

Zeitschrift: Bulletin / Vereinigung der Schweizerischen Hochschuldozierenden = Association Suisse des Enseignant-e-s d'Université

Herausgeber: Vereinigung der Schweizerischen Hochschuldozierenden

Band: 41 (2015)

Heft: 1-2

Artikel: Veterinärdermatologie : ein Beispiel Transnationaler Medizin oder "from bench to bedside"

Autor: Welle, Monika / Favrot, Claude / Roosje, Petra

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-894005>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

Download PDF: 16.03.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

inflammation and a possible target for pharmacotherapy.

The aim of our research is to understand the molecular signaling processes and mechanisms that regulate chromatin changes and NF- κ B-dependent gene expression through protein ADP-ribosylation.

Over the last decade, we have significantly contributed to fundamental insights into the function of ADP-ribosylation during the innate immune response. We were the first to show that ARTD1 regulates NF- κ B-dependent gene expression. At the molecular level, we have shown that non-apoptotic LPS-induced caspase 7 activation via the NLRP3 inflammasome induces ARTD1 cleavage at the transcriptional start site of distinct NF- κ B target genes and thereby causes elevated expression of these genes. For ADP-ribosylation to act as a regulator, the modification must also be removed once the signaling function has been fulfilled (Fig. 4). We have identified macrodomain-containing proteins (e.g., MacroD1 and MacroD2 for aspartic and glutamic acid) to be able to carry out this activity (i.e. to function as eraser). In addition, our research group is at the forefront of developing mass spectrometry approaches, which for the first time has allowed to identify all

ADP-ribosylated proteins in cells, to define ADP-ribosyl modifications as specific markers for stress conditions and to study the sensitivity of inflammatory and cancer cells to clinically used ADP-ribosylation inhibitors. Furthermore, we have also provided evidence that inhibitors of ADP-ribosylation significantly reduce *Helicobacter*-induced neoplasia or the generation of atherosclerotic plaques.

Understanding the regulatory mechanism of NF- κ B-dependent gene expression by ADP-ribosylation will not only improve our understanding of basic biochemical reactions and physiological processes, but may generate new insights concerning the onset and development of inflammation and inflammation-associated diseases and contribute to the translation of scientific knowledge into clinical medicine.

Further information on the research carried out by the Hottiger group can be obtained at: <http://www.vetbio.uzh.ch/Research/ProfHottiger.html>

For further information please see <http://www.vetbio.uzh.ch> or contact:

Prof. Dr. Dr. M.O. Hottiger (Chair), University of Zurich, Institute of Veterinary Biochemistry and Molecular Biology, Winterthurerstrasse 190, 8057 Zurich (+41 44 635 54 74 or hottiger@vetbio.uzh.ch) ■

Veterinärdermatologie – Ein Beispiel Translationaler Medizin oder « from bench to bedside »

Petra Roosje*, Claude Favrot**, Monika Welle***, Eliane Marti****, Cord Drögemöller*****, Christoph Koch*****, Tosso Leeb*****, Eliane J. Müller*****

1. Einleitung

Als übertierartliche Disziplin beschäftigt sich die klinische Veterinärdermatologie primär mit Problemen der Haut bei Hund, Katze und Pferd. Seltener sind unsere Patienten Kühe, kleine Wiederkäuer, Neuweltkameliden oder Meerschweinchen. Hautveränderungen sind ein häufiges Problem in der indus-

trialisierten Welt und machen im Schnitt 20% aller Fälle in der Kleintierpraxis aus.

Durch ein internationales Ausbildungsprogramm in Veterinärdermatologie und der globalen Vernetzung der Hautspezialisten von Europa über Amerika bis Japan hat sich die Disziplin der Veterinärdermatolo-

*Prof. Dr. med. vet., Vetsuisse-Fakultät Bern, Dipl ECVD, Abteilung klinische Dermatologie, DKV, http://www.vetsuisse.unibe.ch/dkv/content/uebertierartliche_abteilungen/dermatologie

**Prof. Dr. med. vet., Vetsuisse-Fakultät Zürich, Dipl ECVD, Abteilung Dermatologie, Klinik für Kleintiermedizin, <http://www.kltmed.uzh.ch/testseite1/dermatologie.html>

***Prof. Dr. med. vet., Dipl ECVP, Vetsuisse-Fakultät Bern, Institut für Tierpathologie, DIP, <http://www.vetsuisse.unibe.ch/itpa>

****Prof. Dr. med. vet., Vetsuisse-Fakultät Bern, Klinische Immunologie, Abteilung Experimentelle Klinische Forschung, DCR-VPH, <http://www.ekf.vetsuisse.unibe.ch>

*****Prof. Dr. med. vet., Vetsuisse-Fakultät Bern Institut für Genetik, DCR-VPH, <http://www.genetics.unibe.ch>

*****Dr. med. vet., Dipl ACVS, Dipl ECVS, Vetsuisse-Fakultät Bern, Institut suisse de médecine équine (ISME), DKV, <http://www.dkv.unibe.ch/content/pferdeklunik>

*****Prof. Dr. rer. nat., Vetsuisse-Fakultät Bern, Institut für Genetik, DCR-VPH, http://www.vetsuisse.unibe.ch/content/department_of_clinical_research_and_veterinary_public_health

*****Prof. Dr. phil. nat., Molekulare Dermatologie und Stammzellen Forschung, Institut für Tierpathologie, DIP, Vetsuisse-Fakultät & Departement für Dermatologie, Inselspital Bern, Medizinische Fakultät, Universität Bern <http://www.vetsuisse.unibe.ch/itpa>

gie nicht zuletzt durch vermehrte Forschungsanstrengungen über die letzten 30 Jahre stark entwickelt und vor allem bei Hunden und Katzen zur besseren Erkennung und Charakterisierung von Hauterkrankungen beigetragen. Trotzdem sei erwähnt, dass die Ursache vieler Hautkrankheiten (Dermatosen) sowohl beim Menschen als auch bei den Tieren bis heute noch ungeklärt ist. Um diese zu entschlüsseln, arbeiten die Veterinärdermatologischen Kliniken der Vetsuisse-Fakultät seit geraumer Zeit Hand in Hand mit den Tierpathologen und den Grundlagenforschern sowie den entsprechenden Kliniken und Instituten in der Humanmedizin. In der Veterinärdermatologie spielt die Dermatopathologie bei der Diagnose der Hauterkrankungen eine essentielle Rolle. Innerhalb des Instituts für Tierpathologie in Bern trägt zudem die Grundlagenforschung, welche sich mit der Epidermis, den Haarfollikeln und den Stammzellen der Haut beschäftigt, seit vielen Jahren aktiv zum besseren Verständnis der Hautregeneration bei. Eine wichtige Rolle spielt auch das Institut für Genetik an der Vetsuisse-Fakultät in Bern, welches massgeblich an der Entschlüsselung von Genodermatosen, also erblichen Hauterkrankungen, beteiligt ist. Die Zusammenarbeit zwischen der Veterinär- und Humandermatologie wird vom Forschungsschwerpunkt «*DermFocus*» unter Federführung der Berner Vetsuisse-Fakultät seit 2004 über Forschungszusammenarbeiten, Vorträge und Kolloquien mit dem Ziel der «One Health Medicine» aktiv gefördert. Dabei steht vor allem die «translationale Medizin» im Vordergrund, die die Erkenntnisse der Grundlagen- und angewandten Forschung in die klinische Anwendung umsetzt.

2. Der DermFocus

Der DermFocus ist ein Forschungsschwerpunkt der Vetsuisse-Fakultät Universität Bern, der ins Leben gerufen wurde, um die Zusammenarbeit zwischen verschiedenen Disziplinen zu fördern. Beteiligt sind am DermFocus seit seiner Gründung die beiden Abteilungen für klinische Dermatologie der Vetsuisse-Fakultät Bern und Zürich sowie die Genetik, die Dermatopathologie, die Molekulare Dermatologie und die klinische Immunologie der Vetsuisse-Fakultät in Bern, und seit kurzem auch Vertreter der Pferdeklunik. Zudem arbeiten diese Gruppen mit der Universitätsklinik für Humandermatologie am Inselspital Bern und dem Departement für Dermatologie des Universitätsspitals Basel, sowie anderen Spezialisten und Forschern in der Schweiz und im Ausland zusammen. In Bern liegt der Schwerpunkt der Forschung auf Haut- und Haarfollikelstammzellen, Haarzyklusstörungen, autoimmunen Hauterkrankungen, Genodermatosen dem Sommerkezem (Insect bite hypersensitivity) und Sarkoid beim Pferd. In der Grundlagenforschung wird insbesondere die Differenzierung von

Keratinocyten untersucht. In Zürich forscht die Abteilung Dermatologie auf dem Gebiet von Papillomavirus-induziertem Hautkrebs und Hautallergien.

Interdisziplinäre Zusammenarbeiten werden heute präferentiell unterstützt, um eine ganzheitliche und effiziente Forschung zu fördern. In der Folge werden einige Resultate erfolgreicher interdisziplinärer Zusammenarbeiten im *DermFocus* beschrieben.

3. Das Tier als Patient

Die Rolle der Hunde und Katzen, aber auch der Pferde hat sich in unserer Gesellschaft stark gewandelt. Hunde und Katzen teilen die direkte Umgebung mit ihren Besitzern und erfüllen für viele Menschen eine wichtige soziale Rolle. Juckreiz, Alopezie, und Krusten sind deswegen für den Besitzer ein häufiger Grund, den Veterinärdermatologen aufzusuchen, da sie das Leid ihrer Tiere belastet, aber auch weil diese Krankheiten für den Besitzer eine mögliche Zoonose-Gefahr darstellen.

Vor allem beim Hund sind Hauterkrankungen oft auf spezifische Rassen beschränkt, von denen bis zum heutigen Tag über 400 registriert sind. Strikte Zuchtmassnahmen haben zu relativ nahen Verwandtschaftsverhältnissen und deshalb geschlossenen Genpools der Hunde innerhalb einer Rasse geführt. Diese besondere genetische Situation erleichtert die Forschung nach genetischen Risikofaktoren, weil rassespezifische Probleme häufig durch eine einzige schädliche Variante hervorgerufen werden. Im Gegensatz dazu kommt es beim Menschen häufig vor, dass Patienten mit den gleichen klinischen Krankheitsbildern unterschiedliche genetische Veränderungen tragen (sog. Heterogenität). Nichtsdestotrotz gibt es viele Hautkrankheiten, die zwar histologisch erkannt, aber noch nicht molekularpathologisch oder genetisch aufgeklärt sind. Weiter werden immer wieder neue Hautprobleme als mögliche Genodermatosen von Tierärzten und Züchtern entdeckt. In Unkenntnis der Krankheitsursache kann der Kliniker keine gezielte Behandlung verschreiben, und der Ruf nach einem besseren Verständnis der Krankheit, der von den Besitzern und Veterinärdermatologen ausgeht, ist nachvollziehbar. Dank aktiver Zusammenarbeit zwischen verschiedenen Disziplinen im *DermFocus* wurden vor kurzem zwei neue genetische Defekte identifiziert, der Haarzyklus beim Hund definiert und ein Modell für die Entstehung Virus-bedingter Karzinome beim Pferd entwickelt, die hier kurz beschrieben werden.

4. Hereditäre nasale Parakeratose (HNPK) und Hyperkeratose der Ballen (HFH)

Die verantwortliche Genmutation beim Labrador Retriever mit hereditärer nasaler Parakeratose

(HNPK) sowie beim Irischen Terrier und Krohmföhrländer mit hereditärer Hyperkeratose der Ballen (DH) wurde vor kurzem in Bern publiziert. Mutationen betreffen das *SUV39H2* respektive *FAM83G* Gen und führen zu Krusten und Fissuren des Nasenspiegels und Lahmheit durch verdickte Hornhaut der Ballen. Dank der Identifizierung dieser Gene kann jetzt die genetisch bedingte molekulare Pathogenese mit dem Ziel einer möglichen Therapie spezifisch weiter untersucht werden. Zudem wurden zur raschen Diagnose dieser Gendefekte Gentests kommerzialisiert, welche Züchtern bei der Zuchtauswahl und Tierärzten bei der nichtinvasiven Erkennung helfen.

5. Haarverlust (Alopezie)

Bei Hunderassen wie Zwergspitz oder Greyhound kann es zu unerwünschtem Haarverlust (Alopezie) kommen. Die Basis für ein besseres Verständnis dieser Krankheiten wurde durch vergleichende Studien und Kartierung der bis anhin unbekannt Stadien des Haarzyklus gelegt. Mittels lokaler, nationaler und internationaler Zusammenarbeiten wird nun Grundlagenforschung im Bereich der molekularen Mechanismen dieser Haarzyklusstörungen betrieben. Das Ziel ist zudem, durch genetische Studien die verantwortlichen Gendefekte oder eine genetische Prädisposition herauszufinden.

6. Papilloma Virus Infektion

Bei Pferden kommen regelmässig Karzinome und Papillome am Penis vor. In einer Studie in Zusammenarbeit mit dem Institut für Veterinär-Virologie der Vetsuisse-Fakultät in Zürich konnte das Equine Papillomavirus 2 (EcPV2) mittels Expressionsstudien und Sequenzanalysen in diesen Tumoren nachgewiesen werden. Mit Hilfe der experimentellen Überführung (Transfektion) des EcPV2 Genoms in Pferdekeratinozyten wird nun die Krebsentstehung molekular untersucht. Das Endziel ist, eine Therapie zur Bekämpfung dieser Hauttumore zu entwickeln.

7. Hauterkrankungen beim Tier als experimentelles Modell

Die Haut ist ein wichtiges Barriereorgan und hat ein gut ausgebautes Immunsystem. Die Integrität und kontinuierliche Erneuerung der Haut sind lebensnotwendig. Der Aufbau der Haut und ihre Funktionen entsprechen bei allen Säugern dem gleichen Grundbauplan. Daher kann die klinische Forschung beim Tier nicht nur zu einer besseren Tiermedizin, sondern auch zu einem besseren Verständnis von Pathomechanismen beim Menschen beitragen, was wiederum an Zusammenarbeiten aus dem *DermFocus* kurz dokumentiert wird.

7.1. Sommereczem beim Pferd

Island Pferde mit Sommereczem sind überempfindlich auf verschiedene Allergene im Speichel von Gnitzen (Bartmücke). In Island leben keine Gnitzen und fast die Hälfte der Pferde entwickelt kutanen Juckreiz und Sommereczem nach Import in die Schweiz. So kann bei Isländer Pferden mit Sommereczem die Immunantwort und klinische Entwicklung der Krankheit zeitgerecht verfolgt und studiert werden. Dazu wurde die Diagnostik und Identifikation der Allergene verbessert. Bei betroffenen Tieren wurden im Vergleich zu gesunden Tieren weniger allergen-spezifische, regulierende T Zellen (CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺) gefunden. Diese Erkenntnis ist hilfreich bei der Entwicklung einer besseren Prävention und Behandlung der Erkrankung sowie vorbeugender Massnahmen vor Import in die Schweiz.

7.2. Sarkoid beim Pferd

Das Sarkoid ist der häufigste Hauttumor des Pferdes. Aus verschiedenen epidemiologischen Untersuchungen in der Schweiz ist bekannt, dass hierzulande gut 13% aller Pferde Sarkoide haben. Die genauen Umstände und Ursachen, welche zur Entstehung von Sarkoiden beitragen, sind noch nicht vollständig geklärt. Allerdings wird eine wirts-fremde Infektion mit dem bovinen Papilloma Virus (BPV 1 und BPV 2) als wichtige Ursache erachtet. Dennoch ist der Einfluss dieser Viren auf die Entartung der Hautzellen (Fibroblasten) unbekannt. Neben BPV und verschiedenen exo- und endogenen Einflüssen wie Wunden oder Fellfarbe scheint das Immunsystem eine wichtige Rolle zu spielen. In einer Studie, welche einen Vergleich verschiedener Immunzellpopulationen in Sarkoiden und gesundem Hautgewebe untersucht hat, konnten u.a. vermehrt regulatorische T Zellen (FoxP3⁺) und verschiedene Zytokine im Tumor-Gewebe nachgewiesen werden. In weiteren Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass durch den Einfluss von BPV die Erbsubstanz in den Fibroblasten verändert wird, wodurch sich Zell-Stoffwechsel sowie Zell-Alterungsprozesse (Zellseneszenz) beachtlich verändern.

7.3. Atopische Dermatitis beim Hund

Hunderassen wie zum Beispiel der West Highland White Terrier und die Französische Bulldogge leiden häufig unter Juckreiz, der durch eine allergische Reaktion, bekannt als Atopische Dermatitis, verursacht wird. Die Ergebnisse einer Studie an der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich erlauben heute, die Atopische Dermatitis beim Hund besser zu diagnostizieren. Untersuchungen an der Vetsuisse-Fakultät Universität Bern konnten zudem zeigen, dass Aspekte der Pathogenese dieser Krankheit beim Hund vergleichbar sind mit der Atopischen Derma-

titis oder dem Atopischem Ekzem (Neurodermitis) beim Menschen.

Die Atopische Dermatitis ist eine multifaktorielle Erkrankung, wobei der genetische Hintergrund, das Immunsystem, Aeroallergene und andere Umweltfaktoren eine zentrale Rolle spielen. Hunde leben in der direkten Umgebung der Menschen und haben deshalb vergleichbare Lebensbedingungen. An der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich wurde nun in Zusammenarbeit mit der Dermatologischen Klinik des Universitätsspitals Zürich eine prospektive Studie zur Untersuchung der Entwicklung von Atopischer Dermatitis beim Hund gestartet. Das Ziel ist, den Einfluss der Umgebung auf das Immunsystem und die Entwicklung der Krankheit zu eruieren. In Vorbereitung zu dieser Studie konnte festgestellt werden, dass Hunde mit Atopischer Dermatitis in Vergleich zu gesunden Hunden Veränderungen in FoxP3⁺ regulierenden T-Zellen aufweisen. In einer anderen früheren Studie konnten Umweltfaktoren identifiziert werden, welche bei der Entwicklung von Atopischer Dermatitis eine mögliche Rolle spielen.

7.4. Pemphigus vulgaris beim Hund und Menschen

Die Molekulare Dermatologie, die hauptsächlich von Zellbiologen betrieben wird, untersucht seit

vielen Jahren die Haut- und Haarfollikelstammzellen, die epidermale Differenzierung und den Verlust von Zell-Zell Adhäsion in *Pemphigus vulgaris* mittels vergleichenden Studien in der Zellkultur, in der Maus und an Biopsien von Hund und Mensch. Die etablierten *in vitro* und *in vivo* Modelle sowie die Labor-techniken und Kenntnisse, die daraus gewonnen wurden, sind für die weiterführende Erforschung anderer Genodermatosen beim Hund essentiell und werden bereits erfolgreich in verschiedenen Zusammenarbeiten des *DermFocus* angewandt.

8. Zusammenfassung

Die über 10-jährige Erfahrung der Veterinärdermatologie als Mitglied des *DermFocus* zeigt, dass interdisziplinäre Zusammenarbeiten zwischen Klinikern, Dermatopathologen, Genetikern, klinischen Immunologen, Grundlagenforschern und Humandermatologen es möglich macht, die klinische Veterinärdermatologische Forschung auf allen Ebenen erfolgsversprechender und effizienter vorwärts zu treiben und somit die Translationale Medizin inklusive der Entwicklung neuer Therapien gezielt zu fördern. ■

Einzelgängern auf der Spur – Auf der Suche nach molekularen Ursachen seltener genetisch bedingter Erkrankungen

Cord Drögemüller*

Zusammenfassung

Die Molekulargenetik spielt eine zunehmende Rolle in der Tierzuchtwissenschaft, einer Disziplin, die traditionell sowohl in der Agronomie als auch in der Veterinärmedizin beheimatet ist. Die Struktur moderner Nutztierpopulationen offenbart immer wieder Ausbrüche vererbter Krankheiten, sogenannter Erbfehler. Wenn zum Beispiel bedeutende Zuchttiere als unbekannte Träger einer häufig monogen rezessiv vererbten Mutation mit hoher Frequenz eingesetzt werden, kann es wenige Generationen später zu einem massiven Auftreten eines Erbfehlers kommen. Nach einem Ausbruch hat es in der Vergangenheit mehrere Jahre gebraucht, bis traditionelle Selektionsstrategien das Auftreten eines Erbfehlers begrenzt haben. Seit 25 Jahren werden DNA-Tests zur raschen und nachhaltigen Selektion gegen Erbfehler entwickelt. Lange war deren Verfügbarkeit bei landwirtschaftlichen Nutztieren beschränkt, was insbesondere aus Sicht des Tierschutzes unbefriedigend war. Die Methoden der molekularen Analyse von Erbfehlern

haben sich in dieser Zeit parallel zum jeweiligen Stand der Genomanalyse entwickelt. Somit haben sich der Aufwand und die Zeitdauer vom Erkennen eines Erbfehlerproblems bis zur Entwicklung eines Gentests insbesondere in den letzten 5 Jahren erheblich reduziert. Mehrere Beispiele zeigen, dass bereits 3 bis 10 erkrankte Tiere genügen, um die Lokalisation der verantwortlichen Mutation im Genom zu erreichen. Die seit gut 3 Jahren bestehende Möglichkeit der Sequenzierung des gesamten Genoms einzelner Tiere mit Hilfe von hochparallelen Sequenzierungsmethoden hat sich dabei als sehr effizient und geeignet erwiesen. Diese neuen Methoden erlauben zudem erstmals auch sporadisch und nur vereinzelt auftretende angeborene Erkrankungen bei einzelnen Tieren aufzuklären. Die Identifikation der für diese seltenen Erkrankungen verantwortlichen, in der Regel dominant wirkenden Spontanmutationen ermöglicht somit eine genetisch basierte klinische Diagnostik. Es bleibt abzuwarten, ob die absehbar sinkenden Kosten für die Entschlüsselung einzelner Genome ei-

*Prof. Dr. med. vet., Institut für Genetik, Vetsuisse-Fakultät Bern, <http://www.genetics.unibe.ch>.