



Atopowe zapalenie skóry (Atopic Dermatitis, AD) jest chorobą o charakterze polietiologicznym. Szacuje się, że około 10% populacji psów jest nią dotkniętych. Stwierdzono predylekcję rasową, m.in.: owczarki niemieckie, west highland white terriery, labradory, dalmatyńczyki, bokserzy i inne. U mieszańców wielorasowych choroba również może się pojawić. Nie stwierdzono predylekcji płciowej. Objawy kliniczne atopii w postaci świądu zazwyczaj pojawiają się pomiędzy 6 miesiącem a nawet 8 rokiem życia, zazwyczaj gdy pies osiągnie wiek 3 lat.

Charakter choroby może być ciągły (stałe narażenie na alergen) lub sezonowy. Głównym objawem jest świąd, który może obejmować całe ciało psa lub jego część. Prowadzi on do uszkodzeń skóry, które wikłane są przez mikroorganizmy bytujące na skórze psa i w jego otoczeniu.

Alergen po dostaniu się do organizmu (przez skórę, drogi oddechowe, z pokarmem), psa wrażliwego doprowadza do powstania klinicznych objawów atopii w postaci świądu. Poza czynnikami środowiskowymi należy uwzględnić również czynniki genetyczne. Mutacje w genach kluczowych dla procesu prezentacji antygeny układowi odpornościowemu, odpowiedzi na antygen i reakcje towarzyszące temu procesowi od wielu lat są obiektem intensywnej pracy badaczy na całym świecie. Analizowane są geny dla cytokin, chemokin, białek MHC i wielu innych pod kątem powiązania występujących polimorfizmów z atopowym zapaleniem skóry.

Badania obejmują w dużej mierze człowieka, ale również zwierzęta. Reakcje nadwrażliwości, jakie są obserwowane w przebiegu atopowego zapalenia skóry tak u ludzi, jak i u psa, są podobne.

Wyróżnia się cztery typy reakcji nadwrażliwości:

- typ pierwszy, polegający na reakcji antygeny z IgE, np. atopia;
- typ drugi, w którym biorą udział immunoglobuliny klasy IgM, IgG, np. anemia hemolityczna, reakcje potransfuzyjne;
- typ trzeci, w którym kompleksy immunologiczne (antygen - przeciwciało), odkładające się w tkankach, doprowadzają do zmian patologicznych, np. toczeń układowy, choroba posurowicza;
- typ czwarty, w którym zaangażowane mechanizmy typu komórkowego (limfocyty T), syntetyzując różne związki, m.in. cytokiny, doprowadzają do uszkodzenia komórki, tkanki i zaburzeń w organizmie, np. alergii kontaktowa, reakcje odrzucania przeszczepu.

Organizm w toku ewolucji wykształcił różne mechanizmy chroniące go przed niekorzystnymi warunkami środowiska, przed patogenami. Poza skórą, włosami, wydzieliną gruczołów potowych, florą bakteryjną komensaliczną bytującą na powierzchni skóry i na błonach śluzowych, są również mechanizmy, w których udział biorą komórki układu odpornościowego. Zaliczymy do nich m.in.:

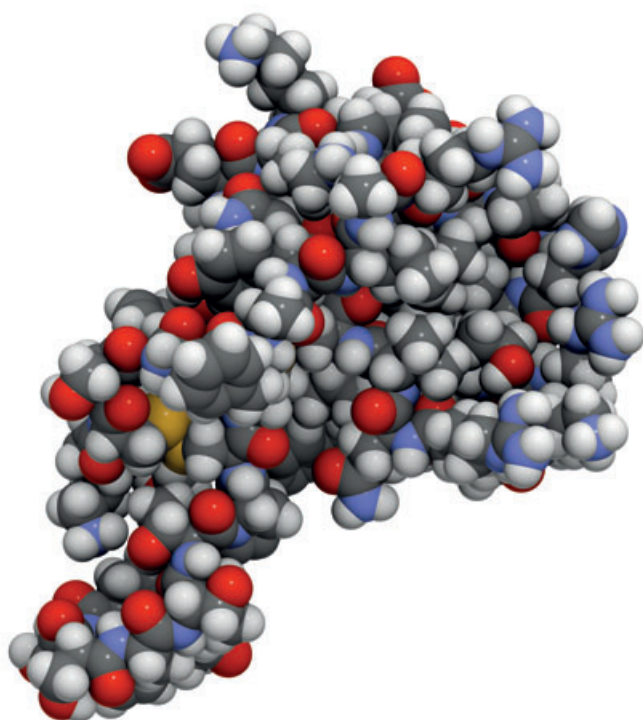
- limfocyty T,
- limfocyty B,
- eozynofile,
- bazofile,
- komórki tuczne,
- dendrytyczne itp.

Limfocyty dzielą się na dwie podgrupy: Th1 i Th2. Limfocyty Th1 odpowiedzialne są za odpowiedź immunologiczną u zdrowego organizmu. Rezultatem ich działania jest synteza cytokin, m.in.: interferonu gamma (INF-gamma), interleukiny drugiej (IL-2) promujących syntezę IgG itp. Z kolei populacja limfocytów Th2 dominuje w atopowym zapaleniu skóry tak u ludzi, jak i u zwierząt. Poprzez syntezę interleukin: IL-4, IL-5, IL-13 wpływają na syntezę IgE. Immunoglobulina klasy E (IgE) jest kluczowa w reakcji nadwrażliwości. W procesie tym biorą udział również inne immunoglobuliny, m.in. IgG.

Immunoglobulina klasy E (IgE) wiąże się z antygenem, a kompleks ten z receptorem o

wysokim powinowactwie dla IgE, który znajduje się na powierzchni błony komórkowej. Kaskadowo zachodząca reakcja uwolnienia z ziarnistości wewnątrzkomórkowych tzw. mediatorów zapalenia prowadzi do wywołania klinicznych objawów atopii.

Najlepiej poznana jest droga przez-skórnego dostawania się alergenu do organizmu. W toku badań stwierdzono, że u osobników zdrowych warstwa rogowa naskórka jest ciągła, ułożona regularnie, z kolei u osobników atopowych wręcz przeciwnie. Ułatwia to utratę wody, jak również kolonizację przez patogenny i wnikanie alergenu, pochłanianego przez keratynocyty. Brak defensyn i katelicyn (białek o właściwościach antybakteryjnych) lub ich obniżony poziom u chorych osobników ułatwia kolonizację różnym zarazkom m.in. *Staphylococcus* spp.



RANTES (CCL5)

Genetyka

Cząsteczka DNA zbudowana jest z dwóch łańcuchów zwiniętych wokół siebie.

W DNA występują cztery zasady azotowe: purynowe – adenina i guanina oraz pirymidynowe – cytozyna i tymina. Jednostką strukturalną DNA jest deoksyrybonukleotyd zbudowany z zasady azotowej (purynowej lub pirymidynowej), deoksyrybozy i reszty kwasu fosforowego.

Podstawową jednostką strukturalną, jaka uczestniczy w procesie dziedziczenia, jest gen. Gen zajmuje swoje miejsce w chromosomie, jest to tzw. *locus*. W genie wyróżnia się część strukturalną, do której zalicza się eksony (sekwencje kodujące informacje o białku) i introny (sekwencje niekodujące informacji o białku). Część strukturalna genu jest poprzedzona sekwencją promotorową. Wyróżnia się w niej sekwencję TATA i CAAT. Do sekwencji promotorowej przyłączają się polimeraza i czynniki transkrypcyjne. Jest to niezbędne do rozpoczęcia procesu transkrypcji. Sekwencja promotorowa jest poprzedzona wyciszaczem – sekwencją odpowiedzialną za spowalnianie procesu transkrypcji – i wzmacniaczem nasilającym ten proces. Za sekwencją promotorową znajduje się trójka nukleotydów kodująca aminokwas, jest to kodon start. Buduje go trójka nukleotydów kodujących aminokwas, najczęściej metioninę (AUG). Znak (-) umieszczony przed polimorfizmem oznacza, że dotyczy on sekwencji zlokalizowanej przed sekwencją AUG, czyli w regionie promotora.

Mutacje to nagłe, skokowe zmiany w DNA. W regionach regulatorowych genów są one odpowiedzialne za zaburzenie procesu ekspresji genu. Mutacje genowe dotyczą zmian w sekwencji genu, zaliczymy do nich: delecje, duplikacje, insercje itp.

Atopowe zapalenie skóry tak u ludzi, jak i u psów jest chorobą o złożonej etiologii. Dziedziczenie jest wieloczynnikowe, zatem poza czynnikami genetycznymi należy uwzględnić także wpływ czynników środowiskowych.

W przypadku gdy jeden z rodziców choruje, ryzyko rozwoju atopowego zapalenia skóry u dzieci wynosi około 50%. Gdy oboje rodziców jest chorych, ryzyko to wynosi około 80%. Ponieważ w XXI wieku alergię to choroba powszechna, bywa, że niebezpieczna dla życia (wstrząs anafilaktyczny), genom człowieka i innych zwierząt jest intensywnie badany. Poszukuje się genów, sekwencji, markerów, które mogłyby uprościć profilaktykę alergii u nosicieli, umożliwić wprowadzenie specjalnej diety czy ułatwić unikanie potencjalnych źródeł alergenów również poprzez tworzenie sztucznych sekwencji z DNA, które blokowałyby aktywację genów, białek zapoczątkowujących reakcję alergiczną.

Chemokiny

Chemokiny to białka biorące udział w procesie aktywacji komórek, regulacji syntezy IgE. Zaliczamy do nich m.in.:

- RANTES (CCL5),
- CCL11 (eotaxin),
- CCL2 (MCP-1),
- CCL8 (MCP-2),
- CCL7 (MCP-3) (*monocyte chemotactic protein*),
- CLL13(MCP-4),
- MIP-1 alfa (*macrophage inflammatory protein*).

Uczestniczą one w procesie aktywacji i uwalniania przez bazofile oraz eozynofile mediatorów zapalenia. Chemokina RANTES (CCL5) stymuluje m.in. uwalnianie histaminy z bazofili i aktywację eozynofili. Zlokalizowano je na chromosomie 17q11.2-q12 u człowieka [13]. W regionie promotorowym znaleziony został polimorfizm: -28 C/G; -40 G/A. Był on odpowiedzialny za wzrost aktywności transkrypcyjnej promotora (dodatkowe miejsce do wiązania dla czynników transkrypcyjnych GATA) u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry.

Eotaksyna-1 (CCL11) zajmuje *locus* 17q21.2-q21.2. Stwierdzony polimorfizm w regionie promotorowym: -426 C/T; -384 A/G powiązany był z poziomem IgE u pacjentów z atopią.

Receptor dla chemokin typ 3 kodowany przez gen CCR3 zajmuje *locus* 3p21.3. Jest receptorem dla różnych chemokin, ważnych w patogenezie atopowego zapalenia skóry u ludzi. Znaleziono kilkanaście polimorfizmów typu SNP (polimorfizm pojedynczych nukleotydów): 51 T/C, 240 C/T, 652 T/A, 824 G/A, 971 T/C, 1052 T/C. SNP 51 T/C stwierdzony został u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry.

Cytokiny

Cytokiny to białka, które poprzez swoje receptory wywierają określony wpływ na komórki. Są mediatorami reakcji zapalnych, jakie toczą się w organizmie zdrowym i w stanach chorobowych. Poza tym odgrywają rolę w regulacji odpowiedzi immunologicznej, procesie chematopoezy itp. Do cytokin, które są zaangażowane w patogenezę atopowego zapalenia skóry, należą: interleukina czwarta (IL-4), interleukina piąta (IL-5) i interleukina trzynasta (IL-13).

Interleukina czwarta (IL-4) wywiera wpływ na proliferację i cytotoksyczność limfocytów,

prolifrację komórek tłuszczowych. Stymuluje syntezę IgE. W procesie syntezy IgE kooperuje z IL-4 i IL-13. Interleukina czwarta wpływa na syntezę VCAM (*vascular cell adhesion molekuła*), cząsteczki adhezyjnej odgrywającej rolę w procesie napływu eozynofili do ogniska zapalnego. Polimorfizmy stwierdzone w genie tej cytokiny: -590 T/C typu SNP w populacji japońskiej oraz -589 C/T w populacji kaukaskiej wykazywały związek z rozwojem atopowego zapalenia skóry u nosicieli. Polimorfizm -590T/C, 33 T/C nie został stwierdzony w rozwoju atopowego zapalenia skóry w populacji chińskiej.

Interleukina trzynasta (IL-13), wydzielana przez limfocyty Th2, limfocyty CD8+, oddziałuje w podobny sposób co interleukina czwarta (IL-4). Wpływa na proliferację limfocytów i zamiany klas syntezowanych przeciwciał w kierunku IgG4, IgE. Stwierdzony polimorfizm -1111 C/T nie wykazywał związku z atopowym zapaleniem skóry w populacji chińskiej. Polimorfizm -1024 C/T typu SNP był powiązany z AD. Kolejny polimorfizm 704 A/C, 1103 C/T w populacji japońskiej powiązany był ze wzrostem ryzyka rozwoju atopii.

Interleukina piąta (IL-5), syntezowana przez pobudzone limfocyty Th2, odgrywa rolę w procesie wzrostu i różnicowania limfocytów, eozynofili. Polimorfizm -703 C/T typu SNP nie był powiązany z AD w populacji japońskiej.

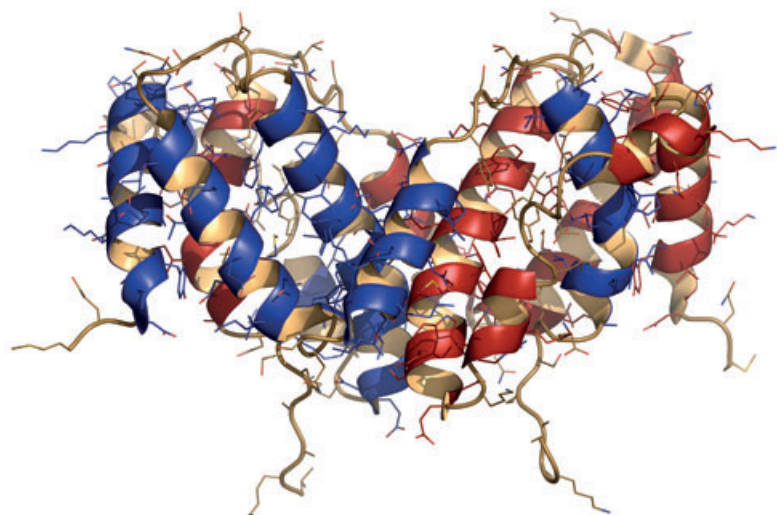
Polimorfizmy stwierdzone w genie interleukiny 18 (11q22.2-q22.3): - 132A/G, -133C/G, -137G/C, -113 T/G, -127 C/T, -137 G/C powiązane były ze wzrostem ryzyka rozwoju AD.

TGF-beta 1 (transformujący czynnik wzrostu 1) stwierdzony polimorfizm: 915 G/C typu SNP powiązany ze wzrostem ryzyka rozwoju AD, jest on zaangażowany w proces różnicowania keratynocytów [15].

GM-CSF (*granulocyte-macrophage-colony stimulator factor*) stwierdzony polimorfizm: -677 A/C w regionie promotorowym powiązany ze wzrostem ryzyka rozwoju AD w populacji brytyjskiej.

Układ MHC (*major histocompatibility complex*)

Białka kodowane przez geny tego układu są zaangażowane w proces prezentowania obcego antygeny układowi odpornościowemu. Poza tym biorą udział w procesie odrzucania przeszczepu. Układ tworzą trzy klasy genów. W klasie trzeciej zlokalizowane są geny dla dopełniacza, dla czynników wzrostu i różnicowania komórek. U człowieka stwierdzono, że allele HLA-DMA (Val 140 Ile, Gly 155 Ala, Ile 179 Thr, 184 Arg-His-Cys) oraz HLA-DMB (144 Ala-Glu-Val) powiązane są ze wzrostem ryzyka rozwoju AD.



Interferon gamma

HLA-DRB1*1501 - u nosicieli, u których stwierdzona została alergia na pyłek ambrozji. HLA-DRB3*0101 - alergia na pyłek brzozy. U psa w układzie DLA (*Dog Leukocyte Antygen*, psi odpowiednik MHC) allel 3R15 występował częściej u osobników atopowych [2].

Antigen peptide transporter 1

To białko kodowane przez gen TAP1, TAP2. Zaangażowane jest w proces przenoszenia wewnątrzkomórkowych peptydów przez retikulum endoplazmatyczne, gdzie wiążą się do białek MHC klasy pierwszej. Polimorficzne miejsca Val 333 Ile i Gly 637 ASP powiązane były ze wzrostem ryzyka rozwoju AD w populacji tunezyjskiej.

SPINK 5 (serine inhibitor protease)

Koduje białko LEKT1. Mutacje w tym białku są odpowiedzialne za zaburzenie procesu dojrzewania limfocytów T i B, różnicowania keratynocytów. Wzrost aktywności proteaz serynowych prowadzi do degradacji desmozyny, białka tworzącego połączenia pomiędzy komórkami naskórka i do jego złuszczenia. Znalezione niesynonimiczne SNP w eksonie 14. Guanina podstawiona zamiast adeniny (1258 G/A) - Glu 420 Lys - w regionie kodującym była odpowiedzialna za wzrost ryzyka rozwoju AD.

Chymaza

Gen kodujący to białko zlokalizowany został na chromosomie 14 (14q11). Po połączeniu kompleksu antygen-IgE z receptorem o wysokim powinowactwie dla IgE ma miejsce egzocytoza ziarnistości wewnątrzkomórkowych zawierających mediatory zapalenia. Chymaza w dużych ilościach znajduje się w tych ziarnistościach, uczestniczy w rekrutacji neutrofilów i leukocytów do ogniska zapalenia. Polimorfizm stwierdzony w sekwencji promotorowej rs1800875 (-1903 A/G) w genie chymazy w populacji japońskiej wykazywał związek z atopowym zapaleniem skóry [14]

Filagryna

Białko to odgrywa rolę w prawidłowym formowaniu tzw. „koperty rogowej” (*cornified envelope*), która jest odpowiedzialna za pełnienie prawidłowej funkcji przez barierę skórną. W skład tej koperty wchodzi białka, takie jak: inwolukryna, filagryna, lorykryna itp. Stwierdzono mutacje R501X i 2282del 4. Były one powiązane ze zwiększonym ryzykiem uczulenia (łatwiejsze wnikanie alergenów do organizmu wrażliwego) i ze zwiększonym poziomem IgE [15].

Podsumowanie

Jest to tylko „mały” fragment regulacji, jakie zachodzą w genomie osobników zdrowych i atopowych. Proces rozwoju reakcji alergicznej jest złożony i nie do końca poznany. Wpływ genów i ich polimorfizmów jest często niejasny, trudny do interpretacji. Wyniki poszczególnych grup badaczy są często sprzeczne. Zagadnienie to wymaga dalszych badań na dużych grupach zwierząt i w dłuższym okresie.

Piśmiennictwo:

1. DeBoer D.: *Canine Atopic Dermatitis: New targets, new therapies*. „Jn.nutrition.org.” Nov 19, 2007.
2. Prelaud P.: *Alergiczne choroby skóry u psów i kotów*. Elsevier 2010.
3. Halliwell R.E.W.: *The immunopathogenesis of allergic skin diseases in dogs and cats*. „EJCAP” vol 19, issue 3 Dec 2009.
4. Górski P., Witcza T.: *Chemokiny w zapaleniu alergicznym*. „Alergia Astma Immunologia”,

1998,3(1), 23-29.

5. Wondimu A.: *Molecular cloning expression and characterisation of the canis familiaris interleukin-4*. „Cytokine”, vol 16, issue 3, 2001.
6. Yang S.: *Canine Il-13: molecular cloning of full length cDNA and expression of biologically active recombinant protein*. „Journal of Interferon and Cytokine research” 2000, 20(9).
7. Leung D.Y.M.: *New concepts in the pathogenesis of atopic dermatitis*. „Current Opinion in Immunology” vol 15, Dec 2003, issue 6,
8. Jakóbisiak M.: *Immunologia*. PWN 2007.
9. Fal A.M.: *Nowe aspekty genetyki astmy oskrzelowej – gen ADAM 33*. „Alergia Astma Immunologia” 2003, 8(3).
10. Kiyohara Ch.: *Genetic susceptibility to atopic dermatitis*. „Allergology International” 2008, 57, 39-56.
11. Gleń J.: *Związek polimorfizmu promotora genu IL-13 z atopowym zapaleniem skóry*. „Post. Dermatol. Alergoz.” 2007, XXIV, 2.
12. Venarske D.: *Molecular mechanisms of allergic disease*. „Southern Medical Journal”, vol. 96, no 11, November 2003.
13. Parnia S., Frew A.J.: *Chemokines and atopic dermatitis*. „J. Allergy Clin. Immunol.” 2000; 105:892-4.
14. Weidinger S.: *Association study of mast cell chymase polymorphisms with atopy* „Allergy” 2005; 60, 1256-1261.
15. Kurowski M., Kowalski M.L.: *Filagryna i jej rola w patomechanizmie chorób alergicznych*. „Alergia Astma Immunologia” 2009, 15(2): 95-100.

Autorzy:

lek. wet. Maciej Kucharski

Gabinet Weterynaryjny „Wetaxus”, Brwinów

Zdjęcia:

Fotolia

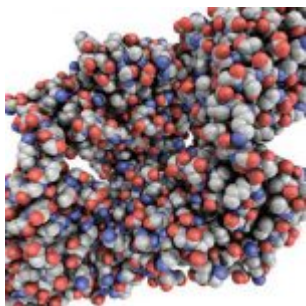
Streszczenie:

W pracy opisano polimorfizm wybranych białek i genów zaangażowanych w atopowe zapalenie skóry. Podkreślono rolę, jaką pełnią wybrane białka w patogenezie atopii u zwierząt i u człowieka. Scharakteryzowano patogenezę procesu chorobowego.

Słowa kluczowe:

atopia, genetyka, cytokiny, chemokiny, MHC, świąd, reakcja alergiczna, atopowe zapalenie skóry.

Promowane



- [Immunoglobulina klasy E \(IgE\) i klasy G \(IgG\) w atopowym zapaleniu skóry u psów](#)



- [Od alergenu do atopowego zapalenia skóry u psów](#)



- [Wybrane mechanizmy komórkowe w atopowym zapaleniu skóry u psów](#)



- [Pyłki roślin jako alergeny w atopowym zapaleniu skóry u psów](#)



- [Zjawisko kosensytyzacji w atopowym zapaleniu skóry u psów](#)