

Atopisk dermatit hos hund



Sofie Gunnarsson

Examensarbete för kandidatexamen, 15 hp

Agronomprogrammet – Husdjur

Examensarbete / Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för husdjursgenetik, 538

Uppsala 2018

Atopisk dermatit hos hund

Canine atopic dermatitis

Sofie Gunnarsson

Handledare: Göran Andersson, SLU, Institutionen för husdjursgenetik

Examinator: Anna Maria Johansson, SLU, Institutionen för husdjursgenetik

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Kandidatarbete i husdjursvetenskap

Kurskod: EX0553

Program: Agronomprogrammet - Husdjur

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2018

Serienamn, delnr: Examensarbete / Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för husdjursgenetik, 538

Omslagsbild: (Sofie Gunnarsson)

Nyckelord: Atopisk dermatit, CAD, AD, genetiska riskfaktorer, *PKP2*, *FLG*, *S100A8*, *SPINK5*

Key words: Canine atopic dermatitis; CAD, AD, genetic risk factors, *PKP2*, *FLG*, *S100A8*, *SPINK5*

Sammanfattning

Atopisk dermatit hos hund (CAD), är en komplex sjukdom som är brett utspridd hos olika hundraser. Sjukdomen har visats bero på flertalet genetiska mutationer och påverkan från den omgivande miljön. Flera av de genetiska riskfaktorerna för utvecklandet utav CAD påverkar hudbarriären, vilken är en viktig komponent i sjukdomen. Studier har kunnat visa att den drabbade hunden har en försämrad hudbarriär vilket leder till att omgivande allergener kan ta sig in genom huden och orsaka allergiska reaktioner. Bakterier och jästsvamp kan på grund av den försämrade hudbarriären etablera sig i huden och därmed påverka den mikrobiella biodiversiteten som finns i huden. Några av de genetiska riskfaktorerna som påverkar hudbarriären har beskrivits i den här litteraturstudien; *S100A8*, *PKP2*, *FLG* och *SPINK5*. Alla dessa gener har visats ha en koppling till CAD och även atopisk dermatit hos människa. På grund av likheter i sjukdomen mellan hund och människa och deras delade miljö, är hunden en bra modell för att bredda kunskapen om atopisk dermatit hos människa. Andra genetiska riskfaktorer för att utveckla CAD är gener som påverkar immunförsvaret genom att det reagerar mot de omgivande allergenerna. Det medför att den inflammatoriska responsen sätts igång när individen utsätts för vissa allergener. Förekomsten av CAD inom olika hundraser har visats skilja sig, där det finns raser som har en högre risk för att utveckla sjukdomen jämfört med andra raser. Hos vissa andra raser är förekomsten av CAD däremot väldigt låg eller har aldrig påvisats vilket gör att dessa raser anses ha en låg risk för att utveckla sjukdomen.

Abstract

Atopic dermatitis in dogs (CAD), is a complex disease which is widely distributed among different breeds of dogs. The disease has proved to be dependent on several genetic mutations and the surrounding environment. An important component of the disease is the skin barrier. Many of the genetic risk factors for the development of CAD affect the skin barrier. Studies have shown that the affected dogs have an impaired skin barrier, which leads to an opening through the skin for surrounding allergens that gives an allergic reaction in the skin. Because of the impaired skin barrier, bacteria and yeast infections can establish in the skin and thereby affect the microbial biodiversity of the skin. Some of the genetic risk factors that affect the skin barrier have been described in this literature study; - *S100A8*, *PKP2*, *FLG* and *SPINK5*. All these genes have also been shown to have a connection to CAD and atopic dermatitis in humans. Because of the genetic similarities, the dog works as a good model for expanding the knowledge of atopic dermatitis in humans. Other genetic risk factors for the development of CAD are genes, which affect the immune system's capacity to react to surrounding allergens. The reaction entails the start of the inflammatory response when the individual is exposed to specific allergens. The presence of CAD among breeds has shown to differ between breeds, where some breeds have a higher prevalence for the development of the disease compared to other breeds. However, in some breeds the presence of CAD is very low or has never been shown. These breeds are classified as low risk breeds for the development of the disease.

Introduktion

Atopisk dermatit hos hund (CAD) är en genetisk och immunmedierad sjukdom (Scott *et al.*, 2001) som uttrycks genom att hunden får en överkänslighetsreaktion mot omgivande allergener. Dessa allergener tas antingen upp via hundens luftvägar eller direkt genom hudcellerna och orsakar en allergisk reaktion (Hnilica, 2011). Atopisk dermatit hos hund uttrycks vanligtvis mellan 1–3 års ålder, symtomen är utslag och hudrodnader på fötter, mage och öron samt i ljumskar och armveck (Hnilica, 2011). Även självförvållad skada som sår och sårskorpor, håravfall och hyperpigmentering till följd av intensivt kliande och slickande är vanligt förekommande symtom. Det är vanligt med sekundära infektioner i samband med CAD på grund av en försämrad hudbarriär och det är normalt att drabbas av bakterie- och jäst-infektioner i huden, och återkommande öroninflammationer (Favrot *et al.*, 2010). Öroninflammation är ofta ett första tecken på att hunden lider av CAD, där andra symtom kan vara svåra att upptäcka på grund av päls som täcker utslag på huden.

Atopisk dermatit hos hundar har många likheter med den atopiska dermatit (AD) som drabbar människor. Studier har visat att den mikrobiella biodiversiteten i hudbarriären för både hunden och människan hos individer med AD är signifikant lägre än hos friska individer (Kong *et al.*, 2012; Bradley *et al.*, 2016). I de här studierna sågs även en ökad mängd bakterier tillhörande släktet stafylokocker i områden drabbade av hudskador hos både hundar och människor med sjukdomen. Hos människor var det främst mängden *Staphylococcus aureus* som ökade (Kong *et al.*, 2012) medan hundar främst hade en ökning av *Staphylococcus pseudintermedius* (Bradley *et al.*, 2016). Studierna visade även att det fanns en positiv korrelation mellan en försämrad hudbarriär och hudskador hos dessa individer. Eftersom hunden och människan lever i samma typ av miljöer gör likheter i sjukdomen hunden till en bra modell för vidare forskning. Det gör att kunskapen om AD för såväl hund som människa kan förbättras.

Det diskuteras huruvida CAD är dominant eller recessivt nedärvd och det har inte gått att bevisa i tidigare studier då både gener och miljö spelar stor roll för att sjukdomen ska uttryckas (Sousa & Marsella, 2001). I en studie av Shaw *et al.* (2004) undersöktes arvbarheten av CAD hos golden- och labrador retrievers, arvbarheten hos dessa raser visade sig vara så hög som 0,47. Det finns skillnader i arvbarhet för CAD mellan olika raser (Nødtvedt *et al.*, 2006; Sousa & Marsella, 2001). Då CAD är en komplex sjukdom där flertalet genetiska faktorer och miljöfaktorer samverkar kan dessa skillnader mellan raser förväntas.

Syftet med den här litteraturstudien är att titta på genetiska riskfaktorer för utvecklingen utav CAD, hur gener och miljö samverkar och om det finns någon skillnad i förekomst av sjukdomen hos olika raser. Dessutom kommer diagnostik och behandling av CAD att tas upp. Immunsystemet är också en viktig del i utvecklandet av CAD där flertalet immunogener finns som riskfaktorer, de är dock ej i fokus i den här studien som främst kommer beröra gener som påverkar hudens barriär.

Atpoisk dermatit

Genetiska riskfaktorer

För att hitta potentiella gener som har ett samband till ökad risk att utveckla CAD kan olika metoder användas. I de studier som tas med här har ”Genome wide association studies” (GWAS) (Tengvall *et al.*, 2013; Tengvall *et al.*, 2016; Ardesjö-Lundgren *et al.*, 2017), som använder en array av ”single nucleotide polymorphisms” (SNPs), och ”gene expression microarray analysis” (GEMA) (Merryman-Simpson *et al.*, 2008) använts.

Tabell 1. Visar några av de gener som visats signifikanta ($p < 0,05$) med CAD, *visar gener som beskrivs i texten

Genetiska riskfaktorer hos hund	
RAB3C, PROM1	(Wood <i>et al.</i> , 2009b)
S100A8*, ARTS-1, POSTN, INPPL1, SCCA-2, TIMP1, Cullin 4A, STAT2	(Merryman-Simpson <i>et al.</i> , 2008)
PKP2*, CPNE8, MRPC37, ALG10B, NAP1L1, SYT10, YARS2, DNMI1	(Tengvall <i>et al.</i> , 2013)
SPINK5*, DPP4, SGPL1, PPAR γ	(Wood <i>et al.</i> , 2009a)
FLG*	(Santoro <i>et al.</i> , 2013)

Kalciumbindande protein, S100A8

Kalciumbindande protein (*S100A8*) genen är en gen som kodar för ett protein som är kopplat till immunförsvaret via den inflammatoriska responsen (Merryman-Simpson *et al.*, 2008). Odink *et al.* (1987) visade att *S100A8* uttrycks av aktiva makrofager i kronisk inflammerad hud som reumatoid artrit (ledgångsreumatism) hos människa. Genen har även visats ha en koppling till CAD och AD hos människa (Wood *et al.*, 2009a). I en studie av Merryman-Simpson *et al.* (2008) visades *S100A8* vara signifikant uttryckt i inflammerad hud hos hundar med CAD jämfört med både friska kontroller utan någon CAD diagnos och med hundar som hade CAD men inte hade några tecken på inflammation. I Wood *et al.* (2009a), kunde signifikanta skillnader mellan CAD med inflammerad hud och friska kontroller utan CAD ses, även en stark korrelation mellan CAD och *S100A8* sågs vid en av testerna i studien. Att uttrycket i första hand påvisades hos hundar med CAD och inflammerad hud stämmer överens med att genen främst uttrycks i kronisk inflammerad hud (Odink *et al.*, 1987).

Plakophilin-2

Plakophilin-2 (*PKP2*) genen har visats sig vara starkt kopplad till CAD (Wood *et al.*, 2009a; Tengvall *et al.*, 2013; Ardesjö-Lundgren *et al.*, 2017). Tengvall *et al.* (2013) visade att de två starkast associerade SNPs vid CAD fanns vid en region på kromosom 27 (CFA 27), och att dessa två SNPs var nära kopplade till *PKP2* genen. I en vidare studie av Tengvall *et al.* (2016) kunde en riskhaplotyp identifieras utifrån de riskalleler som identifierats för *PKP2*. Även samband mellan gener för AD hos människor och för CAD har undersökts vilket visade att *PKP2* var knuten till båda fallen (Wood *et al.*, 2009a), det här stärker hunden som modell för forskning av AD hos människa.

För att bättre förstå hur *PKP2* påverkar huden har hudbiopsier från hundar som var homozygota alternativt heterozygota för riskallelen för *PKP2* (hundar med CAD), samt kontroller som var homozygota för en annan allel av genen (hundar utan CAD) undersökts (Ardesjö-Lundgren *et al.*, 2017). Studien visade att genen uttrycks av keratinocyter, dendritiska celler, melanocyter och T-celler i huden. I keratinocyterna jämfördes PKP2-protein uttrycket med γ -catenin, som båda tillsammans binder till desmosomalt plack (Mertens *et al.*, 1996). Hos keratinocyter i epidermis (överhuden) sågs PKP2 främst i cytoplasman medan γ -catenin främst förekom i plasmamembranet (Ardesjö-Lundgren *et al.*, 2017). Studien kunde inte påvisa några skillnader i uttrycket mellan hundarna som hade CAD och de hundar som inte hade sjukdomen. De hundar som ingick i studien och som diagnosticerats med CAD behandlades för sin sjukdom under försöket eller hade nyligen blivit behandlade.

Plakophilin-2 genen kodar för protein med samma namn, dessa proteiner tillsammans med γ -catenin bildar en plack på desmosomer i epitelceller (Mertens *et al.*, 1996; Green & Simpson *et al.*, 2007), och finns i cellkärnan hos andra celler (Chen *et al.*, 2002; Ardesjö-Lundgren *et al.*, 2017). Desmosomer är viktiga för kroppens celler då de tillsammans med plackproteiner, PKP2 och γ -catenin, binder samman celler som keratinocyter i epitel vilket gör att epitelet blir motståndskraftigare mot påfrestningar som vätskeförlust, vätskeinsläpp och insläpp av patogener genom huden (Green & Simpson *et al.*, 2007).

Filaggrin

“Loss-of-function” mutationer i filaggrin (*FLG*) genen är vanligt förekommande hos människor med AD (Palmer *et al.*, 2006). Dessa mutationer bidrar till lägre produktion eller ingen produktion av FLG-protein (Peña Penabad *et al.*, 1998). Filaggrin tillhör en av tre genfamiljer som finns lokaliserade på kromosom 1q21 (Mischke *et al.*, 1996). De tre genfamiljerna samverkar i uppbyggnaden av hudens barriär genom att de kodar för proteiner som binder till det yttersta lagret på fosfolipiderna (cornified cell envelope) och bidrar där till hudens försvar, vid hudskada uppregleras FLG för att kunna vidhålla ett bra skydd. Det naturliga återfuktandet av huden påverkas även det av FLG där enzymer bryter ner proteinet till hydrofila aminosyror inuti dermis (läderhuden) (O’Regan *et al.*, 2009).

Flera olika mutationer på *FLG* har hittats och i Europa är ”loss-of-function” mutationerna R501X och 2285del4 vanliga genvarianter, de här allelerna kallas även för noll-alleler då det inte sker någon produktion av FLG-protein (Smith *et al.*, 2006). Uppskattningsvis bär 9% av Europas befolkning på någon av nollvarianterna, mutationerna är semidominanta anlag där en stor andel av de individer som bär på de här noll-allelerna har AD (Palmer *et al.*, 2006). Palmer *et al.* (2006) undersökte samband mellan iktyos vulgaris (torr, fjällande hud), AD, astma och mutation på *FLG*. Studien visade att personer som var heterozygoter för någon utav noll-allelerna och som hade iktyos vulgaris även hade förekomst av AD, hos personer som var homozygoter för noll-allelen och heterozygoter för båda noll-allelerna (hade en av varje noll-allel) var förekomsten av AD högre. Det visades även i studien att hos de individer med AD som hade astma var större delen bärare av minst en noll-allel.

Det är mindre känt hur FLG påverkar atopisk dermatit hos hund. I en studie av Santoro *et al.* (2013) visades att hudens barriär påverkas av CAD genom felaktigt fungerande FLG, där hundar av rasen beagle med CAD hade ett ökat mRNA-uttryck av *FLG*. Detta resultat skiljer sig från studier på människor där uttrycket av FLG-protein minskar hos individer med AD (Peña Penabad *et al.*, 1998). Däremot hittas filaggrin i dermis hos både hund och människa (Chervet *et al.*, 2010; Santoro *et al.*, 2013). Genom att immunmärka C- och N- terminaler hos alleler till FLG, kunde uttrycket hos terminalerna analyseras för att visa om det även hos hund handlar om en ”loss-of-function” mutation. För att se skillnad mellan C- och N-terminalen av FLG användes antikroppar som känner igen de olika terminalerna, detta visade att uttryck av FLG saknades i C-terminalen medan ett starkt uttryck av *FLG* i N-terminalen kunde ses hos 22% av hundarna med CAD (Chervet *et al.*, 2010). Det saknade uttrycket i C-terminalen tyder på att det även hos hund handlar om en ”loss-of-function” mutation.

Transpeptidase inhibitor, kazal typ 5

Transpeptidase inhibitor, kazal typ 5 (*SPINK5*) genen har visats vara relaterad till både AD hos människor och till CAD (Wood *et al.*, 2009a). I samma studie visades signifikanta skillnader i mRNA-uttrycket av *SPINK5* mellan hundar med CAD som var drabbade av hudskador och utslag jämfört med kontroller friska från CAD, där uttrycket ökade hos de hundarna med CAD och hudproblem. Dessutom visades en positiv korrelation hos individerna med ökat uttryck och ett positivt överkänslighetstest (se Diagnostik).

Genen *SPINK5* kodar för en serin-proteas inhibitor, ”lympho-epithelial kazal type related inhibitor” (LEKTI) (Mägert *et al.*, 1999). ”Lympho-epithelial kazal type related inhibitor” är en vanlig inhibitor vid celldifferentiering av epitel där den balanserar aktiviteten av proteaser, en viktig funktion hos LEKTI är att den tillsammans med FLG-protein bidrar till hudens naturliga återfuktning (O’Regan *et al.*, 2009). Mutationer i *SPINK5* påverkar uttrycket utav LEKTI i huden vilket kan leda till defekter i hudbarriären (Nishio *et al.*, 2003).

Associationer mellan ”missense”-mutationer i *SPINK5* och atopisk dermatit hos människa visades i en studie av Nishio *et al.* (2003). Mutationer i *SPINK5* är även kopplade till en ovanlig hudsjukdom, Nethertons syndrom (NS), denna sjukdom är i sin tur kopplad till en försämrad hudbarriär och leder ofta till utveckling av AD (Nishio *et al.*, 2003). Hos människor med AD och människor med NS är det ofta en nedreglering utav LEKTI som bidrar till symtomen (Tartaglia-Polcini *et al.*, 2005) vilket inte stämmer överens med hunden där ett ökat uttryck kunde ses (Wood *et al.*, 2009a).

Påverkan på hudbarriären hos hundar med CAD

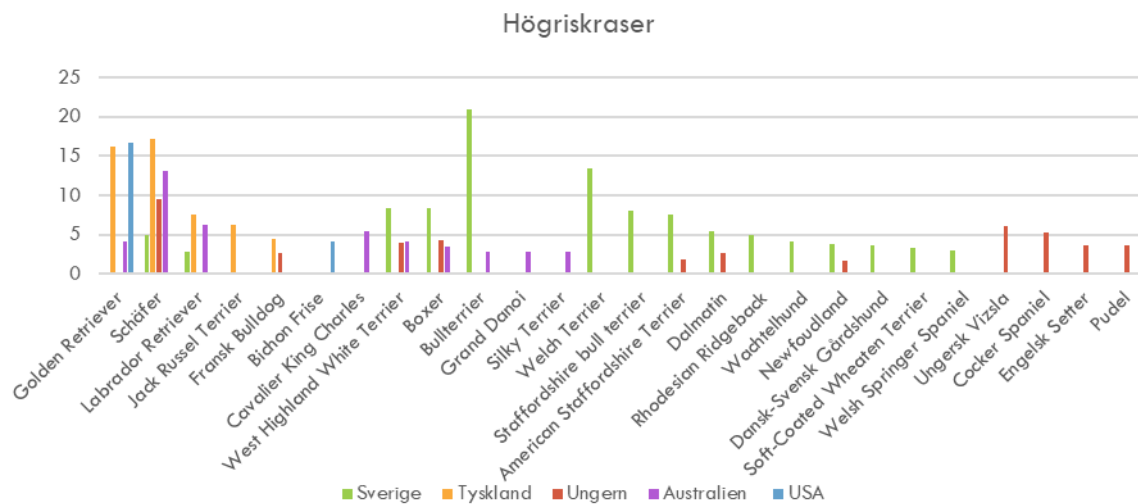
De genetiska riskfaktorerna som diskuteras i den här litteraturstudien har alla en viss inverkan på hudbarriären (Merryman-Simpson *et al.*, 2008; Wood *et al.*, 2009a; Tengvall *et al.*, 2013; Santoro *et al.*, 2013; Ardesjö-Lundgren *et al.*, 2017), där mutationer och förändringar i uttrycket av de här generna (*SI00A8*, *PKP2*, *FLG*, *SPINK5*) bidrar till en försämrad hudbarriär. En försämrad hudbarriär medför att huden blir mer genomsläpplig för yttre skador som patogena bakterier och jästinfektioner (Bradley *et al.*, 2016).

Raser med hög respektive låg risk för utveckling av CAD

Förekomsten av CAD skiljer sig mellan olika hundraser och studier har visat att det finns raser som har en högre risk att utveckla sjukdomen (Nødtvedt *et al.*, 2006; Tarpataki *et al.*, 2006; Jaeger *et al.*, 2009; Vilson *et al.*, 2013). De raser som är mest förekommande skiljer sig mellan olika länder (Figur 1), däremot är vissa raser som har en visad hög risk vanligt förekommande i flera länder, som schäfer, golden retriever, labrador retriever, west highland white terrier och boxer (Nødtvedt *et al.*, 2006; Tarpataki *et al.*, 2006; Jaeger *et al.*, 2009).

I en studie av Vilson *et al.* (2013) undersöktes risken att utveckla CAD hos svenska schäferhundar jämfört med andra raser i Sverige. Studien visade att schäfrar i Sverige hade en 2,7 gånger högre risk för att söka veterinärvård för immunrelaterade sjukdomar och ca 2 gånger högre risk för att söka för klåda än andra raser. Den vanligaste diagnosen där veterinärvård behövdes hos schäfrar var CAD där de låg på en 3,6 gånger högre risk än hos andra raser. Allergisk sjukdom var den vanligaste immunrelaterade sjukdomen hos schäfer med en risk på 3,1 gånger större än andra raser, av dessa schäfrar diagnosticerades 59 % med CAD.

I en engelsk studie där arvbarheten för CAD hos labrador retrievers, golden retrievers och korsningar mellan dessa två raser studerades (Shaw *et al.*, 2004), uppskattades arvbarheten ligga mellan 0,30 och 0,64. För att uppskatta arvbarheten användes föräldradjur som diagnosticerats med CAD i studien. Arvbarheten indikerar att risken att utveckla CAD hos de här raserna är hög.



Figur 1. Visar förekomsten av atopisk dermatit inom högriskraser i olika länder i procent (Nødtvedt *et al.*, 2006; Tarpataki *et al.*, 2006; Jaeger *et al.*, 2009).

Det anses även att vissa raser har en lägre risk att utveckla CAD (Tarpataki *et al.*, 2006; Tengvall *et al.*, 2016). Tengvall *et al.* (2016) nämner att riesenschnauzer, hovawart, irländsk varghund, smålandsstövare och norsk älghund har en lägre risk att få CAD vilket baseras på klinisk erfarenhet. I studien av Tarpataki *et al.* (2006) kan man se att vissa hundraser har en lägre risk för att utveckla CAD där vinthundraser och olika stövraser enbart visat positiv korrelation för att få allergiska symtom efter en ålder på tre år, vilket är ovanligt för CAD där

symtomen ofta infaller vid en ålder mellan 1-3 år (Hnilica, 2011). Tarpataki *et al.* (2006) visade även en negativ korrelation mellan födoämnesallergi och allergiska symtom, vilket innebär att symtom hos dessa hundar inte beror på födoämnen. Dessutom kunde ingen korrelation för pollenallergi eller överkänslighet mot loppor ses hos de här raserna.

Gener och miljö

Miljön har visat sig ha stor inverkan på utvecklingen av CAD (Nødtvedt *et al.*, 2006; Tarpataki *et al.*, 2006; Favrot *et al.*, 2010; Meury *et al.*, 2011). Favrot *et al.* (2010) sammanställde risker för att utveckla CAD utifrån 15 olika länder över världen, där visades att valpar födda under vinterhalvåret hade större risk för att utveckla CAD. Det här resultatet skiljer sig mellan olika studier, där det i en svensk studie visades att risken för att utveckla CAD var större hos valpar födda under hösten (Nødtvedt *et al.*, 2006).

Hos golden- och labrador retrievers i Schweiz och Tyskland kunde signifikanta skillnader ses mellan valpar som var uppfödda inomhus och de som var uppfödda utomhus i en hundgård (Meury *et al.*, 2011). Det visades vara högre risk för valparna uppfödda utomhus att utveckla CAD. Flyttade valparna innan de var 8 veckor visade studien även att det fanns en lägre risk för att utveckla CAD jämfört med om de flyttade vid 8 – 12 veckors ålder. Att växa upp med andra hundar eller katter hade en skyddande effekt mot att utveckla CAD och om hunden badades ofta blev risken högre för att utveckla sjukdomen (Meury *et al.*, 2011).

Hundar som bor i städer utvecklar CAD oftare än hundar som lever på landsbygden och hundar som regelbundet vistas i skogen har en lägre risk för att utveckla sjukdomen (Meury *et al.*, 2011). Det här stämmer överens med Nødtvedt *et al.* (2006) studie som visade att det fanns en högre risk för hundar som bor i centrala och södra Sverige att utveckla CAD jämfört med norra Sverige. Det visades även att det är vanligare att hundar som bor i städer får diagnosen.

Diagnostik

Det finns inget enskilt test som kan göras för att fastställa CAD, utan för att en hund ska få diagnosen atopisk dermatit måste andra faktorer som kan leda till hudirritationer och utslag först uteslutas, se Tabell 2. När de här faktorerna uteslutits går utredningen vidare med ett överkänslighetstest, även kallat pricktest (Figur 2), där vanligt förekommande allergener injiceras under huden (Scott *et al.*, 2001). För att bedöma dem injiceras även positiv kontroll för histamin. Varje allergen bedöms sedan utifrån reaktionen i huden.

Tabell 2. Orsaker som kan leda till hudirritation och utslag som ej är beroende av CAD (¹(Scott *et al.*, 2001), ²(Favrot *et al.*, 2010))

Överkänslighet mot	Allergier	Hudinfektioner	Andra orsaker
Loppbett ¹	Födoämnesallergi ¹	Bakteriell ¹	Skabb ¹
Insekter ¹	Kontaktallergi ¹	Jäst ¹	
Parasiter ¹		Svamp ²	



Figur 2. Pricktest på hund, foto: Anna Medved.

Det finns olika kriterier framtagna för att kunna ställa diagnosen CAD. I en studie av Favrot *et al.* (2010) jämfördes hundar med CAD diagnos med hundar som diagnosticeras att inte ha CAD. Studien vägde samman sensitivitet, specificitet och korrelation mellan flertalet olika kriterier framtagna för att kunna ställa diagnos för CAD. Korrelationer med starkt samband, hög sensitivitet och specificitet som var enkla att undersöka delades in i två grupper (Tabell 3) och ska användas som komplement till uteslutningen av andra faktorer.

Tabell 3. Kriterier för att kunna fastställa CAD (Favrot *et al.*, 2010)

Kriterier Grupp 1	Kriterier Grupp 2
Första symtom under 3 års ålder	Första symtom under 3 års ålder
Spenderar mestadels av tiden inomhus	Spenderar mestadels av tiden inomhus
Klådan svarar på kortisonbehandling	Klåda utan utslag som första tecken
Kronisk eller återkommande jäst infektion	Påverkade framtassar
Påverkade framtassar	Påverkade öronlappar
Påverkade öronlappar	Symtomfria öronkanter
Symtomfria öronkanter	Symtomfritt ryggparti
Symtomfritt ryggparti	

Behandling av CAD

En behandling av CAD är livslång och ger ofta goda resultat. Det finns olika typer av behandlingar för CAD där alla utgår från att dämpa och lindra klåda och allergibesvär. En viktig del i behandlingen är att se till att inga sekundära infektioner uppstår och att undvika att hunden utsätts för allergener den är känslig mot (Hnilica, 2011). Andra metoder att tillämpa är förebyggande behandling mot vanliga symtom som uppstår vid CAD, detta kan vara att duscha hunden med antimikrobiellt schampo, behandla klådan med kortison, antihistaminbehandling och tillsatser av essentiella fettsyror i kosten (Hnilica, 2011; Abba *et al.*, 2005). Långvarig behandling av kortison bör undvikas då det kan ge hunden leverskador och återkommande urinvägsinfektioner (Hnilica, 2011). En god luftkvalitet och noggrann städning kan även hjälpa den atopiska hunden. I kombination med det kan även hyposensibilisering (allergivaccin) användas (Hnilica, 2011). Hyposensibilisering innebär att hunden utsätts för en låg dos av de allergener den är känslig mot för att på så vis vänja sig med dem. Det kommer att medföra en reducerad allergisk reaktion vid nästa tillfälle som hunden utsätts för allergenerna.

Diskussion

Genetiska riskfaktorer

En gen som visats ha en stark koppling till CAD i flera studier är *PKP2* genen (Wood *et al.*, 2009a; Tengvall *et al.*, 2013; Ardesjö-Lundgren *et al.*, 2017). Tengvall *et al.* (2016) kunde i sin studie komma fram till två riskalleler identifierade för *PKP2* vilket underlättar för vidare forskning om genen. I samma studie visades ökande och inhiberande effekter utav *PKP2* i epitel- och immunceller vilket tyder på att det rör sig om en regulatorisk mutation av *PKP2*. Plakophilin-2 har visats uttryckas av immunorelaterade celler som dendritiska celler och T-celler lokaliserade i huden men även av melanocyter och keratinocyter (Ardesjö-Lundgren *et al.*, 2017). Uttrycket av *PKP2*-protein i keratinocyter är kopplat till desmosomer där de binder till plack (Mertens *et al.*, 1996). Eftersom desmosomer utgör viktiga bindningar mellan celler i kroppen (Green & Simpson *et al.*, 2007) och i detta fall keratinocyter kan kopplingar till hudbarriären ses. Genom att *PKP2* tillsammans med desmosomer binder ihop keratinocyterna bidrar dessa till att hudens barriär blir mer motståndskraftig mot yttre faktorer. Vid defekter i uttrycket hos *PKP2* kan därför huden påverkas negativt och barriären därmed bli försämrad, vilket leder till att den inte längre skyddar mot yttre faktorer. De faktorerna kan vara omgivande allergener som den atopiska individen är överkänslig mot, vilket bidrar till en allergisk reaktion i huden. Dessutom blir det lättare för patogena mikroorganismer att etablera sig i huden på grund av den försämrade hudbarriären och de kan då orsaka inflammationer i huden.

Andra gener som har visat samband med CAD är *S100A8*, *FLG* och *SPINK5* (Merryman-Simpson *et al.*, 2008; Wood *et al.*, 2009a). Både *S100A8* och *FLG* kodar för proteiner som ingår i uppbyggnaden av det yttersta fosfolipidlagret i epidermis, *SPINK5* kodar för LEKTI som är ett protein som tillsammans med *FLG*-protein har visats bidra till hudens naturliga återfuktning (O'Regan *et al.*, 2009). De här generna är alltså på något vis samverkande. Genen *S100A8* har visats vara uttryckt i inflammerad hud hos hundar med CAD (Merryman-Simpson *et al.*, 2008; Wood *et al.*, 2009a), och vara starkt korrelerad till sjukdomen (Wood *et al.*, 2009a). I den inflammerade huden uttrycks den av aktiva makrofager (Odink *et al.*, 1987), vilket visar att det finns en koppling mellan uttrycket av *S100A8* och immunförsvaret i huden.

Förändrat uttryck av *FLG* hos hundar med CAD är inte lika välstuderat som uttrycket av *S100A8*. Hittills har studier visat att felaktigt fungerande *FLG* ökar uttrycket av *FLG*-protein i dermis hos hunden (Santoro *et al.*, 2013), vilket tyder på att det handlar om en regulatorisk mutation. Andra studier har visat att det troligtvis rör sig om en "loss-of-function" mutation i *FLG* då uttrycket av *FLG*-protein visats saknas i C-terminalen (Chervet *et al.*, 2010). Kalciumbindande protein *S100A8* och *FLG* är två av de tre genfamiljer som befinner sig på region 1q21 på kromosom 1, de här generna har alla visats ha en koppling till hudens skyddsbarriär (Mischke *et al.*, 1996). Eftersom *S100A8* och *FLG* båda är kopplade till CAD kan det tänkas att det finns en samverkan mellan dessa. Det skulle vara intressant att i vidare forskning studera om det finns något mer samband mellan de här generna samt den tredje genfamiljen på region 1q21 bestående av små prolinrika proteiner (SPRRs) och CAD.

Filaggrin och *SPINK5* kodar för proteiner som båda är inblandade i hudens skyddsbarriär (O'Regan *et al.*, 2009). Mutationer hos båda generna har visats försämra hudbarriären hos individer med CAD, där båda generna verkar öka i uttryck i inflammerad hud (Wood *et al.*, 2009a; Santoro *et al.*, 2013). Proteinet som *SPINK5* kodar för, LEKTI, fungerar som en inhibitor av proteaser vilka är enzymer som bryter ner proteiner i bland annat huden. En mutation på *SPINK5* skulle kunna göra så att regleringen av de här enzymerna inte fungerar som de ska. Det skulle kunna leda till en ökning av enzymatiska reaktioner i huden, som i sin tur kan påverka FLG-proteiner att brytas ner betydligt snabbare och kräva en ökad produktion av de här proteinerna. Det skulle även kunna leda till en minskning av enzymatiska reaktioner och då skulle istället FLG-proteiner inte brytas ner och en ökning av proteinerna skulle kunna ses i huden.

Hunden som modell för atopisk dermatit hos människa

Paralleller mellan genetiska riskfaktorer för CAD och AD hos människa har påvisats (Wood *et al.*, 2009a), där de genetiska riskfaktorerna för utvecklandet av atopisk dermatit som visats hos hund även visats hos människor. De gener som sammanfattats i denna litteraturstudie har alla en koppling till både hund och människa. Plakophilin-2 har visats binda till desmosomalt plack hos både hund och människa (Mertens *et al.*, 1996; Ardesjö-Lundgren *et al.*, 2017), och funktionen borde därför vara likande hos både hund och människa.

Genen *S100A8* hos människa har visats i kronisk inflammerad hud (Odink *et al.*, 1987), detta överensstämmer med CAD som också ger kroniska inflammationer i huden. Eftersom AD hos människor även där uttrycks i kroniska inflammationer i huden skulle *S100A8* även kunna ha en koppling till sjukdomen hos människa.

När det kommer till *FLG* är det en gen som är väl förknippad med AD hos människa (Palmer *et al.*, 2006). Hos människor har man sett att "loss-of-function" mutationer i *FLG* genen bidrar till en lägre produktion av FLG-protein (Peña Penabad *et al.*, 1998), detta stämmer däremot inte med vad som setts i studier av hundar där uttrycket istället setts öka, vilket tyder på en regulatorisk mutation (Santoro *et al.*, 2013). Däremot kunde Chervet *et al.* (2010) visa att det även hos hundar kan bero på en "loss-of-function" mutation. Eftersom det hos hund visats finnas olika typer av mutationer av *FLG* för utvecklandet av CAD kan detta även tänkas gälla för människor. Det skulle innebära att det även hos människor finns individer med ett ökat uttryck av FLG. För att kunna dra några slutsatser om det behövs fler studier göras, där man undersöker om det finns olika typer av mutationer hos hundar och människor, som ger olika typer av uttryck. Dessutom behövs fler studier göras på hundar där man inkluderar flera hundraser för att kunna fastställa hur CAD påverkas av *FLG*.

Mutationer i *SPINK5* är också kopplade till både AD hos människa och CAD (Wood *et al.*, 2009a). Även hos denna gen kan skillnader i uttrycket mellan CAD och AD hos människa ses, genen har ett lägre uttryck hos människa som verkar bero på en "missense"-mutation. Hos hund har uttrycket istället setts ökat vilket skulle kunna bero på en regulatorisk mutation (Wood *et al.*, 2009a; Tartaglia-Polcini *et al.*, 2005). Eftersom olika typer av mutationer av *SPINK5* kan kopplas till sjukdomen för hund och människa behövs även fler studier här. Detta

för att undersöka om det finns olika typer av mutationer för genen som kan kopplas till CAD och AD hos människa.

Utifrån de här parallellerna mellan CAD och AD hos människa skulle hund mycket väl kunna fungera som en modell till forskning för AD hos människa, då liknande gener verkar påverka utvecklingen av sjukdomen hos båda. Det är dessutom fördelaktigt att ha just hunden som en modell för sjukdomen, eftersom hundar och människor delar samma miljö och levnadssätt i de allra flesta fall. Den genetiska variationen inom hundraser är inte lika stor som hos människor, vilket gör det lättare att hitta riskgener som är avvikande och utmärkande för CAD.

Rasförekomst av CAD

Det finns en högre risk för vissa hundraser att utveckla CAD. Vissa raser är mer populära och har därmed haft ett högre avelstryck än mindre populära raser. Det har lett till ökad inavel och därmed en ökad frekvens av gener som är inblandade i allergi hos dessa raser. Skillnader går att se mellan länder för vilka raser som har högst förekomst av CAD, vilket tyder på att rasens popularitet har stor inverkan på förekomst av sjukdomen, då rasernas popularitet ofta skiljer mellan länder. En ras som har hög förekomst av CAD i Sverige är schäfer vilken länge varit en av de mest populäraste raserna i landet. Hos svenska schäfrar kan man även se en uppdelning av populationen i två grupper, ena gruppen består av bruksschäfrar där en lägre förekomst av CAD setts jämfört med den andra gruppen av schäfrar som används till utställning (Tengvall *et al.*, 2013). Det tyder på att avelstrycket har en betydande roll för att utveckla CAD då utställningshundar har en stark selektion av avelsdjur. Den starka selektionen medför på sikt en lägre genetisk variation inom populationen.

Rasens risk för att utveckla CAD kan vara av betydelse när den används i studier, exempelvis skulle resultaten kunna påverkas om bara högriskraser används både till hundar med CAD och som kontroller, där CAD inte påvisats hos kontroll hundarna. Det skulle kunna påverka studien genom att vissa genetiska riskfaktorer kan finnas hos båda grupperna men aldrig kommit till uttryck hos de som klassats som friska, och därmed missas i undersökningen. Det ultimata skulle då vara att testa raser med hög risk mot raser med låg risk för att utveckla sjukdomen, vilket Tengvall *et al.*, 2016 gör i sin studie. Däremot finns det även fördelar med att använda sig utav en och samma ras i en studie, då det finns en mycket bredare genetisk variation mellan raser än inom, vilket skulle kunna betyda att två olika raser har olika uttryck av en och samma gen.

Andra aspekter som bör vägas in i studier för CAD är om hundarna blir behandlade för sina problem eller inte och hur detta kan påverka resultaten. Detta diskuterades även i Ardesjö-Lundgren *et al.* (2017), där hundarna i studien var under behandling vid försöket, det kan ha medfört att inga signifikanta skillnader kunde ses mellan de CAD-diagnostiserade hundarna och de som var diagnostiserade att inte ha CAD. I vissa av studierna har behandlingar för sjukdomssymtom avbrutits i samband med studien, vilket därmed skulle kunna ge resultat av mer värde för sjukdomen, huruvida detta är etiskt försvarbart skulle kunna diskuteras då sjukdomen i sig utsätter hundarna för mycket obehag.

Gener och miljö

Samspelet mellan generna och miljön är en viktig del för utvecklandet av CAD men också svår att studera då miljön kan skilja sig väldigt mycket mellan olika platser. I studier har man försökt visa att vissa faktorer är mer vanliga för att trigga igång sjukdomen än andra (Nødtvedt *et al.*, 2006; Tarpataki *et al.*, 2006; Favrot *et al.*, 2010; Meury *et al.*, 2011), där man jämfört förekomst av CAD och miljöförutsättningar tills första symtom av CAD. Nødtvedt *et al.* (2006) visade att valpar som var födda på hösten har signifikant högre risk att utveckla CAD än valpar födda på andra tider på året, och att det dessutom är vanligare att hundar drabbas av kvalsterallergier från husdamm. Det kan ha att göra med att valpar som föds på hösten spenderar en stor del av sin första tid inomhus och utsätts mer för den typen av allergener (Nødtvedt *et al.*, 2006). I Favrot *et al.* (2010) studie var det däremot vanligare att drabbades av CAD om hundarna var födda under vintern, även här var det vanligt att de drabbas av kvalsterallergier vilket stärker hypotesen av Nødtvedt *et al.* (2006), att allergener som finns i den miljö man vistas i sin första tid i livet, har stor betydelse för vad man blir känslig mot senare i livet. Det kan även ses i studien av Tarpataki *et al.* (2006) där hundar i Budapest var känsligare mot dammkvalster, loppor och mögel medan hundar i västra Ungern var mest känsliga mot ogräs, vilket skulle kunna bero på att i städer som Budapest har man sina hundar mer inomhus än vad man har i västra Ungern.

Diagnos och behandling

Dagens tillvägagångssätt för att ställa en CAD diagnos kan var svårtolkad och osäker då det inte finns ett enskilt test som talar om att hunden har sjukdomen. Däremot kan en relativt säker diagnos ställas med hjälp av de kriterier som finns att följa och den vidare utredningen med överkänslighetstest. Genom att studera sjukdomen mer kan ännu säkrare bedömningsmetoder tillämpas och bättre behandlingsmetoder tas fram.

Framtiden

I vidare studier skulle det vara intressant att titta närmare på arvbarheten för CAD och kartlägga utsträckningen utav sjukdomen, vilket man skulle kunna göra för varje land/kontinent och specifika geografiska områden där raser är mer lika varandra och delar liknande miljöer. Det skulle även vara intressant att se vilka anlag som är recessiva eller dominanta vilket kan vara av vikt för aveln. Dessutom skulle samverkan mellan olika gener som ligger nära varandra på kromosomer vara intressanta att titta på, vilka skulle kunna ge en bättre bild för att vidare förstå sjukdomsförloppet.

Slutsats

Studierna som beskrivs i denna litteraturstudie bekräftar att CAD är en komplex sjukdom med många genetiska riskfaktorer inblandade. Det gör det också svårare att veta hur de här generna egentligen påverkar sjukdomen, hänsyn måste tas till hur generna samverkar med varandra och med andra gener i kroppen. Dessutom har även miljön en betydelse för hur och om många av de här generna kommer till uttryck, vilket bör tas i beaktande. Sambandet mellan generna och miljön gör det ännu mer komplicerat att förstå hela sjukdomens förlopp.

Litteraturförteckning

- Abba, C., Mussa, P. P., Vercelli, A. & Raviri, G. (2005). Essential fatty acids supplementation in different-stage atopic dogs fed on a controlled diet. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 89(3–6), ss. 203–207, doi:[10.1111/j.1439-0396.2005.00541.x](https://doi.org/10.1111/j.1439-0396.2005.00541.x).
- Ardesjö-Lundgren, B., Tengvall, K., Bergvall, K., Farias, F. H. G., Wang, L., Hedhammar, Å., Lindblad-Toh, K. & Andersson, G. (2017). Comparison of cellular location and expression of Plakophilin-2 in epidermal cells from nonlesional atopic skin and healthy skin in German shepherd dogs. *Veterinary Dermatology*, 28(4), ss. 377–e88, doi:[10.1111/vde.12441](https://doi.org/10.1111/vde.12441).
- Bradley, C. W., Morris, D. O., Rankin, S. C., Cain, C. L., Misic, A. M., Houser, T., Mauldin, E. A. & Grice, E. A. (2016). Longitudinal Evaluation of the Skin Microbiome and Association with Microenvironment and Treatment in Canine Atopic Dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology*, 136(6), ss. 1182–1190, doi:[10.1016/j.jid.2016.01.023](https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.01.023).
- Chen, X., Bonné, S., Hatzfeld, M., Roy, F. van & Green, K. J. (2002). Protein Binding and Functional Characterization of Plakophilin 2 evidence for its diverse roles in desmosomes and β -catenin signaling. *Journal of Biological Chemistry*, 277(12), ss. 10512–10522, doi:[10.1074/jbc.M108765200](https://doi.org/10.1074/jbc.M108765200).
- Chervet, L., Galichet, A., McLean, W. H. I., Chen, H., Suter, M. M., Roosje, P. J. & Müller, E. J. (2010). Missing C-terminal filaggrin expression, NFkappaB activation and hyperproliferation identify the dog as a putative model to study epidermal dysfunction in atopic dermatitis. *Experimental Dermatology*, 19(8), ss. e343–e346, doi:[10.1111/j.1600-0625.2010.01109.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2010.01109.x).
- Favrot, C., Steffan, J., Seewald, W. & Picco, F. (2010). A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. *Veterinary Dermatology*, 21(1), ss. 23–31, doi:[10.1111/j.1365-3164.2009.00758.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2009.00758.x).
- Green, K. J. & Simpson, C. L. (2007). Desmosomes: New Perspectives on a Classic. *Journal of Investigative Dermatology*, 127(11), ss. 2499–2515, doi:[10.1038/sj.jid.5701015](https://doi.org/10.1038/sj.jid.5701015).
- Hnilica, K. A. (2011). *Small Animal Dermatology*. 3. uppl. Saint Louis: W.B. Saunders, 175–182. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781416056638000070> [2018-03-14]
- Jaeger, K., Linek, M., Power, H., Bettenay, S., Zabel, S., Rosychuk, R. & Mueller, R. S. (2010). Breed and site predispositions of dogs with atopic dermatitis: a comparison of five locations in three continents. *Veterinary Dermatology*, 21(1), ss. 119–123, doi:[10.1111/j.1365-3164.2009.00845.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2009.00845.x).
- Kong, H. H., Oh, J., Deming, C., Conlan, S., Grice, E. A., Beatson, M. A., Nomicos, E., Polley, E. C., Komarow, H. D., Program, N. C. S., Murray, P. R., Turner, M. L. & Segre, J. A. (2012). Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Research*, 22(5), ss. 850–859, doi:[10.1101/gr.131029.111](https://doi.org/10.1101/gr.131029.111).

Merryman-Simpson, A. E., Wood, S. H., Fretwell, N., Jones, P. G., McLaren, W. M., McEwan, N. A., Clements, D. N., Carter, S. D., Ollier, W. E. & Nuttall, T. (2008). Gene (mRNA) expression in canine atopic dermatitis: microarray analysis. *Veterinary Dermatology*, 19(2), ss. 59–66, doi:[10.1111/j.1365-3164.2008.00653.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2008.00653.x).

Mertens, C., Kuhn, C. & Franke, W. W. (1996). Plakophilins 2a and 2b: constitutive proteins of dual location in the karyoplasm and the desmosomal plaque. *The Journal of Cell Biology*, 135(4), ss. 1009–1025.

Meury, S., Molitor, V., Doherr, M. G., Roosje, P., Leeb, T., Hobi, S., Wilhelm, S. & Favrot, C. (2011). Role of the environment in the development of canine atopic dermatitis in Labrador and golden retrievers. *Veterinary Dermatology*, 22(4), ss. 327–334, doi:[10.1111/j.1365-3164.2010.00950.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2010.00950.x).

Mischke, D., Korge, B. P., Marenholz, I., Volz, A. & Ziegler, A. (1996). Genes Encoding Structural Proteins of Epidermal Cornification and S100 Calcium-Binding Proteins Form a Gene Complex (“Epidermal Differentiation Complex”) on Human Chromosome 1q21. *Journal of Investigative Dermatology*, 106(5), ss. 989–992, doi:[10.1111/1523-1747.ep12338501](https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12338501).

Mägert, H.-J., Ständker, L., Kreutzmann, P., Zucht, H.-D., Reinecke, M., Sommerhoff, C. P., Fritz, H. & Forssmann, W.-G. (1999). LEKTI, a Novel 15-Domain Type of Human Serine Proteinase Inhibitor. *Journal of Biological Chemistry*, 274(31), ss. 21499–21502, doi:[10.1074/jbc.274.31.21499](https://doi.org/10.1074/jbc.274.31.21499).

Nishio, Y., Noguchi, E., Shibasaki, M., Kamioka, M., Ichikawa, E., Ichikawa, K., Umebayashi, Y., Otsuka, F. & Arinami, T. (2003). Association between polymorphisms in the SPINK5 gene and atopic dermatitis in the Japanese. *Genes and Immunity*, 4(7), ss. 515–517, doi:[10.1038/sj.gene.6363889](https://doi.org/10.1038/sj.gene.6363889).

Nødtvedt, A., Egenvall, A., Bergval, K. & Hedhammar, Å. (2006). Incidence of and risk factors for atopic dermatitis in a Swedish population of insured dogs. *Veterinary Record*, 159(8), ss. 241–246, doi:[10.1136/vr.159.8.241](https://doi.org/10.1136/vr.159.8.241).

Odink, K., Cerletti, N., Brügger, J., Clerc, R. G., Tarcsay, L., Zwadlo, G., Gerhards, G., Schlegel, R. & Sorg, C. (1987). Two calcium-binding proteins in infiltrate macrophages of rheumatoid arthritis. *Nature*, 330(6143), ss. 80–82, doi:[10.1038/330080a0](https://doi.org/10.1038/330080a0).

O’Regan, G. M., Sandilands, A., McLean, W. H. I. & Irvine, A. D. (2009). Filaggrin in atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 124(3), ss. R2–R6, doi:[10.1016/j.jaci.2009.07.013](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.07.013).

Palmer, C. N. A., Irvine, A. D., Terron-Kwiatkowski, A., Zhao, Y., Liao, H., Lee, S. P., Goude, D. R., Sandilands, A., Campbell, L. E., Smith, F. J. D., O’Regan, G. M., Watson, R. M., Cecil, J. E., Bale, S. J., Compton, J. G., DiGiovanna, J. J., Fleckman, P., Lewis-Jones, S., Arsecularatne, G., Sergeant, A., Munro, C. S., El Houate, B., McElreavey, K., Halkjaer, L. B., Bisgaard, H., Mukhopadhyay, S. & McLean, W. H. I. (2006). Common loss-of-function vari-

ants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nature Genetics*, 38(4), ss. 441–446, doi:[10.1038/ng1767](https://doi.org/10.1038/ng1767).

Peña Penabad, C., Pérez Arellano, J. ., Becker, E., Gutierrez De Diego, J., García Salgado, M. ., Valle, F. . & Unamuno Pérez, P. (1998). Differential patterns of filaggrin expression in lamellar ichthyosis. *British Journal of Dermatology*, 139(6), ss. 958–964, doi:[10.1046/j.1365-2133.1998.02549.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.1998.02549.x).

Santoro, D., Marsella, R., Ahrens, K., Graves, T. K. & Bunick, D. (2013). Altered mRNA and protein expression of filaggrin in the skin of a canine animal model for atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 24(3), ss. 329–e73, doi:[10.1111/vde.12031](https://doi.org/10.1111/vde.12031).

Scott, D. W., Miller Jr., W. H. & Griffin, C. E. (2001). *Muller & Kirk's Small Animal Dermatology*. 6. uppl. Philadelphia. W.B. Saunders, 543–601.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780721676180500122> [2018-03-14]

Shaw, S. C., Wood, J. L. N., Freeman, J., Littlewood, J. D. & Hannant, D. (2004). Estimation of heritability of atopic dermatitis in Labrador and Golden Retrievers. *American Journal of Veterinary Research*, 65(7), ss. 1014–1020, doi:[10.2460/ajvr.2004.65.1014](https://doi.org/10.2460/ajvr.2004.65.1014).

Smith, F. J. D., Irvine, A. D., Terron-Kwiatkowski, A., Sandilands, A., Campbell, L. E., Zhao, Y., Liao, H., Evans, A. T., Goudie, D. R., Lewis-Jones, S., Arseculeratne, G., Munro, C. S., Sergeant, A., O'Regan, G., Bale, S. J., Compton, J. G., DiGiovanna, J. J., Presland, R. B., Fleckman, P. & McLean, W. H. I. (2006). Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nature Genetics*, 38(3), ss. 337–342, doi:[10.1038/ng1743](https://doi.org/10.1038/ng1743).

Sousa, C. A. & Marsella, R. (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (II): genetic factors. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81(3), ss. 153–157, doi:[10.1016/S0165-2427\(01\)00297-5](https://doi.org/10.1016/S0165-2427(01)00297-5).

Tartaglia-Polcini, A., Bonnart, C., Micheloni, A., Cianfarani, F., Andrè, A., Zambruno, G., Hovnanian, A. & D'Alessio, M. (2006). SPINK5, the Defective Gene in Netherton Syndrome, Encodes Multiple LEKTI Isoforms Derived from Alternative Pre-mRNA Processing. *Journal of Investigative Dermatology*, 126(2), ss. 315–324, doi:[10.1038/sj.jid.5700015](https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700015).

Tarpataki, N., Pápa, K., Reiczigel, J., Vajdovich, P. & Vörös, K. (2006). Prevalence and features of canine atopic dermatitis in Hungary. *Acta Veterinaria Hungarica*, 54(3), ss. 353–366, doi:[10.1556/AVet.54.2006.3.6](https://doi.org/10.1556/AVet.54.2006.3.6).

Tengvall, K., Kierczak, M., Bergvall, K., Olsson, M., Frankowiack, M., Farias, F. H. G., Pielberg, G., Carlborg, Ö., Leeb, T., Andersson, G., Hammarström, L., Hedhammar, Å. & Lindblad-Toh, K. (2013). Genome-Wide Analysis in German Shepherd Dogs Reveals Association of a Locus on CFA 27 with Atopic Dermatitis. *PLOS Genetics*, 9(5), ss. 1–12, doi:[10.1371/journal.pgen.1003475](https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003475).

Tengvall, K., Kozyrev, S., Kierczak, M., Bergvall, K., Farias, F. H. G., Ardesjö-Lundgren, B., Olsson, M., Murén, E., Hagman, R., Leeb, T., Pielberg, G., Hedhammar, Å., Andersson, G. & Lindblad-Toh, K. (2016). Multiple regulatory variants located in cell type-specific enhancers

within the PKP2 locus form major risk and protective haplotypes for canine atopic dermatitis in German shepherd dogs. *BMC Genetics*, 17(97), ss. 1–14, doi:[10.1186/s12863-016-0404-3](https://doi.org/10.1186/s12863-016-0404-3).

Vilson, Å., Bonnett, B., Hansson-Hamlin, H. & Hedhammar, Å. (2013). Disease patterns in 32,486 insured German shepherd dogs in Sweden: 1995–2006. *Veterinary Record*, 173(5), ss. 116–116, doi:[10.1136/vr.101577](https://doi.org/10.1136/vr.101577).

Wood^a, S. H., Clements, D. N., Ollier, W. E., Nuttall, T., McEwan, N. A. & Carter, S. D. (2009). Gene expression in canine atopic dermatitis and correlation with clinical severity scores. *Journal of dermatological science*, 55(1), ss. 27–33, doi:[10.1016/j.jdermsci.2009.03.005](https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2009.03.005).

Wood^b, S. H., Ke, X., Nuttall, T., McEwan, N., Ollier, W. E. & Carter, S. D. (2009). Genome-wide association analysis of canine atopic dermatitis and identification of disease related SNPs. *Immunogenetics*, 61(11–12), ss. 765–772, doi:[10.1007/s00251-009-0402-y](https://doi.org/10.1007/s00251-009-0402-y).