med antingen B7.1 eller B7.2 som ko-stimulerande molekyler. T-celler känner via sitt TCR komplex igen antigen-MHC-II-komplexet. CD28 molekylen på T-cellen binder till B7 molekylen på den antigenpresenterande cellen. På så sätt interagerar de här cellerna med varandra, vilket leder till att T-celler aktiveras och differentieras. Effektor T-celler cirkulerar sedan genom kroppen och kan migrera till specifika vävnader via receptorer på deras yta. De dirigeras av olika kemokiner och integriner. T-cellerna kan återvända till tarmen genom att dendritiska celler (DC) och stromaceller i tarmen påverkar T-celler att uttrycka integrinen $\alpha 4\beta 7$. $\alpha 4\beta 7$ binder till MAdCAM-1 som är en adhesionsmolekyl som bland annat finns hos endotelceller i tarmen. (Veenhof et al., 2012).

Hur och vad det är som får en naiv CD4+ T-cell att differentiera till en viss typ av effektor T-cell, är inte helt utrett. Faktorer som kan påverka differentieringen är cytokinmiljön runt omkring cellen (Zhu et al., 2010), ko-stimulationsmolekylerna som driver aktiveringsprocessen, den antigen presenterande cellen, antigen-MHC-II-komplexet och hur stark bindningen till T-cellsreceptorn är (Veenhof et al., 2012). De differentierade T-cellerna kan ibland även producera andra typer av cytokiner än vad de normalt gör, beroende på cytokinmiljön (Zhu et al., 2010).

En relativt nyutkommen studie i mus visar att Trombospondin-1 (TSP1) har betydelse för bibehållandet av den immunologiska toleransen och att mikro RNA (miRNA) är involverat i regleringen av immunsvaret. Trombospondin-1 är ett glykoprotein som ursprungligen beskrevs i trombocyter men nu även har påvisats i andra celler. Det är associerat med produktion av IL-10 och TGF- β hos immunceller. miRNA är enkelsträngat RNA (Yang et al., 2016) som reglerar genuttryck genom att nedtrycka translation eller minska stabiliteten hos mRNA (Zhu et al., 2010). Studien testade ifall miRNA-17-92 familjen är inblandad i regleringen av TSP1 hos CD35+ B-celler i tarmen hos mössen. B-celler isolerades från tarmen från möss med inducerad födoämnesallergi. Födoämnesallergin inducerades mot ovalbumin genom att mössen sonndmatades med ovalbumin tillsammans med kolera-toxin som bryter toleransen i tarmbarriären. miRNA-19a:s funktion att nedtrycka TSP1 testades i cellkulturer av dessa B-celler. När cellerna sensibiliserades med ovalbumin minskade mängden TSP1 signifikant samtidigt som mängden miRNA-19a ökade signifikant. Exponering för IL-4 gav också ett minskat uttryck av TSP1 genom att cytokinerna uppreglerade miRNA-19-a. Uttrycket av IL-4 receptorer var högre hos B-celler hos mössen med födoämnesallergi än hos kontrolldjuren (Yang et al., 2016).

Hur kan överkänslighet mot födoämnen leda till symtom i huden?

Exakta mekanismen för hur det går till när överkänslighet mot födoämnen ger symtom i huden är inte känd. Idag finns tre hypotetiska sätt som det skulle kunna gå till på. Antingen transporteras fria allergener från tarmen till huden eller transporteras allergenerna till huden i

antigenpresenterande celler eller exosomer (Veenhof et al., 2012). Det tredje sättet som det kan ske på är att allergenexponeringen av födoämnesallergenerna sker utifrån via huden (Noti et al., 2014; Veenhof et al., 2012).

Effektor T-celler som har differentierats i tarmen på grund av födoämnesreaktionen cirkulerar genom hela kroppen. I huden hos hundar finns ett uttryck av kemokinerna CCL17 (kallas även Thymus and Activation-Regulated Chemokine (TARC)) och CCL28 (Maeda et al., 2002, 2004, 2005, 2008). T-celler som uttrycker CCL17-receptorn (CCR4) rör sig till hudcellerna. CCL28 uttrycks hos människa av keratinocyter och binder till CCR10. Med hjälp av CCR4 kan T-celler komma till huden från de små blodkärlen och med hjälp av CCR10 kan de migrera längre in i epidermis (Veenhof et al., 2012). Hos hundar med atopisk dermatit har ett ökat uttryck av både CCL17, CCL28 och CCR4 observerats (Maeda et al., 2002, 2004, 2005, 2008).

En studie har undersökt ifall de kliniska manifestationerna i huden hos hundar har ett samband med immunreaktiviteten i tarmen. De mätte T-cells fenotyper och genuttryck för cytokiner och transkriptionsfaktorer i biopsier från duodenum. Hundarna hade hudsymptom på ogynnsamma födoämnesreaktioner men inga symtom i tarmen. De tog biopsier både när hundarna gick på provokationsdiet och när de gick på eliminationsdiet och jämförde med friska kontrollhudar. Ingen signifikant skillnad sågs i uttrycken mellan de olika grupperna av hundar. Eliminationsdiet hade inte heller någon signifikant inverkan. Författarna föreslår att tarmmukosan inte är det primära stället där T-cells aktivering sker som senare leder till symtomen i huden (Veenhof et al., 2010).

Kan orsaken till initiering av de ogynnsamma födoämnesreaktionerna vara exponering av födoämnen via huden?

Hundar med lesioner i huden har på grund av att barriärfunktionen inte fungerar som den ska, en ökad permeabilitet i huden. Hos dessa hundar är det möjligt för allergener att ta sig in huden. Onormalt uttryck av filaggriner (ett protein i huden) är en annan potentiell orsak till ökad permeabilitet i huden (Tsakok et al., 2016). Möjliga orsaker till ett onormalt uttryck av filaggriner är mutationer eller att IL-4 och IL-13 (Th2 cytokiner) kan inhibera uttrycket (Veenhof et al., 2012).

En studie på möss har gjorts för att komma fram till mekanismer som ligger till grund för att sensibilisering av födoämnesallergener, via hud med dysfunktionell hudbarriär, kan leda till reaktioner mot födoämnen i tarmen. Resultaten visade att sensibilisering av en födoämnesallergen via hud, som inte har tillräcklig barriärfunktion, är associerat med ackumulering av basofiler. Dessa basofiler är rekryterade av Thymic Stromal Lymphopoietin och främjar ett svar med Th2 cytokiner. Det leder i sin tur till ökad mängd antigenspecifika IgE i serum och ackumulering av mastceller i tarmen. Dessa faktorer bidrar till utvecklandet av födoämnesallergi i tarmen. De allergiska reaktioner som yttrade sig hos mössen karaktäriserades av allergen-specifika IgE, Th2 inflammation i tarmen, ackumulering av mastceller i tarmen och uttryck av mastcellspecifika proteaser i lamina propria i tunntarmen. Om TSLP svaret blev stort eller om antalet basofiler minskades så minskade känsligheten för att utveckla födoämnesallergin i tarmen. Sensibilisering via mekaniskt skadad hud och överföring av TSLP-

rekryterade basofiler till intakt hud med funktionell barriärfunktion ledde även det till sjukdom. Resultaten var lika oavsett om mössen sensibiliserades med ovalbumin eller jordnöt. Lesionerna i huden hos mössen inducerades genom att de behandlades med MC903 (vitamin D3 analog) i 100 % etanol i kombination med ovalbumin eller jordnötsextrakt. Funktionen av IgE testades också. Möss med IgE brist testades på samma sätt som de övriga mössen. Dessa möss visade inga allergiska symtom men övriga reaktioner blev lika de hos möss utan IgE brist (Noti et al., 2014).

En systematisk artikelreview har undersökt ifall AD orsakar födoämnesallergi hos människa. Genom att granska 66 studier fann de bevis för att det finns ett starkt samband mellan AD och sensibilisering för födoämnen och födoämnesallergier. De fann också att AD av allvarligare grad och kronisk AD är speciellt associerade med födoämnesallergi och att AD uppstår före sensibilisering av födoämnen i de flesta fall (Tsakok et al., 2016).

Huden vid ogynnsamma födoämnesreaktioner vs. vid atopisk dermatit

En studie har undersökt T-cells fenotyper och genuttryck för cytokiner och transkriptionsfaktorer i huden hos hundar med ogynnsamma födoämnesreaktioner. De testade även hur en eliminationsdiät påverkade dessa parametrar. I huden hos hundarna med reaktioner mot födoämnen sågs en dominerande närvaro av CD8⁺ T-celler. Ökat uttryck av bland annat IL-4 och IL-13 (Th2 miljö) såg också hos dessa hundar. Uttryck av IFN- γ var ökat hos hundar med lesioner i huden jämfört med hundar utan lesioner. Eliminationsdieten påverkade inte T-cells fenotypen eller uttrycket av cytokiner och transkriptionsfaktorer. Inte heller antalet av dessa celler påverkades, trots att de inte längre hade några kliniska symtom. Att CD8⁺ T-celler är de som dominerar indikerar på att immunopatogenesen för ogynnsamma födoämnesreaktioner och AD skiljer sig åt. Inflammationen vid atopisk dermatit karaktäriseras av CD4⁺ och CD8⁺ T-celler och en cytokinprofil med IL6, TARC, IL-4 och IL-13 i det tidigare skedet. I ett senare skede domineras cytokinprofilen av IFN- γ , IL-12 och IL-18 (Veenhof et al., 2011).

Test för att detektera ogynnsamma födoämnesreaktioner

Födoämnesuteslutningsprövning med efterföljande provokationstest är idag den enda tillförlitliga metoden att diagnostisera ogynnsamma födoämnesreaktioner på (Bethlehem et al., 2012). Sedan en kort tid tillbaka finns det två olika typer av blodanalys-test man kan göra på hundar med allergier. Det ena mäter kvantiteten av allergenspecifika IgE i blodet (typ 1 överkänslighet) och den relativt nya testmetoden mäter lymfocytproliferation (typ 4 överkänslighet) (Suto et al., 2015). Ett antal studier har visat att lymfocytproliferations-test är användbara för att identifiera födoämnesallergener inför födoämnesuteslutningsprövning (Fujimura et al., 2011; Ishida et al., 2004; Kawano et al., 2013; Suto et al., 2015).

Skillnader mellan hundar, människor och möss

Hos friska hundar och människor skiljer sig cytokinmiljön. Cytokinprofilen i tarmen hos friska människor är immunnedtryckande och domineras av TGF- β , IL-10 och IL-4 (IL-4 har då inte en Th2 inducerande roll utan en nedtryckande roll). Födoämnesreaktioner hos människor associeras med Th2 svar och allergenspecifika IgE antikroppar. Hos friska hundar domineras

cytokinprofilen av en blandad Th1 och tolerant profil, IFN- γ , IL-18, TGF- β och IL-10 (Veenhof et al., 2012).

Sekvensen av aminosyror hos TSLP skiljer sig åt mellan mus, människa och hund. Figur 1 visar aminosyrasekvenserna hos de olika arterna. Hund och människa har lika TSLP aminosyrasekvenser till 58 %, människa och mus till 41 % och hund och mus till 35 %.

TSLP					
1	LPDALLSVLS	VFFRKIFVLQ	-LVGLVLTYN	FIDCDFEKIR	hund
	MKCLGQSKKEE	VSFRKIFILQ	-LVGLVLTVD	FTNCDFEKIK	human
	M-----	VLLRSLFILQ	VLVRMGLTYN	FSNCNFTSIT	mus
41	WKYQEVIIYQA	LEKYMDGTRS	TEFSHPVYCA	DPPDCLARIE	hund
	AAYLSTISKD	LITYMSGTKS	TEFNNTVSCS	NRPHCLTEIQ	human
	KIYCNIIFHD	LTGDLKGAK-	-FEQIE-DCE	SKPACLLKIE	mus
81	RLTLHRIRGC	ASGAREAFAE	GTVAALAAEC	PGYAAPINN	hund
	SLTFNPTAGC	ASLAKEMFAM	KTKAALAIWC	PGYSETQINA	human
	YYTLNPIPGC	PSLPDKTFAR	RTREALNDHC	PGYPETERND	mus
121	-TQAKKKRKK	RGVTTNKCRE	QVAHLIGLWR	RFSRIS	hund
	-TQAMKKRRK	RKVTTNKCLE	QVSQLOGLWR	RFNRPLLKQQ	human
	GTQEM-----	AQEVQNICLN	QTSQILRLWY	SFMQSPE	mus

Figur 1: Aminosyrasekvenser för TSLP hos hund, människa och mus (grönmarkerat visar de aminosyror som är lika för hund och mus) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Protein>).

Vid jämförelse av aminosyrasekvenserna för TSP1, på samma sätt som för TSLP, är sekvenserna lika till 97 % för människa och hund, 95 % för människa och mus och 95 % för hund och mus (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Protein>).

DISKUSSION

Om det är födoämnesallergier som leder till hudlesionser eller hudlesionser som leder till födoämnesallergier hos hund är oklart. En studie visar att det finns bevis för att det är atopisk dermatit som uppstår före födoämnesallergierna hos människa (Tsakok et al., 2016). Det ger dock inga bevis på att även andra typer av hudlesionser ger upphov till födoämnesallergierna eller att detsamma gäller för hund. I studien som testade om födoämnesallergi kan induceras via huden i mus testades endast två födoämnesallergener (Noti et al., 2014). Det kan vara för få för att kunna generalisera att det går till på liknande sätt även för andra födoämnesallergener. Möjligheten finns att sensibilisering av födoämnen via huden är en anledning till att just hudlesionser är vanliga (Veenhof et al., 2012). Det skulle också kunna förklara avsaknaden av symtom i tarmen hos de flesta av hundarna. Författarna till studien som inte visade några skillnader i T-cells fenotyper i tarmmukosan hos hundar, påpekar att det inte ger bevis för att födoämnesallergierna inte uppstår primärt i tarmen. De menar att igenkänningen av allergener skulle kunna ske i mesenteriska lymfknutor (Veenhof et al., 2010). Rollen av CCL17, CCL28 och CCR4 vid atopisk dermatit är delvis utredd men rollen de har vid ogynnsamma födoämnesreaktioner är inte utredd (Veenhof et al., 2012). Att reda ut vad de har för roll skulle kunna bidra till mer förståelse för immunopatogenesen och vad det är som uppstår först,

hudlesionerna eller födoämnesallergin. Det skulle också kunna leda till svaret på frågan varför reaktionerna ger symtom i huden, om det är så att de primärt uppstår i tarmen.

Varför hundar, människor och möss reagerar olika vid födoämnesallergier är oklart. Huruvida mus kan anses vara en bra modell för hund är tveksamt. Hundar verkar sällan ha allergenspecifika IgE antikroppar (typ 1 överkänslighet) mot födoämnesallergenerna, vilket möss precis som människor verkar ha. Sättet som mössen induceras på till att utveckla födoämnesallergi kanske inte fullt ut speglar det sätt som det sker på hos hundarna eller hos människor. Mus är dock en bra modell för att studera mekanismer och det är möjligt att en del av dem går att överföra till att gälla hos hund. TSLP rekryterade basofiler skulle kunna utgöra ett mål för nya terapeutiska metoder att förebygga utvecklandet av allergiska inflammationer i tarmen (Noti et al., 2014). Likheten mellan aminosyrasekvenserna för TSLP hos hund och mus var inte stor. Om hänsyn tas till aminosyror med liknande funktion, är sekvenserna hos hund och mus lika till 41 %, vilket fortfarande inte är en stor likhet. Att TSLP har olika utseende hos hund och mus kan tyda på att de inte fungerar på samma sätt hos de olika djurarterna. Funktionen av IgE testades också i studien. Möss som hade brist på IgE uppvisade inte allergiska symtom (Noti et al., 2014). Även det talar emot att mekanismerna i studien skulle kunna gälla för hund. miRNA-19a ses som ett möjligt mål i regleringen av den immunologiska toleransen i tarmen (Yang et al., 2016). Vid jämförelse av aminosyrasekvenserna för TSP1 hos mus, hund och människa ses stora likheter. Detta skulle kunna tyda på att de fungerar på liknande sätt, dock behöver även miRNA-19a utredas hos de olika arterna.

Hur och varför ogynnsamma födoämnesreaktioner uppstår är fortfarande oklart. Det finns en rad andra möjliga orsaker som skulle kunna bidra till att födoämnesallergierna uppstår än vad som har tagits upp här. Normalfloran i tarmen, parasit infektioner och genetisk predisponering är exempel på andra faktorer som skulle kunna påverka uppkomsten av dem. Födoämnesallergi är ett stort och komplext område där det behövs mycket mer forskning för att i framtiden lättare kunna ställa diagnosen och därmed minska lidandet för hundarna.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Bethlehem, S., Bexley, J., Mueller, R.S., 2012. Patch testing and allergen-specific serum IgE and IgG antibodies in the diagnosis of canine adverse food reactions. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 145, 582–589. doi:10.1016/j.vetimm.2012.01.003
- Fujimura, M., Masuda, K., Hayashiya, M., Okayama, T., 2011. Flow cytometric analysis of lymphocyte proliferative responses to food allergens in dogs with food allergy. *J. Vet. Med. Sci.* 73, 1309–1317.
- Gaschen, F.P., Merchant, S.R., 2011. Adverse Food Reactions in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, Chronic Intestinal Diseases of Dogs and Cats* 41, 361–379. doi:10.1016/j.cvsm.2011.02.005
- Ishida, R., Masuda, K., Kurata, K., Ohno, K., Tsujimoto, H., 2004. Lymphocyte blastogenic responses to inciting food allergens in dogs with food hypersensitivity. *J. Vet. Intern. Med.* 18, 25–30.
- Kawano, K., Oumi, K., Ashida, Y., Horiuchi, Y., Mizuno, T., 2013. The prevalence of dogs with lymphocyte proliferative responses to food allergens in canine allergic dermatitis. *Pol J Vet Sci* 16, 735–739.
- Maeda, S., Fujiwara, S., Omori, K., Kawano, K., Kurata, K., Masuda, K., Ohno, K., Tsujimoto, H., 2002. Lesional expression of thymus and activation-regulated chemokine in canine atopic dermatitis. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 88, 79–87.
- Maeda, S., Ohmori, K., Yasuda, N., Kurata, K., Sakaguchi, M., Masuda, K., Ohno, K., Tsujimoto, H., 2004. Increase of CC chemokine receptor 4-positive cells in the peripheral CD4 cells in dogs with atopic dermatitis or experimentally sensitized to Japanese cedar pollen. *Clin. Exp. Allergy* 34, 1467–1473. doi:10.1111/j.1365-2222.2004.02039.x
- Maeda, S., Tsuchida, H., Shibata, S., Kawakami, T., Tsukui, T., Ohba, Y., Fukata, T., Kitagawa, H., 2008. Expression analysis of CCL27 and CCL28 mRNA in lesional and non-lesional skin of dogs with atopic dermatitis. *J. Vet. Med. Sci.* 70, 51–55.
- Maeda, S., Tsukui, T., Saze, K., Masuda, K., Ohno, K., Tsujimoto, H., Iwabuchi, S., 2005. Production of a monoclonal antibody to canine thymus and activation-regulated chemokine (TARC) and detection of TARC in lesional skin from dogs with atopic dermatitis. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 103, 83–92. doi:10.1016/j.vetimm.2004.08.021
- National Center for Biotechnology Information*, 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/> [2017-03-13]
- Noti, M., Kim, B.S., Siracusa, M.C., Rak, G.D., Kubo, M., Moghaddam, A.E., Sattentau, Q.A., Comeau, M.R., Spergel, J.M., Artis, D., 2014. Exposure to food allergens through inflamed skin promotes intestinal food allergy through the thymic stromal lymphopoietin-basophil axis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 133, 1390–1399, 1399–6. doi:10.1016/j.jaci.2014.01.021
- Olivry, T., Mueller, R.S., Pr elaud, P., 2015. Critically appraised topic on adverse food reactions of companion animals (1): duration of elimination diets. *BMC Vet. Res.* 11, 225. doi:10.1186/s12917-015-0541-3
- Suto, A., Suto, Y., Onohara, N., Tomizawa, Y., Yamamoto-Sugawara, Y., Okayama, T., Masuda, K., 2015. Food allergens inducing a lymphocyte-mediated immunological reaction in canine atopic-like dermatitis. *J. Vet. Med. Sci.* 77, 251–254. doi:10.1292/jvms.14-0406
- Tsakok, T., Marrs, T., Mohsin, M., Baron, S., du Toit, G., Till, S., Flohr, C., 2016. Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 137, 1071–1078. doi:10.1016/j.jaci.2015.10.049

- Veenhof, E.Z., Knol, E.F., Schlotter, Y.M., Vernooij, J.C., Rutten, V.P., Willemse, T., 2011. Characterisation of T cell phenotypes, cytokines and transcription factors in the skin of dogs with cutaneous adverse food reactions. *Vet. J.* 187, 320–324. doi:10.1016/j.tvjl.2010.02.005
- Veenhof, E.Z., Knol, E.F., Willemse, T., Rutten, V.P.M.G., 2012. Immune responses in dogs with cutaneous adverse food reactions. *Vet Q* 32, 87–98. doi:10.1080/01652176.2012.713170
- Veenhof, E.Z., Rutten, V.P., van Noort, R., Knol, E.F., Willemse, T., 2010. Evaluation of T-cell activation in the duodenum of dogs with cutaneous food hypersensitivity. *American Journal of Veterinary Research* 71, 441–446. doi:10.2460/ajvr.71.4.441
- Yang, L.-T., Li, X.-X., Qiu, S.-Q., Zeng, L., Li, L.-J., Feng, B.-S., Zheng, P.-Y., Liu, Z.-G., Yang, P.-C., 2016. Micro RNA-19a suppresses thrombospondin-1 in CD35(+) B cells in the intestine of mice with food allergy. *Am J Transl Res* 8, 5503–5511.
- Zhu, J., Yamane, H., Paul, W.E., 2010. Differentiation of effector CD4 T cell populations (*). *Annu. Rev. Immunol.* 28, 445–489. doi:10.1146/annurev-immunol-030409-101212