

Il patrimonio del genoma canino in dermatologia: dalle vecchie alle nuove conoscenze



Il rapido progresso della scienza, favorito dalla diretta interazione tra la ricerca clinica, sperimentale e tecnologica, ha consentito la scoperta e l'utilizzo di procedure diagnostiche innovative con conseguente acquisizione di nuove conoscenze sulla patogenesi delle malattie. Importanti informazioni scientifiche sono state acquisite anche in medicina veterinaria e in particolare, in dermatologia. Quest'ultima branca ha infatti compiuto importanti passi avanti grazie al crescente interesse della comunità scientifica sulla patologia comparata e sull'impatto clinico che possono avere le malattie genetiche della cute, anche definite genodermatosi.

Sebbene una possibile predisposizione genetica si sospetti in molte genodermatosi, il gene causale o la funzione delle proteine codificate dai diversi geni responsabili della malattia, rimane tuttavia poco o affatto conosciuta. D'altra parte, i costi delle indagini strumentali e la complessità nell'identificazione del gene o dei geni responsabili, rappresentano ostacoli importanti con conseguente dispersione delle attività di ricerca. Di recente tuttavia, l'erogazione da parte dell'Unione Europea di finanziamenti volti al supporto alla ricerca e allo sviluppo tecnologico come l'EU-LUPA project (<http://www.eurolupa.eu>) ha permesso l'attuazione di progetti all'avanguardia che grazie all'identificazione della mappatura delle mutazioni che determinano alcune delle malattie genetiche nel cane, hanno consentito di scoprire l'equivalente genetico della stessa malattia anche nell'uomo.

Lo scopo del presente lavoro è riportare le conoscenze più attuali sulle genodermatosi del cane e descrivere, in parallelo, il corrispettivo della malattia nell'uomo in maniera da capire l'importanza della specie canina nel progresso delle scienze mediche.



Giordana Zanna,
DVM, PhD,
Dipl ECVD

INTRODUZIONE

Negli ultimi anni, il *sequenziamento* del genoma canino ha rappresentato una vera e propria tappa storica.¹⁻³ *Sequenziare* vuol dire individuare e determinare l'ordine in cui lungo il DNA sono disposti i nucleotidi e, quindi, le molecole di base che costituiscono il genoma o patrimonio genetico. In altre parole se, come suggeriscono i genetisti, paragonassimo il genoma ad una enciclopedia, nel cane i volumi sarebbero in tutto 78, ovvero corrispondenti ai cromosomi; ogni volume sarebbe a sua volta composto da capitoli corrispondenti ai geni che altro non sono che le unità ereditarie contenute negli stessi cromosomi; i capitoli sarebbero infine scritti con le lettere maiuscole A, T, C, G corrispondenti ai

nucleotidi adenina, timina, citosina e guanina rispettivamente, che rappresentano le molecole di base con cui è costruito il DNA, ovvero la struttura responsabile della trasmissione e dell'espressione dei caratteri ereditari. Si tratterebbe quindi di una enciclopedia scritta

Il rivoluzionario sequenziamento del genoma canino ha aperto nuove frontiere allo studio delle malattie mono e multifattoriali. L'uomo e il cane condividono dei geni "chiave" e numerose informazioni possono derivare da entrambe le specie per avanzare nella ricerca genetica.

con sole 4 lettere la cui successione tuttavia, nelle più diverse combinazioni, comporrrebbe tutto il patrimonio genetico. Pertanto, saper “leggere” l’ordine in cui lungo il DNA sono disposte le basi, cioè le lettere del codice genetico, costituisce il mezzo per decodificare il patrimonio genetico di ogni singola specie animale. *Mappare* il genoma vuol dire invece individuare la localizzazione di quel determinato capitolo in quel determinato volume enciclopedico, ovvero stabilire in quale punto del cromosoma è localizzato quel gene.

Grazie al progresso esponenziale che la diagnostica molecolare ha raggiunto nell’ultimo decennio, con costruzione di vere e proprie mappe genetiche, le conoscenze sull’evoluzione del genoma canino sono state rivoluzionate.²⁻⁸ Sulla base dei risultati ottenuti, l’interesse dei ricercatori si è così concentrato sullo studio sia delle malattie monogeniche o mendeliane, che poligeniche o multifattoriali. Si è scoperto che più di 200 delle malattie genetiche descritte nel cane, sono clinicamente simili a quelle riportate nell’uomo e che in almeno 41 di queste malattie, le mutazioni genetiche coinvolgerebbero gli stessi geni.^{3,9-11} Pertanto, la specie canina nella quale i geni segregano con un’incidenza alquanto elevata soprattutto in determinate razze, rappresenterebbe un modello per l’uomo. In quest’ultimo infatti, le stesse mutazioni genetiche sarebbero altresì difficili da identificare data la complessità nell’individuare intere famiglie che possano offrire le giuste informazioni genetiche.⁹

L’obiettivo di questa revisione è riportare le conoscenze più attuali sulle genodermatosi del cane, i me-

canismi molecolari che le sottendono e trattare in generale quelle sole malattie in cui è possibile istituire un parallelismo con l’uomo.

Per facilitare la trattazione, le malattie verranno suddivise in 3 gruppi principali: genodermatosi dell’epidermide, del derma e degli annessi cutanei.

BIBLIOGRAFIA

1. Lindblad-Toh, K, Wade CM, Mikkelsen TS *et al.* Genome sequence, comparative analysis and haplotype structure of the domestic dog. *Nature* 2005; 438:803-819.
2. Ostrander EA, Wayne RK. The canine genome. *Genome Research* 2005;15:1706-1716.
3. Wilbe M, Jokinen P, Truve K *et al.* Genome-wide association mapping identifies multiple loci for a canine SLE-related disease complex. *Nature Genetics* 2010; 42: 250-254.
4. Wayne RK, Ostrander EA. Lessons learned from the dog genome. *Trends in Genetics* 2007; 23:557-567.
5. vonHoldt BM, Pollinger JP, Lohmueller KE *et al.* Genome-wide SNP and haplotype analyses reveal a rich history underlying dog domestication. *Nature* 2010; 464:898-902.
6. vonHoldt BM, Pollinger JP, Earl EA *et al.* A genome-wide perspective on the evolutionary history of enigmatic wolf-like canids. *Genome Research* 2011; 21:1294-1305.
7. Wayne RK, vonHoldt BM. Evolutionary genomics of dog domestication. *Mammalian Genome* 2012; 23:3-18.
8. Bai B, Zhao WM, Tang BX *et al.* DoGSD: the dog and wolf genome SNP database. *Nucleic Acids Research*. 2015; 43:D777-83.
9. Wang GD, Zhai W, Yang HC *et al.* The genomics of selection in dogs and the parallel evolution between dogs and humans. *Nature Communication* 2013; 4:1860.
10. Wang GD, Fan RX, Zhai W *et al.* Genetic convergence in the adaptation of dogs and humans to the high altitude environment of the Tibetan plateau. *Genome Biology and Evolution* 2014; 6:2122-2128.
11. Ostrander EA, Galibert F, Patterson DF. Canine genetics comes of age. *Trends in Genetics* 2000; 16:117-124.

Le genodermatosi dell’epidermide

LE ITTIOSI

Definizione

Il termine ittiosi (dal greco *ichthys*, pesce) identifica un gruppo clinicamente ed eziologicamente eterogeneo di malattie cutanee ereditarie, per lo più a trasmissione autosomica recessiva, caratterizzato da difetti della funzione della normale corneificazione con conseguente eccessiva desquamazione.¹

Ogni razza canina è un’“isola genetica” e nel caso delle ittiosi, alcune razze rappresentano un chiaro modello della correlazione genetica tra il cane e l’uomo.

Patogenesi del segno

Il termine corneificazione si riferisce alle modificazioni morfofunzionali a cui vanno incontro le cellule costitutive dell’epidermide, con differenziazione terminale in cellule desquamanti anucleate definite corneociti.² Questi ultimi sono circondati da un involucro caratteristico definito *envelope* corneificato, composto da proteine insolubili e lipidi complessi. Le proteine, in particolare, svolgono un importante ruolo strutturale, mediano la trasduzione di segnali intracellulari e sono covalentemente unite da legami crociati la cui formazione è catalizzata da enzimi specifici quali le transglutaminasi (TGM)²⁻⁴ (Figura 1).

Qualsiasi mutazione dei geni che codificano per le componenti proteiche strutturali o enzimatiche del rivestimento corneo può rendersi responsabile delle di-

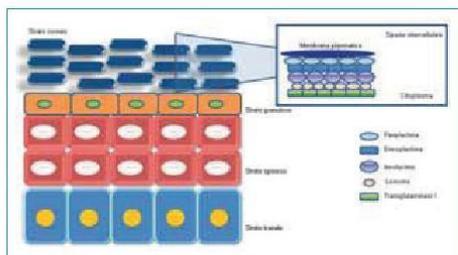


Figura 1 - Stratificazione dell'epidermide e principali componenti strutturali dell'envolve corneificato.

verse varianti di ittiosi clinicamente osservabili nel cane. L'attuale nomenclatura classifica le ittiosi canine in due grandi gruppi: non epidermolitiche ed epidermo-

litiche⁵ (Tabella 1). Le prime (più comuni) sono associate ad un difetto nell'espressione di qualsiasi componente dello strato corneo e, istologicamente, si caratterizzano per iperplasia epidermica da lieve a moderata e ipercheratosi ortocheratotica (Figura 2d) che si estende anche all'infundibolo follicolare; le seconde sono invece invariabilmente associate ad un difetto nella sintesi delle cheratine e, istologicamente, si caratterizzano per iperplasia dell'epidermide con lisi dei cheratinociti degli strati più superficiali e ipergranulosi con grandi granuli cheratoalini.^{5,6} Tra le ittiosi non epidermolitiche annoveriamo la ittiosi lamellare del Jack Russell Terrier, associata ad una mutazione del gene che codifica per la TGM1⁷ e la ittiosi del Golden Retriever, associata a mutazioni nella PNPLA1 (*patatin-like phospholipase domain-1*).⁸ In entrambe le malattie, pertanto, le alterazioni sono a carico di geni che codificano per componenti strutturali il cui ruolo è chiave nella stabilità degli strati cutanei più superficiali.



Figura 2 - Ittiosi non epidermolitica. Cucciolo di Golden Retriever (a) con iperpigmentazione sulla regione ventrale del tronco (b). Scaglie bianco-grigiastre, di grandi dimensioni sulla regione addominale come evidenziato in videodermoscopia ad un ingrandimento di 20 x (c). Immagine istologica della cute ventrale: ipercheratosi ortocheratotica prevalentemente di tipo laminare (d).

ficano per componenti strutturali il cui ruolo è chiave nella stabilità degli strati cutanei più superficiali.

Clinicamente nel Jack Russell Terrier si osservano scaglie brunastre, disposte in lamelle e ben adese sulla cute delle aree più glabre del corpo in corrispondenza delle quali i pochi peli residui appaiono conglutinati dall'accumulo di materiale cheratinico. Nel Golden Retriever invece (Figura 2a), scaglie bianco-grigiastre o nerastre e di grandi dimensioni (Figura 2c), appaiono diffusamente distribuite soprattutto sulla cute ventrale del tronco (Figura 2b).

Di recente, anche nel Bulldog americano è stata descritta una forma di ittiosi non epidermolitica associata ad una mutazione della NIPAL4 (*nipa-like*

Tabella 1 - Le ittiosi.		
Suddivisione delle ittiosi non epidermolitiche ed epidermolitiche: razze predisposte e geni causali.		
Malattia	Gene mutato	Riferimento bibliografico
Ittiosi non epidermolitiche		
Ittiosi lamellare del Jack Russell Terrier	Transglutaminasi (TGM1)	7
Ittiosi del Golden Retriever	<i>Patatin-like phospholipase domain containing protein-1</i> (PNPLA1)	8
Ittiosi del Bulldog Americano	Ictina (NIPAL4)	9
Ittiosi epidermolitiche		
Ittiosi del Norfolk Terrier	Cheratina 10 (KRT10)	10

domain containing 4), un gene che codifica per l'ictina, una proteina anch'essa essenziale per il corretto funzionamento della barriera cutanea.⁹ Fin dai primi giorni dopo la nascita, i soggetti affetti manifestano un quadro di dermatite esfoliativa con scaglie brunastre prevalentemente localizzate sulla regione addominale.

Una forma di ittiosi epidermolitica è stata invece documentata nel Norfolk Terrier.¹⁰ In tale razza è stata identificata una mutazione del gene che codifica per la cheratina 10 (KRT10), una proteina che unitamente alla KRT1 si ritrova negli strati più superficiali dell'epidermide in cui concorre al mantenimento della stabilità cellulare. I pazienti affetti manifestano iperpigmentazione ventrale e una dermatite esfoliativa caratterizzata da numerose scaglie di colore marrone scuro, intimamente adese alla superficie cutanea soprattutto della regione ventrale del tronco.

Attualmente, numerose altre forme di ittiosi considerate tali sulla base dei soli dati clinici ed istopatologici sono state descritte in razze quali lo Springer Spaniel inglese, il Labrador e loro incroci⁶ e una forma di ittiosi, dai genetisti possibilmente ascrivibile alle ittiosi sindromiche perché ad interessamento non soltanto cutaneo è stata documentata nel Cavalier King Charles Spaniel (CKCS).^{11,12} Tale malattia potrebbe avere una possibile omologia con l'ittiosi sindromica di Sjögren-Larsson nell'uomo e, sebbene di recente sia stato pubblicato uno studio sul possibile gene candidato, non è stata tuttavia ancora chiaramente identificata la mutazione responsabile.¹³ I segni clinici più caratteristici sono rappresentati da cheratocongiuntivite secca, mantello crespo e opaco, esfoliazione cutanea con iperpigmentazione addominale, onicodistrofia e ipercheratosi plantare.

La malattia in parallelo

In medicina umana, nel corso della prima *Consensus Conference mondiale sulle ittiosi* (Sorèze, Francia 2009),¹⁴ sono state concordate due modalità di classificazione delle ittiosi: una clinica, che prevede la suddivisione delle ittiosi in *non sindromiche e sindromiche* a seconda che interessino la cute o anche altri organi, e una fisiopatologica, in base alla mutazione genetica che le contraddistingue. Al gruppo delle ittiosi non sindromiche si ascrivono l'ittiosi volgare dominante, l'ittiosi recessiva correlata al cromosoma X, le ittiosi cheratinopatiche e le ittiosi congenite autosomiche recessive (ARCI).¹⁵ Quest'ultimo gruppo a sua volta comprende l'ittiosi lamellare, l'ittiosi arlecchino e l'eritrodermia congenita ittiosiforme. Per queste malattie, alcuni dei geni mutati sono quelli che normalmente codificano per proteine strutturali quali la PNPLA,⁸ o per enzimi come le TGM¹⁶ o

le lipossigenasi (LOX),¹⁷ tutti fondamentali per la stabilità dell'*envelope* corneificato. Parte dei disordini ereditari della corneificazione del cane, quali le ittiosi non epidermolitiche, possono considerarsi comparabili alle ARCI nell'uomo e una interessante correlazione genetica è stata di recente stabilita tra le due specie.⁸

BIBLIOGRAFIA

1. DiGiovanna JJ, Robinson-Boston L. Ichthyosis: etiology, diagnosis and management. *American Journal of Clinical Dermatology* 2003; 4:81-95.
2. Nishifuji K, Yoon JS. The stratum corneum: the rampart of the mammalian body. *Veterinary Dermatology* 2013; 24:60-e16.
3. Candi E, Schmidt R, Melino G. The cornified envelope: a model of cell death in the skin. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2005; 6:328-340.
4. Baroni A, Buommino E, De Gregorio V *et al.* Structure and function of the epidermis related to barrier properties. *Clinics in Dermatology* 2012; 30:257-262.
5. Credille KM. Primary cornification defects. In: Guaguère E, editor. *A practical guide to canine dermatology*. Pascal Prélud; Meriel; 2008.
6. Mauldin EA. Canine ichthyosis and related disorders of cornification in small animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 2013; 43:89-97.
7. Credille KM, Minor JS, Barnhart KF *et al.* Transglutaminase 1-deficient recessive lamellar ichthyosis associated with a LINE-1 insertion in Jack Russell terrier dogs. *British Journal of Dermatology* 2009; 161:265-272.
8. Grall A, Guaguère E, Planchais S *et al.* PNPLA1 mutations cause autosomal recessive congenital ichthyosis in golden retriever dogs and humans. *Nature Genetics* 2012; 44:140-47.
9. Mauldin EA, Wang P, Evans E *et al.* Autosomal recessive congenital ichthyosis in American bulldogs is associated with NIPAL4 (ichthyin) deficiency. *Veterinary Pathology* 2014; pii: 0300985814551425. [Epub ahead of print]
10. Credille KM, Barnhart KF, Minor JS *et al.* Mild recessive epidermolytic hyperkeratosis associated with a novel keratin 10 donor splice-site mutation in a family of Norfolk terrier dogs. *British Journal of Dermatology* 2005; 153:51-58.
11. Barnett KC. Congenital keratoconjunctivitis sicca and ichthyosiform dermatosis in the Cavalier King Charles spaniel. *Journal of Small Animal Practice* 2006; 47:524-28.
12. Hartley C, Donaldson D, Smith KC *et al.* Congenital keratoconjunctivitis sicca and ichthyosiform dermatosis in 25 Cavalier King Charles spaniel dogs. Part I: clinical signs, histopathology, and inheritance. *Veterinary Ophthalmology* 2012; 15:315-326.
13. Hartley C, Barnett KC, Pettitt L *et al.* Congenital keratoconjunctivitis sicca and ichthyosiform dermatosis in Cavalier King Charles spaniel dogs. Part II: candidate gene study. *Veterinary Ophthalmology* 2012; 15:327-332.
14. Oji V, Tadini G, Akiyama M *et al.* Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2010; 63:607-641.
15. Akiyama M. Updated molecular genetics and pathogenesis of ichthyoses. *Nagoya Journal of Medical Science* 2011; 73:79-90.
16. Herman ML, Farasat S, Steinbach PJ *et al.* Transglutaminase-1 gene mutations in autosomal recessive congenital ichthyosis: summary of mutations (including 23 novel) and modeling of TGase-1. *Human Mutation* 2009; 30:537-47.
17. Israeli S, Khamaysi Z, Fuchs-Telem D *et al.* A mutation in LIPN encoding epidermal lipase N, causes a late-onset form of autosomal-recessive congenital ichthyosis. *The American Journal of Human Genetics* 2011; 88:482-487.

IPERCHERATOSI FAMILIARE DEI CUSCINETTI PLANTARI

Definizione

Malattia ereditaria caratterizzata da ispessimento dei cuscinetti plantari in forma di proliferazioni “frondose” di cheratina. Originariamente descritta nel Terrier irlandese come malattia ad ereditarietà autosomica recessiva,^{1,2} è stata poi riportata nel Dog de Bordeaux^{3,4} e nel Kromfohländer.⁵ Quest’ultima è considerata una delle più recenti razze canine riconosciute in Germania.

Patogenesi del segno

In razze come il Terrier irlandese si è sospettato un difetto di alcune KRT quali la KRT2 e la KRT9 o di altre proteine di connessione quali la desmogleina-1, direttamente coinvolte anche nella differenziazione epidermica dei cuscinetti plantari. Tuttavia, soltanto di recente e nel Kromfohländer, è stata identificata una mutazione del gene che codifica per la FAM83G (*family with sequence similarity 83, member G*)⁵ e nel Dog de Bordeaux, una mutazione del gene che codifica per una cheratina acida di tipo I, la KRT16.⁶ Entrambe le mutazioni comportano un’alterazione dell’integrità dell’epidermide plantare, con conseguente formazione di proliferazioni simil-frondose a carico dei cuscinetti plantari (Figura 3), fissurazioni dolorose e predisposizione sugli stessi a infezioni secondarie batteriche o da *Malassezia* spp.

In razze quali il Labrador Retriever, è invece nota una malattia, la paracheratosi nasale ereditaria, caratterizzata da ispessimento e fissurazione del tartufo che, in rari casi, può anche coinvolgere i cuscinetti plantari.⁷ Di recente, è stato dimostrato che un’alterazione del gene che codifica per la SUV39H2 (*suppressor of variegation 3-9 homolog 2*), un’enzima che si suppone possa avere un ruolo nella regolazione della differenziazione cellulare, sia alla base della malattia in questa razza.⁸

La malattia in parallelo

L’ipercheratosi familiare dei cuscinetti plantari del cane e in particolare la forma descritta nel Dog de Bordeaux può trovare il suo corrispettivo nel cheratoderma palmo-plantare focale non epidermolitico dell’uomo,⁶ una malattia caratterizzata da ispessimento dei palmi delle mani e delle piante dei piedi, associata a mutazioni dei geni che codificano per la KRT16 e per la KRT6.⁹ La possibile omologia cane-uomo e le mutazioni di geni “chiave” come le KRT, offrono nuovi spunti allo studio delle anomalie di cheratinizzazione in entrambe le specie.

Un possibile parallelismo tra il cane e l’uomo esisterebbe per i disturbi di cheratinizzazione a carico dei cuscinetti plantari e della cute palmo-plantare, rispettivamente.



Figura 3 - Ipercheratosi familiare dei cuscinetti plantari. Proliferazioni villose sui cuscinetti plantari di un giovane Dog de Bordeaux. Foto Dr. Francesco Albanese.

BIBLIOGRAFIA

1. Binder H, Arnold S, Schelling C *et al.* Palmoplantar hyperkeratosis in Irish Terriers: evidence of autosomal recessive inheritance. *Journal of Small Animal Practice* 2000; 41:52-55.
2. Schleifer SG, Versteeg SA, van Oost B *et al.* Familial footpad hyperkeratosis and inheritance of keratin 2, keratin 9, and desmoglein 1 in two pedigrees of Irish Terriers. *American Journal of Veterinary Research* 2003; 64:715-720.
3. Paradis M. Footpad hyperkeratosis in a family of Dogues de Bordeaux. *Veterinary Dermatology* 1992; 3:75-78.
4. Plassais J, Guaguere E, Dufaire de Gires C *et al.* Palmar keratoderma in Dogue de Bordeaux dogs: histopathological and genetic analyses. *Veterinary Dermatology* 2012; P-118 (abstract): pp. 100.
5. Drögemüller M, Jagannathan V, Becker D *et al.* A mutation in the FAM83G gene in dogs with hereditary footpad hyperkeratosis (HFH). *PLoS Genetics* 2014; 10:e1004370.
6. Plassais J, Guaguere E, Lagoutte L *et al.* A Spontaneous KRT16 mutation in a dog breed: a model for human focal non-epidermolytic palmoplantar keratoderma (FNEPPK). *Journal of Investigative Dermatology* 2015; 135:1187-1190.
7. Peters J, Scott DW, Erb HN *et al.* Hereditary nasal parakeratosis in Labrador retrievers: 11 new cases and a retrospective study on the presence of accumulations of serum (“serum lakes”) in the epidermis of parakeratotic dermatoses and inflamed nasal plana of dogs. *Veterinary Dermatology* 2003; 14:197-203.
8. Jagannathan V, Bannoehr J, Plattet P *et al.* A mutation in the SUV39H2 gene in Labrador Retrievers with hereditary nasal parakeratosis (HNPK) provides insights into the epigenetics of keratinocyte differentiation. *PLoS Genet* 2013; 9: e1003848.
9. McLean WHI, Moore CBT. Keratin disorders: from gene to therapy. *Human Molecular Genetics* 2011; 20:R189-R197.

LE EPIDERMOLISI BOLLOSE EREDITARIE

Nonostante l'eterogeneità genetica, molte delle alterazioni strutturali della giunzione dermo-epidermica alla base delle epidermolisi bollose ereditarie sono condivise dal cane e dall'uomo.

Definizione

Gruppo clinicamente e geneticamente eterogeneo di malattie rare, caratterizzato da fragilità della cute e delle mucose e contraddistinto da lesioni vescicolo-bollose che esitano facilmente in erosioni ed ulcere a seguito di autotraumatismo.¹

Patogenesi del segno

Nell'ultima decade, i progressi della scienza in immunologia e biologia molecolare hanno permesso di riconoscere il ruolo causale che alcune delle proteine strutturali nella giunzione dermo-epidermica hanno nella patogenesi delle malattie bollose ereditarie. In generale, se la mutazione si realizza a carico dei geni che codificano per le proteine strutturali dello strato basale o soprabasale dell'epidermide, la malattia si ascriverà al gruppo della epidermolisi bollosa *simplex* (EBS); se il difetto è invece nella membrana basale, si parlerà di epidermolisi bollosa giunzionale (EBG) o di epidermolisi bollosa distrofica (EBD) se le mutazioni sono nelle componenti strutturali della lamina lucida o al di sotto della lamina densa, rispettivamente.²

Nel gruppo della EBS includiamo la sindrome da displasia ectodermica-fragilità cutanea descritta nei cani di razza Chesapeake Bay Retriever e dovuta a mutazioni del gene che codifica per la placofilina-1 (PKP1), una proteina strutturale delle giunzioni desmosomiali.³ Immediatamente dopo la nascita, i pazienti affetti manifestano lacerazioni cutanee secondarie a traumi anche moderati e, con l'avanzare dell'età, una marcata e diffusa fragilità cutanea.

In diverse razze canine sono state invece descritte malattie vescicolo-bollose riconducibili, per tipo di lesioni e diagnosi istologica, al gruppo delle EBG.^{4,5} Tuttavia, soltanto nel Bracco tedesco a pelo corto (Figura 4a), è stata identificata la mutazione del gene implicato.⁶ Si tratta della laminina-5 (LAMA-3), una delle principali glicoproteine di adesione della membrana basale. La lesione primaria è rappresentata dalla vescicola che si forma in aree soggette a spontaneo traumatismo quali il cavo orale o i cuscinetti plantari (Figura 4b,c). Una vescicola, tuttavia, difficilmente permane integra, esitando invece in ulcere che evocano dolore e zoppia.

L'EBD è stata anch'essa descritta in diverse razze canine^{7,8} e, tra queste, il Golden Retriever sembrerebbe la razza maggiormente predisposta. La mutazione genetica è stata identificata nel collagene VII (COL7A1) che forma fibrille di ancoraggio nelle giunzioni dermo-epidermiche.^{9,10}

Clinicamente si osservano emorragie puntiformi in corrispondenza della lingua e del palato ma rapidamente si assiste alla comparsa di vescicole ed ulcere diffuse, oltre che nel cavo orale, in altre mucose quali quella esofagea.

La malattia in parallelo

In medicina umana, le epidermolisi bollose ereditarie rappresentano rare malattie dell'adesione epiteliale, trasmesse con modalità autosomica dominante o recessiva e raggruppate in 4 tipi principali: EB semplice o epidermolitica, EB giunzionale, EB bollosa o dermolitica e sindrome di Kindler.¹¹⁻¹³ Nonostante l'enorme eterogeneità clinica e genetica, molte delle mutazioni responsabili delle diverse varianti sono state chiaramente identificate e, in parallelo, studi *in vitro* e *in vivo* in modelli animali hanno permesso di delineare il ruolo dei rispettivi costituenti strutturali nell'adesione epiteliale e di definire, almeno parzialmente, i meccanismi patogenetici delle epidermolisi bollose dell'uomo.¹⁴



Figura 4 - Epidermolisi bollosa giunzionale. Cane da ferma tedesco a pelo corto (a) con ulcere buccali (b) e sui cuscinetti plantari (c). Foto Dr.ssa Carla Dedola.

BIBLIOGRAFIA

1. Brucker-Taderman L, McGrath JA, Robinson EC *et al.* Animals models for epidermolysisbullosa: update 2010. *Journal of Investigative Dermatology* 2010; 130:1485-1488.
2. Medeiros GX, Riet-Correa F. Epidermolysis bullosa in animals: a review. *Veterinary Dermatology* 2015; 26-e2.
3. Olivry T, Linder KE, Wang P *et al.* Deficient plakophilin-1 expression due to a mutation in PKP1 causes ectodermal dysplasia-skin fragility syndrome in Chesapeake Bay retriever dogs. *PLoS ONE* 2012; 7:e32072.
4. Fontaine J, Remy I, Clercx C. Familial junctional epidermolysis bullosa in berger de beauce puppies. In: *Congres Annuel de la Conference Nationale Des Veterinaires Specialistes de Petits Animaux* 1992; Paris 310 (abstract).
5. Dunstan RW, Sills RC, Wilkinson JE *et al.* A disease resembling junctional epidermolysis bullosa in a toy poodle. *American Journal of Dermatopathology* 1988; 10:442-447.
6. Capr A, Spirito F, Guaguere E *et al.* Inherited junctional epidermolysisbullosa in the German pointer: establishment of a large animal model. *Journal of Investigative Dermatology* 2005; 124:530-535.
7. Nagata M, Shimizu H, Masunaga T *et al.* Dystrophic form of inherited epidermolysis bullosa in a dog (akita inu). *British Journal of Dermatology* 1995; 133:1000-1003.
8. Palazzi X, Marchal T, Chabanel *et al.* Inherited dystrophic epidermolysis bullosa in inbred dogs: a spontaneous animal model for somatic gene therapy. *Journal of Investigative Dermatology* 2000; 115:135-137.
9. Baldeschi C, Gache Y, Rattenholl A *et al.* Genetic correction of canine dystrophic epidermolysis bullosa mediated by retroviral vectors. *Human Molecular Genetics* 2003; 12: 1897-1905.
10. Gache Y, Pin D, Gagnoux-Palacios L *et al.* Correction of dog dystrophic epidermolysis bullosa by transplantation of genetically modified epidermal autografts. *Journal of Investigative Dermatology* 2011; 131:2069-2078.
11. Uitto J, Richard G. Progress in epidermolysis bullosa: from eponyms to molecular genetics classification. *Clinics in Dermatology* 2005; 23:33-40.
12. Fine JD, Eady RA, Bauer EA *et al.* The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the Third International Consensus Meeting on diagnosis and classification of EB. *Journal of American Academy Dermatology* 2008; 58:931-950.
13. Intong RL, Muller DF. Inherited epidermolysis bullosa: new diagnostic criteria and classification. *Clinics in Dermatology* 2012; 30:70-77.
14. Magnol JP, Pin D, Palazzi X *et al.* Characterization of a canine model of dystrophic bullous epidermolysis (DBE). Development of a gene therapy protocol. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* 2005; 189:107-119.

Le genodermatosi del derma

LA IALURONOSI CUTANEA EREDITARIA E LA FEBBRE FAMILIARE DELLO SHAR PEI

Definizione

Si tratta di due condizioni uniche nei cani di razza Shar pei, entrambe conseguenza di una eccessiva sintesi di acido ialuronico (AI) che da un lato si rende responsabile del caratteristico fenotipo delle pieghe cutanee (Figura 5a) e dall'altro, possibilmente, di una febbre ricorrente.¹

Patogenesi del segno

L'AI, un glicosaminoglicano costituito da unità alterate di acido D-glucuronico e N-acetilglucosamina, viene prodotto nel derma dai fibroblasti (Figura 5b) e rappresenta il principale costituente della mucina, una

I cani di razza shar pei potrebbero rappresentare un modello per la comprensione di alcune rare malattie infiammatorie dell'uomo su base genetica.

sostanza amorfa e trasparente.² Per tal motivo il termine mucinosi, che contraddistingue il fenotipo dei cani di razza Shar pei, è stato oggi sostituito dal termine ialuronosi.³

Dotato di proprietà igroscopiche e viscoelastiche, l'AI che si deposita in eccesso si rende responsabile negli Shar pei delle caratteristiche pieghe cutanee, del cosiddetto "muso da ippopotamo" e/o, a seconda della gravità nel suo accumulo nel derma, della formazione di

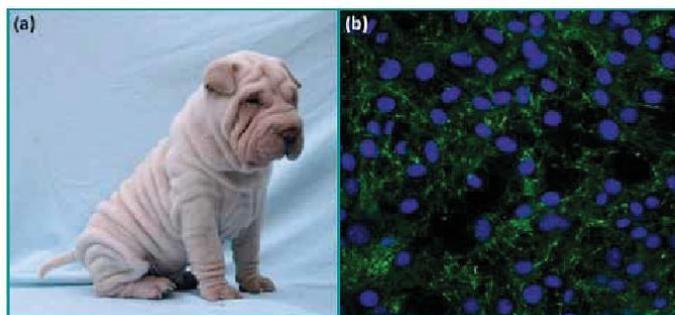


Figura 5 - ialuronosi cutanea ereditaria dello shar pei. Shar pei con numerose pieghe cutanee (a). Immagini in microscopia confocale di coltura cellulare di fibroblasti: dei fibroblasti sono visualizzati il nucleo in azzurro (colorazione con DAPI) e l'acido ialuronico dagli stessi sintetizzato in verde (fluorescenza) (b).

vescicole o bolle mucinotiche. Tuttavia è molto difficile spiegare il confine clinico tra le pieghe e le vescicole mucinotiche. Ciò che in generale è noto è che quanto più l'AI si accumula nel derma, tanto più si evidenzieranno le vescicole mucinotiche (e quindi nei pazienti di fenotipo americano). È anche vero, tuttavia, che un paziente senza pieghe cutanee clinicamente manifeste (fenotipo cinese) può comunque avere un accumulo di AI nel derma.⁶

È stato di recente dimostrato che il gene candidato al fenotipo delle pieghe cutanee è localizzato nel cromosoma 13 (CFA 13) ed è quello che codifica per la sintasi 2 (AIS2).⁴ La sintesi dell'AI dipende infatti da tre proteine integrali localizzate sulla membrana dei fibroblasti e, tra queste, l'isoforma più attiva è proprio la AIS2 preposta alla produzione di catene di AI a basso peso molecolare.⁷ A seconda del suo peso molecolare, l'AI può infatti promuovere la proliferazione e la differenziazione cellulare, contribuire all'organizzazione della matrice extracellulare e avere un ruolo chiave nei processi infiammatori.^{7,8} In particolare, le molecole di basso peso molecolare promuoverebbero il rilascio di chemochine e citochine infiammatorie, il cui ruolo potrebbe correlarsi agli episodi di febbre ricorrente anche osservati nei cani di razza Shar pei. Si tratta infatti di una febbre episodica ($t \geq 41^\circ\text{C}$), associata a rigonfiamento e dolore articolare prevalentemente localizzato sull'articolazione tibio-tarsica e a letargia e abbattimento con spontanea remissione nell'arco di 24-48 ore.

Una mutazione nei pressi del gene che codifica per la AIS2 e una possibile associazione con gli episodi febbrili riscontrati in questa razza sono state inizialmente documentate in letteratura,¹ sebbene di recente un gruppo di ricercatori abbia sorprendentemente confutato tale convinzione.⁹

La malattia in parallelo

In medicina umana, le mucinosi rappresentano un gruppo eterogeneo di malattie, primitive o secondarie, focali o generalizzate, caratterizzate dall'accumulo di mucina nella cute o nei follicoli piliferi.¹⁰ In un solo caso clinico, è stata descritta la presenza di vere e proprie pieghe cutanee con un fenotipo del tutto equivalente a quello osservato negli Shar pei.¹¹ Al contrario, un gruppo di malattie conosciuto come febbri periodiche e al quale si ascrivono malattie come la Febbre Mediterranea Familiare (FMF) è molto ben documentato in letteratura. Si tratta di malattie su base monogenica, secondarie a mutazioni nei geni che codificano per proteine coinvolte nella regolazione della risposta infiammatoria e clinicamente caratterizzate da episodi febbrili a rapida insorgenza, di breve durata e a frequenza variabile.¹²

Si è cercato pertanto di capire se la febbre dello Shar pei potesse rappresentare un modello per la FMF dell'uomo. Quale condizione autosomica recessiva, la FMF è stata dimostrata secondaria a mutazioni del gene MEFV (*Mediterranean fever gene*), che codifica per una proteina denominata pirina o marenostrina coinvolta nella regolazione della risposta infiammatoria.¹³ Un gruppo di ricercatori guidato da Gary Johnson dell'Università del Missouri ha condotto uno studio per identificare, anche nello Shar pei, una possibile mutazione del gene MEFV localizzato sul cromosoma 16. I risultati tuttavia, non hanno portato all'evidenza di alcuna modificazione.¹⁴ Nel 2013 tuttavia, Olsson e collaboratori hanno ulteriormente studiato la malattia¹⁵ e nuove regioni cromosomiche come la CFA6 che alberga geni candidati relazionati con la FMF sono stati valutati. Si ritiene pertanto che la regione del CFA6 possa fornire molte informazioni genetiche e che ulteriori analisi di varianti strutturali e di sequenza in geni candidati nella stessa possano portare a una migliore comprensione delle possibili relazioni tra la ialuronosi e la febbre dello Shar pei.

Sebbene molti meccanismi debbano essere ancora chiariti, gli Shar pei rappresentano senza dubbio un modello di studio per le malattie infiammatorie nell'uomo.

BIBLIOGRAFIA

1. Olsson M, Meadows JRS, Truve K *et al.* A novel unstable duplication upstream of HAS2 predisposes to a breed-defining skin phenotype and a periodic fever syndrome in Chinese Shar-Pei Dogs. *Plos Genetics* 2011; 7:e100133.
2. Zanna G, Fondevila D, Bardagi M *et al.* Cutaneous mucinosis in sharpei dogs is due to hyaluronic acid deposition and is associated with high levels of hyaluronic acid in serum. *Veterinary Dermatology* 2008; 19:314-318.
3. Docampo MJ, Zanna G, Fondevila D *et al.* Increased HAS2-driven hyaluronic acid synthesis in sharpei dogs with hereditary cutaneous hyaluronosis (mucinosis). *Veterinary Dermatology* 2011; 22:535-545.
4. Akey JM, Ruhe AL, Akey DT *et al.* Tracking footprints of artificial selection in the dog genome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2010; 107:1160-1165.
5. Zanna G, Docampo MJ, Fondevila D *et al.* Hereditary cutaneous mucinosis in sharpei dogs is associated with increased hyaluronan synthase-2 mRNA transcription by cultured dermal fibroblasts. *Veterinary Dermatology* 2009; 20:377-382.
6. Zanna G, Fondevila D, Ferrer L *et al.* Evaluation of ultrasonography for measurement of skin thickness in shar-peis. *American Journal of Veterinary Research* 2012; 73:220-226.
7. Stern R, Asari A, Sugahara KN. Hyaluronan fragments: an information-rich system. *European Journal of Cell Biology* 2006; 85:699-715.
8. Volpi N, Schiller J, Stern R *et al.* Role, metabolism, chemical modifications and applications of hyaluronan. *Current Medicinal Chemistry* 2009; 16:1718-45.
9. Metzger J, Distl O. A study of sharpei dogs refutes association of the "meathmouth" duplication near HAS2 with Familial Shar pei Fever. *Animal Genetics* 2014; 45:763-764.
10. Rongioletti F, Rebora A. Cutaneous mucinosis: microscopic criteria for diagnosis. *The American Journal of Dermatopathology* 2001; 23:257-267.

11. Ramsden CA, Bankier A, Brown TJ *et al.* A new disorder of hyaluronan metabolism associated with generalized folding and thickening of the skin. *The Journal of Pediatrics* 2000; 136:62-68.
12. Gattorno M, Caorsi R. Le malattie auto infiammatorie: quando sospettare e come orientarsi. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 2011; 6:16-26.
13. The French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nature Genetics* 1997; 17:25-31.
14. Diaz VM. Genetic background of hereditary cutaneous hyaluronosis and familial Shar pei fever. *Universitat Autònoma de Barcelona, PhD thesis*, 2014.
15. Olsson M, Tindle L, Kierczak M *et al.* Through investigation of a canine autoinflammatory disease (AID) confirms one main risk locus and suggests a modifier locus for amyloidosis. *Plos One* 2013, DOI: 10.1371/journal.pone.00752.

CISTOADENOCARCINOMA RENALE E DERMATOFIBROSI NODULARE

La follicolina (FLCN) potrebbe avere un ruolo chiave per la comprensione della patogenesi e delle caratteristiche cliniche di una rara genodermatosi a trasmissione autosomica dominante che colpisce l'uomo e il cane.

Definizione

Rara malattia ereditaria a trasmissione autosomica dominante, associata a malattie renali di tipo cistico o neoplastico quali il cistoadenoma o il cistoadenocarcinoma (Figura 6c), più raramente il leiomioma uterino e dermatologicamente caratterizzata da noduli multipli e solidi al tatto localizzati sugli arti ed estremità distali (Figura 6a,b).¹⁻³ Ben documentata nei cani di razza Pastore tedesco, è stata tuttavia descritta anche in soggetti di altre razze.^{4,5}

Patogenesi del segno

I primi studi di genetica sulla malattia risalgono allo scorso ventennio. Grazie all'analisi del pedigree di una famiglia di Pastori tedeschi, è stato possibile ricostruire correttamente la localizzazione cromosomica del gene imputato.⁶ Tuttavia, soltanto con l'avvento di metodologie molecolari avanzate quali l'analisi di *linkage*, con conseguente identificazione dei marcatori genetici vicini al *locus* d'interesse, la mutazione causale è stata correttamente identificata.⁷ Si tratta di una sostituzione aminoacidica (istidina con arginina) nell'esone del gene che codifica per la follicolina (FLCN).^{8,9} Quest'ultima è una proteina a 579 aminoacidi che nell'uomo è stata dimostrata essere espressa da numerose cellule tra cui quelle cutanee ed annessiali, tubulari renali e dai pneumociti di tipo I.¹⁰ Sebbene il suo ruolo non sia stato del tutto delucidato, numerosi studi le attri-

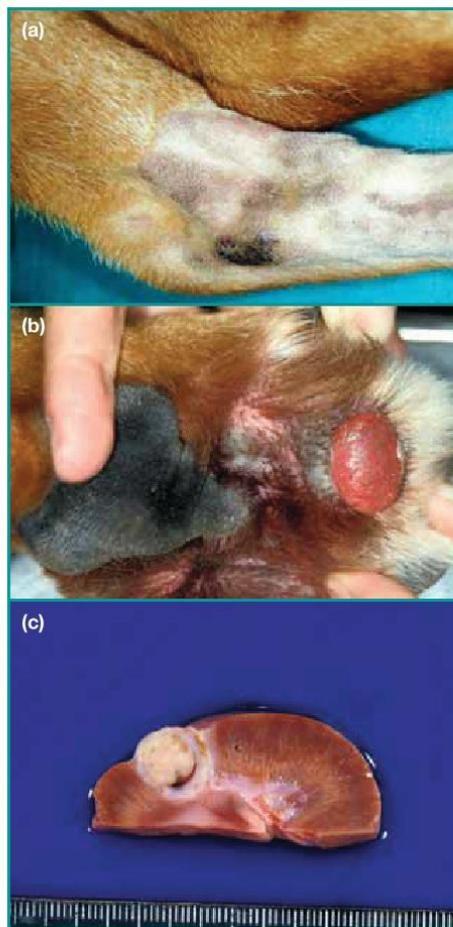


Figura 6 - Cistoadenocarcinoma renale e dermatofibrosi nodulare. Noduli solidi al tatto, multipli, sulle estremità distali (a) e spazi interdigitali di un Pastore tedesco (b); nodulo renale (c). Foto Dr. Lluís Ferrer.

buiscono una funzione oncosoppressiva con implicazioni nella regolazione della via rapamicina-mTor, una protein-chinasi essenziale nell'omeostasi cellulare.¹¹ L'alterata espressione della FLCN avrebbe come risultato finale una maggiore sopravvivenza e proliferazione cellulare, con conseguente stimolo alla crescita tumorale. Tuttavia, come di recente documentato nel cane, potrebbe non trattarsi dell'unica proteina implicata nella patogenesi della malattia.¹² Clinicamente, noduli cutanei multipli e di varie dimensioni, alopecici o non, iperpigmentati o ulcerati e prevalentemente localizzati sugli arti e sulla testa, appaiono in soggetti di età compresa tra i 6 e i 7 anni. Se i no-

duli non sono esofitici, possono essere apprezzati soltanto dopo una attenta palpazione delle regioni affette. Sebbene in corso di dermatofibrosi nodulare possa anche non essere evidenziato un coinvolgimento renale,¹³ in altri casi i segni di risentimento renale sono precoci e cisti multifocali con possibile evoluzione a forme carcinomatose si osservano a carico dei reni.¹⁻⁵

La malattia in parallelo

La malattia nel cane rappresenta un modello di studio per la sindrome di Birt-Hogg-Dubé (BHD) nell'uomo. Quest'ultima è una rara genodermatosi caratterizzata da mutazioni nel cromosoma 17p11.2 del gene che codifica per la FLCN. I segni clinici esordiscono per lo più in età adulta a mezzo di una triade di lesioni caratteristica che include: cisti polmonari con episodi ricorrenti di pneumotorace, neoplasie cutanee benigne multiple e carcinomi, primo tra tutti quello renale.¹⁴

BIBLIOGRAFIA

1. Liem B, Moe L. Hereditary multifocal renal cystadenocarcinomas and nodular dermatofibrosis in the german shepherd dog: macroscopic and histopathologic changes. *Veterinary Pathology* 1985; 22:447-455.
2. Moe L, Liem B. Hereditary multifocal renal cystadenocarcinomas and nodular dermatofibrosis in 51 German shepherd dogs. *The Journal of Small Animal Practice* 1997; 38:498-505.
3. Alves CE, Corêa AG, Costa Sdos S *et al.* Nodular dermatofibrosis in a German shepherd dog: case report. *Pakistan Journal of Biological Science* 2013; 16:1623-1625.
4. Marks SL, Farman CA, Peaston A. Nodular dermatofibrosis and renal cystadenomas in a Golden retriever. *Veterinary Dermatology* 1993; 4:133-137.
5. White SD, Rosychuck RAW, Shultheiss P *et al.* Nodular dermatofibrosis and cystic renal disease in 3 mixed breed dogs and a boxer dog. *Veterinary Dermatology* 1998; 9:119-126.
6. Jonasdottir TJ, Mellers CS, Moe L *et al.* Genetic mapping of a naturally occurring hereditary renal cancer syndrome in dogs. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2000; 97:4132-4137.
7. Lingaas F, Comstock KE, Kirkness EF *et al.* A mutation in the canine BHD gene is associated with hereditary multifocal renal cystadenocarcinoma and nodular dermatofibrosis in the german shepherd dog. *Human Molecular Genetics* 2003; 12:3043-3053.
8. Bonsdorff TB, Jansen JH, Lingaas F. Second hits in the FLCN gene in a hereditary renal cancer syndrome in dogs. *Mammalian Genetics: Official Journal of the International Mammalian Genome Society* 2008; 19:121-126.
9. Bonsdorff TB, Jansen JH, Thomassen RF *et al.* Loss of heterozygosity at the FLCN locus in early renal cystic lesions in dogs with renal cystadenocarcinoma and nodular dermatofibrosis. *Mammalian Genome* 2009; 20:315-320.
10. Reiman A, Lu X, Seabra L *et al.* Gene expression and protein array studies of folliculin-regulated pathways. *Anticancer Research* 2012; 32:4663-70.
11. Van Steensel MA, van Geel M, Badeloe S *et al.* Molecular pathways involved in hair follicle tumor formations: all about mammalian target of rapamycin? *Experimental Dermatology* 2009; 18:185-191.
12. Zanatta M, Bettini G, Scarpa F *et al.* Nodular dermatofibrosis in a dog without a renal tumour or a mutation in the folliculin gene. *Journal of Comparative Pathology* 2013; 148:248-251.
13. Gardiner DW, Spraker TR. Generalized nodular dermatofibrosis in the absence of renal neoplasia in an australian cattle dog. *Veterinary Pathology* 2008; 45:901-904.
14. Nickerson ML, Warren MB, Toro JR *et al.* Mutations in a novel gene lead to kidney tumors, lung defects, and benign tumors of the hair follicle in patients with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Cancer Cell* 2002; 2:157-164.

Le genodermatosi degli annessi cutanei

LA DISPLASIA ECTODERMICA

Mutazioni del gene che codifica per l'ectodisplasia, una molecola segnale nello sviluppo dei tessuti di origine ectodermica, sono essenziali per la comprensione di alcune genodermatosi del cane e dell'uomo.

Definizione

Ampio e complesso gruppo di disordini congeniti caratterizzati da un anomalo sviluppo dei tessuti ed organi di origine ectodermica in particolare denti, peli, unghie e ghiandole sudoripare. In queste forme, almeno due differenti derivati ectodermici sono assenti o ipofunzionanti.¹

Patogenesi del segno

Nelle prime fasi dello sviluppo embrionario, un difetto

di interazione tra ectoderma e mesenchima che tra loro comunicano attraverso l'espressione di molecole-segnale, o un difetto funzionale delle proteine strutturali delle cellule ectodermiche può rendersi responsabile di malattie la cui morbilità e mortalità dipende dalla specie interessata.² Nel cane, una mutazione del gene che codifica per l'ectodisplasia-A (EDA), una proteina transmembranaria che ha un ruolo chiave nella morfogenesi dei derivati ectodermici, è stata identificata in una malattia nota come displasia ectodermica legata al cromosoma X (XLED).²⁻⁵ Fin dai primi mesi di vita, i soggetti manifestano ipotricosi (con peli distorti e ricurvi) in regioni peculiari del corpo tra cui la frontoparietale (Figura 7a), la toracica o la sacrale, e anomalie dentarie caratterizzate da ipodontia o oligodontia (Figura 7b). Istologicamente, la malattia si caratterizza per l'assenza delle unità piloghiandolari nelle aree cutanee interessate.^{5,6}

Il fenotipo è più comune nei maschi, emizigoti per



Figura 7 - Displasia ectodermica (X-linked). Meticcio di 4 mesi con ipotricosi e iperpigmentazione sulla regione frontoparietale e sulla regione ventrale del collo e del tronco (a) e affetto da anomalia dentaria (b).

quel gene localizzato nel cromosoma X mentre nelle femmine, eterozigoti per lo stesso gene, raramente si osservano segni di displasia.³

La malattia in parallelo

In medicina umana si riconoscono oltre un centinaio di forme di displasia ectodermica e tra queste una delle più comuni è la displasia ectodermica ipoidrosica o anidrosica (EDA o sindrome di Christ-Siemens-Touraine), dovuta a mutazioni dell'EDA o del suo recettore *EDAR* o della proteina adattatrice *EDARadd*, tutti direttamente coinvolti nello sviluppo degli annessi cutanei.^{7,8}

Le caratteristiche principali della malattia sono l'ipoidrosi (riduzione o assenza della sudorazione) per l'ipoplasia o l'aplasia delle ghiandole sudoripare che in casi gravi può causare ipertermia e letalità, l'ipotricosi e l'ipodontia.

La condizione descritta nel cane può pertanto equivallersi a quanto riportato nell'uomo e tale analogia conferma l'importanza della specie canina nell'approfondimento delle conoscenze sulle malattie genetiche nell'uomo.

BIBLIOGRAFIA

1. Pinheiro M, Freire Maia. Ectodermal dysplasias: a clinical classification and a causal review. *American Journal of Medical Genetics* 1994; 53:153-162.
2. Drogemuller C, Distl O, Leeb T. X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia (ED1) in men, mice, and cattle. *Genetic Selection Evolution* 2003; 35:S137-45.
3. Casal ML, Jezyk PF, Greek JM *et al.* X-linked ectodermal dysplasia in the dog. *Journal of Heredity* 1997; 88:513-517.
4. Casal ML, Scheidt JL, Rhodes JI *et al.* Mutation identification in a canine model of X linked ectodermal dysplasia. *Mammalian Genome* 2005; 16:524-531.

5. Moura E, Cirio SM. Clinical and genetic aspects of X-linked ectodermal dysplasia in the dog - a review including three new spontaneous cases. *Veterinary Dermatology* 2004; 15:269-277.
6. Lewis JR, Reiter AM, Mauldin EA *et al.* Dental abnormalities associated with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia in dogs. *Orthodontics and Craniofacial Research* 2010; 13:40-47.
7. Cui CY, Schlessinger D. EDA signaling and skin appendage development. *Cell Cycle* 2006; 5:2477-2483.
8. Mikkola ML. Molecular aspects of hypohidrotic ectodermal dysplasia. *American Journal of Medical Genetics* 2009; 149:2031-2036.

ONICODISTROFIA LUPOIDE SIMMETRICA

Il complesso maggiore di istocompatibilità è un nuovo marker genetico per lo studio delle malattie infiammatorie.

Definizione

Malattia a solo interessamento ungueale, caratterizzata dal progressivo distacco delle unghie di tutte e quattro le estremità distali e dalla loro ricrescita in forma di unghie più corte, distorte, fissurate e di minor consistenza (Figura 8a,b).^{1,2} Il termine *lupoide* si riferisce al quadro morfologico descritto in istologia, ovvero a una dermatite dell'interfaccia di entità variabile (da minima a banda spessa) con infiltrato linfo-plasmacellulare, apoptosi basale e incontinenza pigmentaria, tutte caratteristiche che possono osservarsi anche nel *lupus* eritematoso cutaneo.³

Patogenesi del segno

Le caratteristiche istologiche e la risposta a farmaci immunomodulatori hanno da sempre suggerito una possibile genesi immunologica.^{4,5} Tuttavia, la prevalenza della malattia in razze quali il Setter Gordon, il Setter inglese o gli Schnauzer Giganti^{6,7} ha anche indirizzato verso una possibile eziologia su base genetica. Studi sul pedigree dei pazienti affetti hanno infatti evidenziato una maggiore incidenza della malattia in soggetti provenienti dalle stesse linee di sangue supportando l'ipotesi di una elevata ereditarietà della stessa malattia.⁸ È stato inoltre dimostrato che i fattori di rischio genetici nelle razze predisposte possono essere localizzati nel complesso maggiore di istocompatibilità di classe II (MHCII).

Nell'MHCII o antigene leucocitario canino (acronimo inglese: DLA), si individuano 3 loci altamente polimorfici noti come DLA-DRB1, DLA-DQA1 e DLA-DQB1^{9,10} che codificano per proteine coinvolte nella risposta immunitaria. Un aplotipo a rischio, associato all'DLA-DQA1, è stato descritto quale responsabile di una maggiore predisposizione allo sviluppo dell'onicodistrofia lupoide.⁸



Figura 8 - Onicodistrofia lupoide simmetrica. Onicomadesi in un Rhodesian Ridgeback (a), con esposizione del corion del 3° e 4° dito (b).

La malattia in parallelo

In medicina umana, molte delle malattie del sistema immunitario hanno una componente ereditaria e in malattie infiammatorie croniche multisistemiche e polimorfe, come la psoriasi, è stata dimostrata una correlazione con i geni che codificano per le molecole dell'MHCII.¹² La psoriasi, infatti, si caratterizza oltre che per le lesioni cutanee, per lesioni ungueali in forma di depressioni cupoliformi, aree di colorito giallastro a contorni irregolari e onicolisi.

Poiché il cane e l'uomo condividono geni ortologhi, stesso ambiente e malattie equivalenti, anche per questa malattia il cane mostra un parallelismo con l'uomo.

BIBLIOGRAFIA

1. Scott DW, Miller WH. Disorders of the claw and clawbed in dogs. *Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian* 1992; 14:1448-1458.
2. Scott DW, Rousselle S, Miller WH. Symmetrical lupoid onychodystrophy in dogs: a retrospective analysis of 18 cases (1989-1993). *Journal of the American Animal Hospital Association* 1995; 31:194-201.
3. Gross TL, Ihrke PJ, Walder EJ *et al.* Interface diseases of the dermal-epidermal junction. In: *Skin diseases of the dog and cat. Clinical and histopathologic diagnosis*, 2nd ed. London: Blackwell Science 2005; pp.70-72.
4. Mueller RS, Friend S, Shipstone MA *et al.* Diagnosis of canine claw disease - a prospective study of 24 dogs. *Veterinary Dermatology* 2000; 11:133-141.
5. Mueller RS, Rosychuk RAW, Jonas LD. A Retrospective study regarding the treatment of lupoid onychodystrophy in 30 dogs and literature review. *Journal of the American Animal Hospital Association* 2003; 39:139-150.
6. OvreboBohnhorst J, Hanssen I, Moen T. Antinuclear antibodies (ANA) in Gordon setters with symmetrical lupoid onychodystrophy

and black hair follicular dysplasia. *Acta Veterinaria Scandinavica* 2001; 42:323-329.

7. Ziener MI, Bettenay SV, Mueller RS. Symmetrical onychomadesi in Norwegian Gordon and English setters. *Veterinary Dermatology* 2008; 19:88-94.
8. Wibe M, Ziener MI, Aronsson A *et al.* DLA Class II alleles are associated with risk for canine symmetrical lupoid onychodystrophy (SLO). *PlosOne* 2010; 23:5:e12332.
9. Debenham SL, Hart EA, Ashurst JL *et al.* Genomic sequence of the class II region of the canine MHC: comparison with the MHC of other mammalian species. *Genomics* 2005; 85:48-59.
10. Kennedy IJ. 14th International HLA and Immunogenetics Workshop: report on joint study on canine DLA diversity. *Tissue Antigens* 2007; 69:269-271.
11. Arin MJ. The molecular basis of human keratin disorders. *Human Genetics* 2009; 125: 355-373.
12. McGonagle D, Palmou Fontana N, Tan AL. Nailing down the genetic and immunological basis for psoriatic disease. *Dermatology* 2010; 1:15:22.

CONCLUSIONI

Una genodermatosi può considerarsi una malattia puramente estetica, come nel caso della displasia ectodermica legata al cromosoma X o dell'itriosi del Golden Retriever, complicarsi con infezioni secondarie come accade nell'ipercheratosi dei cuscinetti plantari o risultare grave e invalidante come in alcune forme di epidermolisi bollosa.

Trattandosi di genodermatosi tuttavia, non esistono terapie specifiche ma per l'identificazione di alcune di queste malattie sono oggi disponibili anche in Italia test genetici in grado di distinguere univocamente i soggetti malati e quelli portatori di una determinata malattia.

PUNTI CHIAVE

- Il rapporto cane-uomo è antico e duraturo e la genetica suggella lo stretto legame.
- I progressi della biologia molecolare e il rivoluzionario sequenziamento del genoma canino, hanno dimostrato il parallelismo cane-uomo nell'evoluzione genetica.
- Il cane condivide con l'uomo dei geni "chiave" e, pertanto, molte delle informazioni genetiche che determinano i disordini ereditari del cane sono le stesse dell'uomo.
- Le malattie genetiche della cute o genodermatosi rappresentano un esempio della corrispondenza genetica cane-uomo e aprono nuove frontiere alla scienza.

The heritage of the canine genome: from the old to the new knowledge

Summary

In the last years, the rapid scientific progress due to direct interaction between clinical, experimental and technological research has allowed to discover and use innovative diagnostic procedures resulting in the acquisition of new knowledge on the pathogenesis of the diseases. Important scientific information have been also acquired in veterinary medicine and especially, in veterinary dermatology. Indeed, this branch has made great progress thanks to the growing interest of the scientific community on comparative pathology and on the impact that cutaneous genetic diseases, also called genodermatoses, may have.

However, although a possible genetic predisposition is suspected in many of these diseases, the causal gene or the function of the proteins encoded by different genes responsible for the disease remains little or not at all known. On the other hand, the cost and complexity of the techniques in the identification of the responsible gene or genes, represent the major obstacle resulting in the dispersion of research. Recently, funding from the European Union in support of research and technological development (EU-LUPA project <http://www.eurolupa.eu>) has enabled the implementation of genetic projects that, by identifying the map of mutations that cause some genetic diseases in the dog, have disclosed the genetic equivalent of the same human disease.

The aim of this review is to bring the most current knowledge on genodermatoses in dogs and describe, in parallel, the equivalent of the disease in humans in order to understand the importance of the canine species in the advancement of medical science.



AnmviOggi il quotidiano on-line di informazione professionale dell'ANMVI. Il primo e unico quotidiano di informazione professionale via internet che ogni giorno pubblica notizie sui maggiori fatti di interesse per la Professione Veterinaria. AnmviOggi viene inviato gratuitamente agli iscritti delle liste telematiche dell'Anmvi, a chi ne fa richiesta ed è disponibile sul sito www.anmvioggi.it

Vet Journal pubblica notizie e reportage di tutti i più importanti eventi nazionali ed internazionali e fornisce una informazione scientifica rigorosa sul mondo della medicina veterinaria e delle bioscienze in generale. Fornisce dal 2004 un servizio di traduzione in italiano degli abstract dei più importanti lavori della letteratura scientifica internazionale. La newsletter di Vet Journal viene inviata gratuitamente agli iscritti delle liste telematiche dell'ANMVI, a chi ne fa richiesta, il lunedì, il mercoledì e il venerdì ed è disponibile sul sito www.evsrl.it/vet_journal/



Chi non li ricevesse ed è interessato ne può far richiesta per e-mail alle redazioni: anmvioggi@anmvi.it - efebbo@scivac.it