

# Nasljeđivanje kožnih bolesti konja

---

**Gaura, Ema**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Agriculture / Sveučilište u Zagrebu, Agronomski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:204:834058>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-11**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository Faculty of Agriculture University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
AGRONOMSKI FAKULTET

# **NASLJEĐIVANJE KOŽNIH BOLESTI KONJA**

DIPLOMSKI RAD

Ema Gaura

Zagreb, rujan, 2023.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
AGRONOMSKI FAKULTET**

Diplomski studij:

Genetika i oplemenjivanje životinja

# **NASLJEĐIVANJE KOŽNIH BOLESTI KONJA**

DIPLOMSKI RAD

Ema Gaura

Mentor:

Prof.dr.sc. Vlatka Čubrić Čurik

Zagreb, rujan, 2023.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
AGRONOMSKI FAKULTET**

**IZJAVA STUDENTA  
O AKADEMSKOJ ČESTITOSTI**

Ja, **Emma Gura**, JMBAG 0178110664, rođen/a 07.10.1997. u Zagrebu, izjavljujem da sam samostalno izradila/izradio diplomski rad pod naslovom:

**NASLJEĐIVANJE KOŽNIH BOLESTI KONJA**

Svojim potpisom jamčim:

- da sam jedina autorica/jedini autor ovoga diplomskog rada;
- da su svi korišteni izvori literature, kako objavljeni tako i neobjavljeni, adekvatno citirani ili parafrazirani, te popisani u literaturi na kraju rada;
- da ovaj diplomski rad ne sadrži dijelove radova predanih na Agronomskom fakultetu ili drugim ustanovama visokog obrazovanja radi završetka sveučilišnog ili stručnog studija;
- da je elektronička verzija ovoga diplomskog rada identična tiskanoj koju je odobrio mentor;
- da sam upoznata/upoznat s odredbama Etičkog kodeksa Sveučilišta u Zagrebu (Čl. 19).

U Zagrebu, dana \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
*Potpis studenta / studentice*

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
AGRONOMSKI FAKULTET

**IZVJEŠĆE**

O OCJENI I OBRANI DIPLOMSKOG RADA

Diplomski rad studenta/ice **Ema Gura**, JMBAG 0178110664, naslova

**NASLJEĐIVANJE KOŽNIH BOLESTI KONJA**

obranjen je i ocijenjen ocjenom \_\_\_\_\_, dana \_\_\_\_\_.

Povjerenstvo:

potpisi:

- |    |                                 |        |       |
|----|---------------------------------|--------|-------|
| 1. | Prof.dr.sc. Vlatka Čubrić Čurik | mentor | _____ |
| 2. | Prof.dr.sc. Ino Čurik           | član   | _____ |
| 3. | Doc.dr.sc. Vladimir Brajković   | član   | _____ |

## Zahvala

Veliko hvala mojoj mentorici prof.dr.sc. Vlatka Čubrić Čurik na razumijevanju, pomoći i strpljenju tijekom studiranja diplomskog studija i posebno tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

Također se želim zahvaliti svim profesorima na Agronomskom fakultetu u Zagrebu koji su nesebično dijelili sva svoja znanja sa studentima tijekom predavanja i vannastavnih aktivnosti, te pomogli nam da steknemo naziv akademskih građana i prije svega zavolimo agronomiju u cijelosti.

Također, zahvaljujem svojoj obitelji koja mi je bila podrška i oslonac tijekom cijelog školovanja, posebno tijekom studentskih dana, te prijateljima koji su mi dodatno uljepšali ovo životno razdoblje i studiranje učinili lakšim i veselijim.

## Sadržaj

|      |  |    |
|------|--|----|
| 1.   | Uvod.....  | 1  |
| 1.1. | Cilj rada .....  | 1  |
| 2.   | Građa kože .....   | 2  |
| 3.   | Utjecaj genetike na kožne bolesti .....                  | 4  |
| 4.   | Genomska studija asocijacije (GWAS).....                 | 6  |
| 5.   | Preosjetljivost na ubod insekata.....                    | 7  |
| 5.1. | Opis bolesti .....                                       | 8  |
| 5.2. | Prevalencija .....                                       | 9  |
| 5.3. | Dijagnoza i liječenje .....                              | 9  |
| 5.4. | Pojava IBH kod ždrjebadi.....                            | 12 |
| 5.5. | Nove metode liječenja.....                               | 13 |
| 5.6. | Usporedba atopijskog dermatitisa kod ljudi i konja ..... | 14 |
| 6.   | Melanom .....  | 15 |
| 6.1. | Pojava melanoma kod ljudi .....                          | 17 |
| 7.   | Vitiligo .....   | 18 |
| 8.   | Ehlers-Danlosov sindrom (EDS) .....                      | 21 |
| 8.1. | Nasljedna dermalna astenija konja (HERDA) .....          | 21 |
| 8.2. | Sindrom toplokrvnog krhkog ždrijebeta (WWFS) .....       | 22 |
| 9.   | Kronični progresivni limfedem (CPL).....                 | 23 |
| 10.  | Buloza spojne epidermolize (JEB).....                    | 25 |
| 11.  | Inkontinencija pigmenta (IP) .....                       | 27 |

|     |                       |    |
|-----|-----------------------|----|
| 12. | Hipotrihoza .....     | 28 |
| 13. | Zaključak .....       | 30 |
| 14. | Popis literature..... | 31 |
|     | Životopis .....       | 36 |





## **Sažetak**

Diplomskog rada studenta/ice **Ema Gaura**, naslova

### **NASLJEĐIVANJE KOŽNIH BOLESTI KONJA**

Koža je najveći organ na tijelu koji ima zaštitnu, osjetnu i regulatornu funkciju. Lošom brigom i pod utjecajem raznih čimbenika koža može biti podložna raznim bolestima. Iako genetika regulira razvoj organa, na fenotip jedinki imaju utjecaj i vanjski čimbenici koji mogu biti ključni za pojavu bolesti. Stoga je za provođenje uspješne terapije potrebno postavljanje ispravne dijagnoze i pronalazak uzročnika. Važno je pokušati smanjiti mogućnost prijenosa genetskih uzročnika kožnih bolesti na daljnje potomke. Takve metode mogu se primijeniti jedino ukoliko nam je poznata genetska pozadina jedinke. Zdrave, skladne, izdržljive i otporne životinje koje će dati iste takve potomke cilj su svake proizvodnje, tako i kod konja. Važno je da konji nisu oboljeli nekom od kožnih bolesti jer to ujedno znači i da im je narušeno opće zdravstveno stanje organizma. Kod konja se pokazuje značajan interes za vanjštinu, osobito kod onih koji se koriste u svrhe razonode i sporta. Sve više se ulaže u otkrivanje, dijagnosticiranje i provođenje uspješnih terapija kod konja.

**Ključne riječi:** genetika, konji, koža, kožne bolesti, nasljeđivanje

## Summary

Of the master's thesis – student **Ema Gaura**, entitled

### INHERITANCE OF HORSE SKIN DISEASES

The skin is the largest organ on the body that has a protective, sensory, and regulatory function. With poor care and under the influence of various factors, the skin can be susceptible to various diseases. Although genetics regulate the development of organs, the phenotype of individuals is also influenced by external factors that can be crucial for the appearance of disease. Therefore, to carry out successful therapy, it is necessary to make a right diagnosis and find the causative agent. It is important to try to reduce the possibility of transmission of genetic causes of skin diseases to further offspring. Such methods can only be applied if we know the genetic background of the individual. The goal of every production, including horses are healthy, harmonious, hardy, and resistant animals that will produce the same offspring as they are. It is important that the horses are not suffering from any of the skin diseases, because this also means that their general health condition is impaired. There is a significant interest in horse exterior, especially those used for leisure and sport. More and more investments are being made in discovering, diagnosing, and implementing successful therapies in horse diseases.

**Keywords:** genetics, horses, skin, skin diseases, inheritance

## 1. Uvod

Postoje razne teorije o pripitomljavanju konja, o tome kako je i kada je pripitomljen. Konji su odavna ljudima bili zanimljivi zbog svoje anatomske i fiziološke građe, te zbog svoje široke upotrebe. Konjsko meso korišteno je za prehranu ljudi kao bogat izvor vitamina i minerala, kako u prošlosti, tako i danas. Korišteni su kao radne životinje, no osim toga ljudi su ih uzgajali radi vlastite rasonode i održavanja raznih manifestacija i sportskih natjecanja. Tijekom povijesti smanjivala se uloga konja kao radnih životinja, a povećavao se broj uzgojenih grla radi sporta. Tako se sve više obraćala pažnja na vanjski izgled i konstituciju same životinje, te na odabir grla što poželjnijeg genotipa. Tako je i koža, odnosno zdrava koža i dlaka konja jedan od presudnih detalja u odabiru sparivanja koje će podariti vrhunske, a zdrave potomke.

Kako navode Egawa i Kabashima (2011.) koža najveći organ na tijelu kako ljudi, tako i konja. Djeluje kao primarna barijera između tijela i okoline, pokazuje zapanjujuće raznolik skup fenotipova i fizioloških funkcija u rasponu od boje kože i dlake do imunološke funkcije. Njezine ključne funkcije su sprječavanje prodiranja spojeva iz okoliša u epidermalni i dermalni sloj, što dovodi do imunološkog odgovora i sprječavanje gubitka vode iz organizma. Koža funkcionira kao imunološka barijera i često je prvi organ s kojim se povezuju štetni alergeni.

Koža, kako je već spomenuto je prvi mehanizam obrane prilikom dodira sa okolinom. U svijetu je poznato jako puno različitih vrsta insekata koji su ujedno i prijenosnici različitih bolesti. Korištenjem različitih insekticida brojnost nekih vrsta je u opadanju, dok druge postaju sve otpornije i mnogobrojnije. Tako neki od insekata, poput mušice roda *Culicoides* spp. stvaraju sve veći problem uzgajivačima, a naročito konjima. Iako živimo u dobu razvijene tehnologije i znanosti još uvijek je teško pronaći odgovarajuće rješenje na probleme kožnih oboljenja koje uzrokuje ova mušica, što će biti opširnije opisano kasnije u ovom radu.

Također, koža kao prvi obrambeni mehanizam može uspješno djelovati i obavljati svoju ulogu jedino ako je zdrava, dakle fiziološki ispravno građena, odnosno ukoliko nema morfoloških ili fizioloških defekata. Poznate su razne kožne bolesti konja, koje mogu biti nasljedne i nenasljedne. Neke od njih su melanom, vitiligo i druge koje jasno utječu na kvalitetu i način života jedinki koje su pogođene.

### 1.1. Cilj rada

Cilj ovog diplomskog rada je korištenjem dostupne literature dati detaljan pregled dosadašnjih istraživanja na temu kožnih bolesti konja i načinima nasljeđivanja istih. Opisati dosadašnje spoznaje o nasljeđivanju vitiliga, melanoma i preosjetljivosti na ubode insekata kod konja, te drugih kožnih bolesti.

## 2. Građa kože

Koža je vanjski mekani pokrov kralježaka. Kod sisavaca koža je najveći organ pokrovnog sustava koji se sastoji od mnogostrukih slojeva ektodermalnog tkiva te štiti podležće mišiće, kosti, ligamente i unutarnje organe. Svi sisavci imaju dlaku na svojoj koži, pa i morski sisavci koji su naizgled bezdlaki. Koža dolazi u dodir s okolišem i prva je crta obrane od vanjskih faktora. Koža ima zaštitnu, osjetnu i regulatornu funkciju. Boja kože ovisi o stanju krvnih žilica, o boji krvi i količini pigmenta. Koža prima raznovrsne podražaje, koji izazivaju najmanje četiri vrste osjeta: osjete dodira, topline i hladnoće, te boli. Receptori za te osjete su različiti nervni završeci, kojih u koži ima nekoliko milijuna, vrlo neravnomjerno raspoređenih (Archive.org. - *Oily skin care*, 2021.).

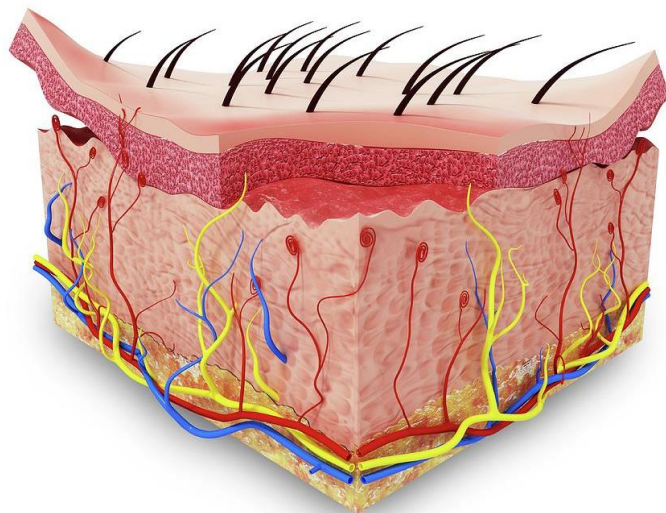
Koža se uglavnom sastoji od 2 sloja. Građena je od vanjskog sloja epiderme i unutarnjeg sloja derme, kako prikazuje slika 1. (Prikaz građe kože). Kod konja epiderma se sastoji od 5 do 7 staničnih slojeva, isključujući rožnati sloj u dlakavom tijelu kože. Melanociti su stanice koje se nalaze između bazalnih stanica epiderme, koje također mogu biti prisutne i u dermalnom sloju kod jako pigmentirane kože. Dermis se sastoji većinom od vezivnog tkiva i njegova uloga je održavati čvrstoću i elastičnost kože. Sastoji se od međusobno povezane mreže elastina i kolagenih vlakna, proizvedenih od fibroblasta. Rijetko je naseljen stanicama; međutim, fibroblasti, dermalni dendrociti i mastociti su prisutni svuda s različitim gustoćom. Dermis je također građen od mnogih drugih struktura, kao što su krvne i limfne žile, folikuli dlake, mišići, živci i lojne i znojne žlijezde (Talukdar i sur. 1972.).

Prema Matejuk (2017.) imunološka sposobnost epiderme uglavnom je posredovana keratinocitima koji luče imunoregulacijske spojeve i predstavljaju antigen Langerhansove stanice. No, ključnu ulogu u imunom odgovoru kože igraju dendritičke stanice, mastociti i podskupine T-stanica u sloju dermisa.

Debljina kože kod konja varira po cijelom tijelu (npr. najdeblja je na čelu, dorzalnom dijelu vrata, dorzalnom dijelu prsnog koša, stražnjici i dnu repa). Prosječna debljina epiderme grive i repa je 91 mm naspram 53 mm za epidermu opće kože tijela. Rast dlake u normalnim okolnostima, regulirana je ciklusom, a ne kontinuiranim rastom. Folikuli dlake su strukture koje sadrže korijen dlake i sastoje se od 5 glavnih komponenti: dermalne papile dlake, matriksa dlake, unutarnje ovojnice korijena, vanjski omotač korijena, i sama dlaka. Rast dlake se nastavlja sve dok ne postigne svoju unaprijed određenu duljinu koja je genetski regulirana. Dlake konjske grive vrlo su slične dlakama na ljudskom tjemenu jer rastu duže u duljinu od dlaka na tijelu konja. Periodično linjanje dlaka na tijelu omogućuje prilagođavanje sezonskim promjenama. Na linjanje pretežno utječe fotoperiod i on utječe na dlake na tijelu, dok su dlake na grivi, repu i dlake na metakarpalnim zglobovima izuzete takvih promjena (Lindgren i sur., 2020).

Kako i kod drugih sisavaca, koža je kod konja njegov najveći organ koji pokriva cijelo tijelo, stoga je koža prva linija obrane od većine mikroorganizama i parazita iz okoline. Kod pojave kožnih bolesti narušeno je opće stanje organizma, jer imunološka barijera koju koža predstavlja je probijena. Postoje razni uzročnici koji mogu izazvati kožne bolesti, kao što su bakterije, virusi, gljivice i paraziti, također alergije ( na ugrize insekata, lijekove, hranu, okolišne čimbenike) ili reakcije na sunce, na fizičko ili kemijsko djelovanje određenih tvari, genetski čimbenici ili promjene tumorskog porijekla. Većina kožnih bolesti kod konja se pojavljuje tijekom cijele godine, ako se neke pojavljuju u određenom dijelu godine poput preosjetljivosti na ubod insekata koju uzrokuje ugriz mušice grizlice i crne muhe koja se pojavljuje u toplijem dijelu godine.

Mnoge kože bolesti na izgled djeluju isto ili vrlo slično, no njihovi uzročnici mogu biti vrlo različiti. Neki od simptoma koji se najčešće pojavljuju su: gubitak dlake, crvenilo i osjetljiva koža, svrbež, kraste, perutanje i ljuškanje kože, zadebljanja ili oticanje. Postavljanje ispravne dijagnoze uvjetuje uspješnost terapije koja se provodi u svrhu liječenja. Kako bi se postavila ispravna dijagnoza ponekad je potrebno napraviti specijalne dijagnostičke preglede i metode. Terapija se može provoditi lokalno, oralno ili intravenozno ovisno o tipu bolesti i zahvaćenosti kože.



**Slika 1. Prikaz građe kože**

Izvor: <https://sciencephotogallery.com/featured/31-human-skin-anatomy-pixologicstudioscience-photo-library.html>

### 3. Utjecaj genetike na kožne bolesti

Od početka pripitomljavanja, konji su odabrani kao životinje za pripitomljavanje zbog brzine, snage, hoda i osobina izdržljivosti. Razvoj specifičnih pasmina konja rezultirao je odabirom atletskih fenotipova koji omogućuju korištenje konja za jahanje, utrke i rekreaciju, s jasnim razlikama u morfologiji i ponašanju. Proces formiranja pasmine također je obogatio različite pasmine konja za mutacije bolesti, a ponekad su te mutacije specifične za pasminu (Lindgren i sur., 2020).

Pojava mutacija koje imaju umjeren do velik učinak na srednjim ili visokim frekvencijama možda je posljedica promjene selekcijskog pritiska uzrokovanog pripitomljavanjem. Studije o povezanosti genoma (GWA) sugeriraju da je varijabilnost složenih osobina poligena tj. uzrokovana djelovanjem velikog broja gena. Veći broj gena koji imaju mali učinak, za razliku od gena koji imaju umjeren do velik učinak (objašnjavaju 5-10 % fenotipskih varijacija) i koji se puno rjeđe pojavljuju (Curik i sur., 2013).

Budući da genetika regulira razvoj organa, a fenotipovi odraslih jedinki se definiraju tijekom razvoja, na koji ponekad veliki utjecaj imaju i vanjski čimbenici. Proces stvaranja anatomskih struktura određen je strogo kontroliranim slijedom signalnih događaja. Istraživanja o ekspresiji gena, doprinosu novih gena i utjecaju okoliša važna su za razumijevanje fenotipske raznolikosti kao što je bolest (Lindgren i sur., 2020). U tablici 1. prikazan je sažetak o načinima nasljeđivanja i dostupnih genetskih testova za kožne bolesti konja.

Mutacije bolesti mogu se nalaziti unutar kodirajućeg dijela gena ili u jedinici koja regulira gen koji je povezan s bolešću. Regulacija aktivnosti gena može poremetiti proizvodnju proteina, stanične procese i rezultirati bolestima. Stoga je važno povezati varijacije u ekspresiji određenih gena s razvojem svake genetske kožne bolesti. Kontinuirani fokus je na razvoju i primjeni strategija koje se temelje na genomu za rano otkrivanje, dijagnozu i liječenje bolesti kože konja. Selekcija rezistentnih rasa učinkovita je i isplativa strategija za upravljanje razinama ozbiljnosti bolesti (Lindgren i sur., 2020).

**Tablica 1. Sažetak načina nasljeđivanja i dostupnih genetskih testova za kožne bolesti konja.**

| <b>Bolest</b>                                | <b>Pasma</b>  | <b>Način nasljeđivanja</b> | <b>Dostupnost DNA testiranja</b> |
|--|---|----------------------------|----------------------------------|
| Preosjetljivost na ubod insekata (IBH)       | više pasmina  | Kompleksno                 | Ne                               |
| Melanom i vitiligo                           | više pasmina konja sa sivom dlakom                              | Kompleksno                 | Ne                               |
| Nasljedna regionalna dermalna astenija konja | quarter konji i srodne pasmine                                  | Recesivno                  | Da                               |
| Sindrom toplokrvnog krhkog ždrijebeta        | toplokrvni konji i srodne pasmine                               | Recesivno                  | Da                               |
| Kronični progresivni limfedem                | tegleći konji   | Kompleksno                 | Ne                               |
| Buloza spojne epidermolize                   | tegleći konji i američki sedlokrvnjaci                          | Recesivno                  | Da                               |
| Inkontinencija pigmenta                      | quarter konji   | x-vezano dominantno        | Da                               |
| Hipotrihoza                                  | sjevernoamerički kovrčavi konji, missouri fox trotter, peršeron | kompleksno                 | Da                               |

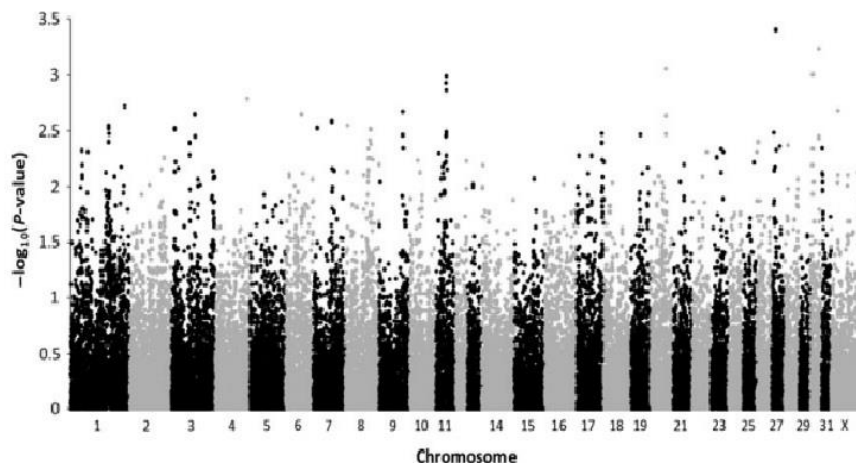
Izvor: (Lindgren i sur., 2020).



#### 4. Genomska studija asocijacije (GWAS)

Genomska studija asocijacije (Genome wide association studies: GWAS), odnosno studija povezanosti genoma je metoda koja se koristi za identifikaciju regija koje su nositelji nekog kvantitativnog svojstva. Ovom metodom proučavaju se genetski markeri, najčešće SNP-ovi radi identifikacije genomskih regija koje značajno utječu na određena kvantitativna svojstva. Za provedbu ove metode potrebna je jako velika količina uzorka kako bi imali što veći broj kombinacija. Linkage disequilibrium omogućava proučavanje regija koje značajno utječu na kvantitativno svojstvo; u GWAS se ne unose SNP-ovi već se unose regije koje su pod linkage disequilibriumom.

Rezultati analize prikazuju se dijagramom kako što je i prikazano na slici 2. koja prikazuje dijagram povezanosti genoma preosjetljivosti na ugriz insekata kod kobila nizozemskih šetlandskih ponija. Linkage disequilibrium je vrlo važan prilikom identifikacije gena koji utječu na kompleksna ili kvantitativna svojstva, odnosno kada identificiramo regije kromosoma pod selekcijom. U populacijama konja, zbog male efektivne veličine populacije linkage disequilibrium je velik što otežava identifikaciju gena u regiji u kojoj je identificirana statistička povezanost s istraživanim svojstvom.



**Slika 2. Dijagram povezanosti genoma preosjetljivosti na ugriz insekata kod kobila nizozemskih šetlandskih ponija.**

Izvor: Schurink i sur.,2012.

## 5. Preosjetljivost na ubod insekata

Preosjetljivost na ugriz insekata (Insect Bite Hypersensitivity; IBH; također poznat kao "slatki svrbež") je kronični alergijski dermatitis koji se često pojavljuje kod konja. Veterinarski priručnik iz dinastije Tang u Kini sadrži prvi poznati zapis o bolesti (Li i Ji, 1959.). Od tada su objavljeni brojni zapisi koji ukazuju da se bolest pojavljuje neovisno o pasmini konja i na većini kontinenata.

Prema Hellbergu i sur. (2009.) oboljeli konji uglavnom reagiraju na proteinske antigene prisutne u slini mušice grizlice, *Culicoides ssp*, a povremeno i crne muhe, *Simulium ssp*. Povezanost s grizućim mušicama vrste *Culicoides* uspostavljena je 1950-ih. Zbog ove ovisnosti o kukcima, bolest se pojavljuje sezonski, a prevalencija varira između zemljopisnih lokacija.

Kako navode Schaffartzik i sur. (2012.) preosjetljivost na ubod insekata (IBH) najčešća je alergijska kožna bolest konja u cijelom svijetu. Akutni stadij bolesti uključuje reakciju preosjetljivosti tipa I posredovanu imunoglobulinom E (IgE), ali je tijekom kroničnih stadija vjerojatno prisutna i odgođena reakcija preosjetljivosti tipa IV bolesti. Lindgren i sur. (2020) navode kako su klinički znakovi postupni u početku i sezonski se ponavljaju jer kukci žive samo u toplom razdoblju godine od proljeća do jeseni. Klinički znakovi navedene bolesti prikazani su na slici 3.



**Slika 3. Klinički znakovi preosjetljivosti na ubod insekata (IBH).**

Izvor: [https://en.wikipedia.org/wiki/Sweet\\_itch](https://en.wikipedia.org/wiki/Sweet_itch)

## 5.1. Opis bolesti

Prema Heimannu i sur. (2011.) akutni stadij bolesti uključuje reakciju preosjetljivosti tipa I posredovanu IgE. Međutim, druge imunološke reakcije, kao što je odgođena preosjetljivost tipa IV, ne mogu se isključiti tijekom kroničnih stadija bolesti. Presjeci kože otkrivaju infiltraciju eozinofila i mastocita, kao i povećan broj stanica koje nose IgE, povećan ukupan broj T stanica i ekspresiju T pomoćnih stanica (Th2). Klinički znakovi su postupni u početku i sezonski se pojavljuju, jer kukci žive samo u toplom razdoblju godine od proljeća do jeseni. Klinički znakovi uključuju intenzivne lezije svraba, urtikariju, edem i papule. Oni su obično najistaknutiji duž središnje linije leđne strane, posebno baze repa, grive, glave, grebena i zadka.

Prema Andersonu i sur. (2012.) konje koji su oboljeli od IBH-a, a ostavljeni su bez nadzora i adekvatne brige lako se mogu prepoznati po gotovo potpunom gubitku dlake s grive i repa, a kontinuirano češanje može uzrokovati otvorene rane. Slika 4. prikazuje stanje kože zahvaćene bolesti u području grive i repa kod oboljelog konja. Sekundarni simptomi uključuju lihenizaciju, kruste i ljuštenje.



**Slika 4. Prikaz kože oboljelog konja IBH na grivi i repu**

Izvor : Lindgren i sur., 2020.

## 5.2. Prevalencija

Sve pasmine konja mogu razviti IBH i prevalencija je izračunata kao širok raspon, između 3% i 60% u različitim studijama (Björnsdóttir i sur. 2006.). Islandski konj je posebno pogođen ovom bolešću jer na Islandu ne postoje mušice i konji postaju senzibilni prilikom izvoza u inozemstvo. Prevalencija je veća za islandske konje koji se izvoze izvan Islanda, što je dokazano u nekoliko studija i pokazuje da je izloženost mušicama ključna za razvoj IBH. Nasljednost kod raznih pasmina kreće se od 0,16 do 0,30. Nasljednost je procijenjena na 0,16 kod frizijskih konja, 0,24 kod nizozemskih šetlandskih ponija i 0,27 kod islandskih konja. Potomci kobila s IBH pokazali su veći rizik od razvoja bolesti. Prevalencija se kretala u rasponu od 0% do 30% u različitim skupinama polu-braće po ocu, što jasno pokazuje razliku na individualnoj razini u heritabilnosti bolesti. (Eriksson i sur, 2008.).

U Švedskoj je islandski konj jedna od pasmina koje su najčešće pogođene IBH. U ovoj pasmini, prevalencija među konjima rođenim u Švedskoj iznosi oko 8%, dok je čak 26-35% za konje rođene na Islandu i uvezene u Švedsku (Björnsdóttir i sur. 2006.). Nije poznato da *Culicoides ssp* postoji na Islandu, a razlika u prevalenciji bolesti može biti posljedica toga što domaći konji nisu bili izloženi ugrizima u ranom životu (Marti i sur., 2008.). Ovaj zaključak potkrepljuje činjenica da uvezeni konji često imaju teži oblik IBH od svojih pripadnika vrste rođenih u Švedskoj (Brostrom i sur., 1987.).

## 5.3. Dijagnoza i liječenje

Trenutno ne postoje validni testovi za uspješnu dijagnozu IBH. Stoga je dijagnoza klinička i uključuje isključivanje drugih bolesti svrbeža koje uzrokuju paraziti, zajedno s tipičnim kliničkim prikazom sezonskog ponavljajućeg svrbeža u grivi i repu. Intradermalni kožni testovi ili serološki testovi za antigen-specifični IgE korišteni su za identifikaciju alergena uključenih u alergijsku reakciju kako bi se dijagnosticirala IBH. (Lindgren i sur., 2020).

Tijekom 1990-ih serološkim je putem utvrđeno da su određeni kompleksi histokompatibilnosti (MHC), odnosno specifičnosti konjskog leukocitnog antigena (ELA), povezani s osjetljivošću na IBH. Kasnije je genotipizacijom DNA, koja je poslužila kao zamjena za serologiju ELA, pokazala da je regija ELA klase II kod konja povezana s osjetljivošću na IBH. Otkrivena je povezanost između genetskih markera u regiji ELA klase II i osjetljivosti na IBH kod islandskih konja. Međutim, identificirana je osjetljivost na IBH u 4 gena povezana s alergijom: CD14 receptor (CD14), receptor interleukina 23 (IL23R), timusni stromalni limfopoetin (TSLP) i transformirajući faktor rasta beta 3 (TGFB3). (Lindgren i sur., 2020).

Nekoliko studija imalo je za cilj skeniranje cijelog genoma konja kako bi se identificirali geni osjetljivosti. U tablici 2. prikazane su neke od genomskih regija koje su identificirane u studijama povezanosti genoma sa IBH. U tu svrhu najčešće su korištene asocijacijske studije na cijelom genomu (GWAS) koje koriste veliki broj polimorfizama pojedinačnih nukleotida (SNP) kod oboljelih i kontrolnih životinja. Prvi GWAS kod konja oboljelih IBH izveden je na šetlandskim poni kobilama koje žive u Nizozemskoj. Otkrivene su značajne povezanosti s IBH na 12 kromosoma, uključujući ECA20, gdje se nalazi ELA. Nakon toga, nekoliko GWAS analiza za IBH izvedeno je unutar islandskih konja, exmoorskih ponija, frizijskih konja i belgijskih toplokrvnih konja. Jedan od ovih GWAS-a izveden je korištenjem obje varijante broja kopija (jedna vrsta strukturnih varijacija) i SNP-ova u analizi, i obje vrste genetskih markera uspjele su identificirati jasnu povezanost između ELA regije i osjetljivosti na IBH kod frizijskih konja. (Lindgren i sur., 2020).

Regija ELA klase II smještena je na konjskom kromosomu 20q i sadrži tri DQA lokusa, dva DQB lokusa i tri DRB lokusa. U genomu konja prisutna je samo jedna kopija lokusa DRA; međutim, za razliku od mnogih drugih vrsta, ovaj gen je polimorfan kod domaćeg konja, s najmanje četiri različita identificirana alela. U ovoj studiji, prvoj koja je koristila genotipizaciju DNA kao zamjenu za serologiju ELA, pokazujemo da je regija ELA klase II kod konja povezana s osjetljivošću na IBH. (Anderson i sur., 2012.)

Nedavno, u pokušaju da se poboljša moć identifikacije temeljnih genetskih varijanti za IBH, izvršena je objektivna dijagnoza konja sa i bez IBH koristeći razine IgE protiv nekoliko rekombinantnih *Culicoides* spp. alergena. Istraživanje je provedeno na šetlandskim ponijima, islandskim konjima i belgijskim toplokrvnim konjima. Otkriveno je nekoliko kromosomskih regija koje su potvrdile prethodno povezane regije s IBH, ali su također identificirane nove regije. Korištenje razine IgE specifične za alergen kao kvantitativnog fenotipa imalo je dodatnu vrijednost jer je dobiven veći broj asocijacija u usporedbi s binarnim dizajnom slučaj-kontrola. (Lindgren i sur., 2020).

Korištenjem genomske selekcije značajno povezanih markera ili svih markera mogla bi se smanjiti prevalencija ove bolesti u populaciji konja. Korištenje ove metode bilo bi vrlo značajno u uzgoju jer se može primijeniti u mladoj dobi konja, prije sparivanja sa drugim jedinkama, isto tako zato što pojava IBH kod pojedinih konja uvelike ovisi o izloženosti *Culicoides* spp. (Lindgren i sur., 2020).

**Tablica 2. Sažetak genomskih regija identificiranih u studijama povezanosti genoma s IBH.**

| <b>Metoda</b>                            | <b>Pasma</b>           | <b>GWAS<br/>Windows<br/>Hits</b> | <b>Overlapping<br/>Windows<br/>Hits</b> | <b>ELA</b> | <b>Referenca</b>       |
|--|------------------------|----------------------------------|---|------------|------------------------|
| Case-control GWAS (70K)                  | islandski konj         | 20                               | 9                                       | Da         | Schurink i sur., 2012. |
| Case-control GWAS (50K)                  | islandski konj         | 29                               | 6                                       | Ne         | Shrestha i sur., 2015  |
| Case-control GWAS (50K & 70K)            | islandski konj         | 30                               | 12                                      | Ne         | Shrestha i sur., 2019  |
| GWAS IgE levels (70K)                    | islandski konj         | 35                               | 8                                       | Da         | François i sur., 2019  |
| Case-control GWAS (70K)                  | šetlandski poni        | 20                               | 8                                       | Da         | Schurink i sur., 2012  |
| Case-control GWAS (50K)                  | šetlandski poni        | 18                               | 5                                       | Ne         | Schurink i sur., 2013  |
| GWAS IgE levels (70K)                    | šetlandski poni        | 35                               | 5                                       | Da         | François i sur., 2019  |
| Case-control GWAS (670K)                 | exmoorski poni         | 24                               | 4                                       | Da         | Velie i sur., 2016     |
| Chi-square test (TaqMan assay)           | exmoorski poni         | 2                                | 2                                       | Ne         | Shrestha i sur., 2019  |
| Case-control SNP- & CNVbased GWAS (670K) | frizijski konj         | 23                               | 6                                       | Da         | Schurink i sur. 2018   |
| GWAS IgE levels (670K)                   | belgijski toplokrvnjak | 35                               | 5                                       | Ne         | François i sur. 2019   |

Izvor: Lindgren i sur., 2020

#### 5.4. Pojava IBH kod ždrjebadi

Postoji razlika u imunološkom odgovoru između ždrjebadi i odraslih konja koji pridonose razlikama u prevalenciji IBH s obzirom na to da li su prvi put bili izloženi ugrizima *Culicoides spp.* u odrasloj dobi (tj. konja uvezenih s Islanda, gdje nema spomenutih mušica, u Europu) u usporedbi s ždrebadima koja je rođena u okruženju u kojem su prisutni IBH alergeni. (Marti i sur., 2008.)

Prijenos IgG se događa kod svih kralježnjaka, za razliku od IgE koji se ne prenosi kod svih vrsta sisavaca. Wagner i sur. (2006) pokazali su da kod konja postoji prijenos IgE od majke na ždrijebe preko kolostruma. Tako su IgE protutijela koja su otkrivena kod ždrebadima u prva tri do četiri mjeseca života majčinog podrijetla, te razine istih nisu u korelaciji sa onima kasnije u životu. Nadalje, postoje dokazi da se IgE veže na mastocite neposredno nakon rođenja. IgE pozitivni crijevni mastociti nalaze se u lamina propria kod novorođenčadi, ali nestaju nakon nekoliko tjedana i ponovno se pojavljuju kasnije tijekom života. Često se mogu naći u limfnim čvorovima. IgE tada postaje neprimjetan kroz određeno vremensko razdoblje sve dok ne počne endogena proizvodnja kod ždrijeteta u dobi od 6-12 mjeseci. Razine rane proizvodnje endogenog IgE u dobi od šest mjeseci koreliraju s razinama kasnije u životu najmanje do treće godine života.

Zasada još uvijek nije utvrđeno kako majčin IgE prisutan u mladoj dobi može utjecati i modulirati imunološki odgovor ždrijeteta i njegov razvoj. Jasno je da relativno kasni početak endogene proizvodnje IgE i nedostatak korelacije između majčinih i endogenih razina također mogu imati utjecaj u pojavi bolesti i alergijskih reakcija, no zašto se kod konja obično javljaju alergijske bolesti posredovane IgE nije promatrano prije puberteta. (Marti i sur., 2008.)

Breathnach i sur (2006.) opisuju daljnju karakterizaciju imunološkog razvoja citokina kod ždrebadima tijekom vremena: IL-13 može u početku biti povišen u novorođenih ždrjebadi, a zatim opada tijekom vremena. Nadalje, smanjena proizvodnja INF- $\gamma$ , IL-4, IL-5 i IL-10 karakterizira novorođenu ždrebad u usporedbi s odraslim konjima. Prema tome, trenutno nema dokaza koji podržavaju pristranost Th2 kod ždrebadima, a uloga ovih profila citokina i fluktuacija u nastanku alergije je nejasna. Međutim, nizak IFN- $\gamma$  na razini mRNA i proteina može predisponirati ždrebad za unutar stanične patogene poput *Rhodococcus equi* i *rotavirusa*.

Cunningham i Dunkel (2008.) predstavili su nove potencijalne terapijske ciljeve kod alergijskih bolesti konja, kao što su inhibicija citokina i kemokina ili inhibicija transkripcijskih čimbenika što bi trebalo rezultirati smanjenom sintezom višestrukih upalnih proteina.

## 5.5. Nove metode liječenja

Budući da se IBH često pojavljuje kao posljedica reakcija posredovanih IgE i specifični alergeni koji uzrokuju IBH su u procesu identifikacije, postoji vrlo dobra šansa za provedbu uspješne alergene specifične imuno terapije (SIT) za navedenu bolest u budućnosti. Općenito je poznato da je uspjeh specifične imuno terapije za IBH trenutno ograničen, vjerojatno zbog upotrebe *Culicoides* ekstrakta cijelog tijela umjesto čistih proteina koje luče žlijezde slinovnice. Kod ljudi učinkovita imuno terapija dovodi do promjene omjera Th1/Th2/Treg i indukcije regulatornih T stanica. Visoka antigenost dovodi do Th1 odgovora, što rezultira kontra regularnom indukcijom IL-10 i Tregs (Larche i sur., 2006.) . Međutim, imunološke promjene koje dovode do uspješne specifične imuno terapije kod ljudi, potrebno je dugo vremena za utvrđivanje, što uvelike uvjetuje pacijentovu usklađenost i kao posljedicu toga, broj pacijenata koji biraju SIT kao terapijsku opciju za alergiju (Cramer, 2007.).

Provedene su različite pilot studije s ciljem poboljšanja terapijskog djelovanja imuno terapije na alergiju kod konja. S obzirom da još uvijek nisu identificirani specifični antigeni za IBH, istraživanja koja su provedena usmjerena su na pomicanje ravnoteže imunološkog odgovora s Th2 na Th1 fenotip koristeći humani serum albumin (HSA) kao model alergena. DNA cijepjenje konja s HSA rezultiralo je vrlo slabom imunološkim reakcijom koje nije poništilo IgE odgovor nakon pojačanja s HSA proteinom u aluminijskom hidroksidu. Cilj sljedeće pilot studije je bio poboljšati ekspresiju HSA iz vektora s Kozak sekvencom i intronom A citomegalo virusa (CMV). Umetanje CMV introna A smanjilo je ekspresiju HSA iz vektora pcDNA, dok je umetanje Kozakove sekvence uzvodno od gena povećao je in vitro ekspresiju u stanicama COS7 i primarnim stanicama konja koje potječu iz kože, pluća, duodenuma i bubrega. Korištenje pomoćnih sredstava koja induciraju Th1 pomak je još jedna mogućnost za poboljšanje specifične imuno terapije. Monofosforil-lipid (MLP) ispitan je kao pomoćno sredstvo i uspoređen s aluminijskim hidroksidom u daljnjoj pilot studiji. Konji koji su imunizirani s HSA/MLP imali su nešto veći omjer IFN- $\gamma$ /IL-4 od konja koji su imunizirani s HSA/aluminij hidroksidom. Međutim, obje su skupine odgovorile sa sličnim profilima podklase IgG. HSA-specifični IgE odgovor bio je pojačan na visoke razine u HSA/MLP konja, ali je bio prolazniji nego u HSA/aluminij hidroksid konja koji su pokazali jak i postojan IgE odgovor. Zaključeno je da za razliku od laboratorijskih miševa, MLP vjerojatno ne inducira dovoljno jak Th1 imunološki odgovor da inducira Tregs i inhibira Th2 odgovor kod konja. Ako se specifični alergeni koriste kao proteini za SIT, njihova bi se imunogenost mogla poboljšati spajanjem na modularne molekule koje translociraju antigen. Alternativno, može se koristiti DNA cijepjenje. Međutim, iako cijepjenje DNA izaziva Th1 odgovor kod konja, čini se da je prilično neučinkovito. To bi se moglo poboljšati fizičkim ciljanjem na limfne čvorove, testiranjem različitih CpG motiva kao pomoćnih sredstava i dodatkom citokina. Druga opcija bi mogla biti korištenje virusnih vektora. Imunološki odgovor kod virusnih infekcija općenito je posredovan Th1 i stoga može inducirati Tregs. Nekoliko skupina radilo je s ljudskim i životinjskim herpes virusima kao modelom za potencijalne vektore za isporuku gena. Pokazalo se da je imunološki



odgovor na EHV-2 jak Th1 pristran. EHV-2 vektor bi stoga mogao biti konstruiran kao vektor za cijepljenje protiv IBH. Pristup cijepljenju korištenjem EHV-1 kao vektora cjepiva nedavno je opisan kod konja (Rosas i sur., 2007.). Alternativno, može se koristiti komercijalni nepostojani vektor kanarinskih boginja. Ovaj vektor se trenutno koristi za cijepljenje protiv raznih virusnih bolesti konja s dobrim rezultatima. (Poulet i sur., 2007; Siger i sur., 2006.).

Također jedna od mogućnosti je da bi se za islandske konje mogla provoditi preventivna imunizacija relevantnim IBH alergenima prije izvoza u područja zaražena *Culicoides spp.* te bi mogla biti mogućnost smanjenja visoke incidencije IBH kod ovih konja. (Marti i sur., 2008.)

## **5.6. Usporedba atopijskog dermatitisa kod ljudi i konja**

Na koži IBH lezije koje se pojavljuju karakterizirane su pojavom edema, pojavom povećanog broja stanica koje nose IgE, mastocitima i povećanom ekspresijom Th2 citokina. Kronične lezije karakterizirane su sa hiperkeratozom i infiltratima T stanica. Kronične lezije karakteriziraju hiperkeratoza i infiltrati T stanica. Trenutno nema dokaza povećane ekspresije Th1 citokina (IFN- $\gamma$ ) u kroničnim IBH lezijama kao što je poznato kod atopijskog ekcema kod ljudi. (Marti i sur., 2008.)

Za razliku od atopijskog ekcema kod ljudi, klinički normalna koža konja zahvaćena IBH nije karakterizirana povećanim razinama IL-1 $\beta$  mRNA. Intradermalna injekcija ekstrakta *Culicoides nubeculosus* stimulira lokalnu transkripciju IL-1 $\beta$  kod svih konja neovisno o statusu bolesti, ali opseg regulacije od bazalnih razina doseže statistički značaj samo kod konja zahvaćenih IBH tijekom aktivnih faza bolesti. Kod ljudi i miševa, IL-1 RA snižava regulaciju antigen specifičnih IL-4 i IgE odgovora uz istodobno povećanje proizvodnje IFN- $\gamma$  *in vitro* i *in vivo*. Za sada nema naznaka da kožni IL-1RA ima modulacijski učinak na IBH konja. (Marti i sur., 2008.)

Kod ljudi, humani leukocitni antigen (HLA) klase II igra ulogu u patogenezi nekoliko alergijskih fenotipova, na primjer, alergije na pelud, kikiriki i kravlje mlijeko, kao i netoleranciju na gluten. Određene HLA varijante također su povezane s povećanim rizikom od humanog atopijskog dermatitisa, bolesti koja djelomično podsjeća na IBH konja. (Anderson i sur., 2012.)

## 6. Melanom

Melanom je oblik tumora koji se razvija iz melanocita, stanica koje se nalaze u koži, a glavna uloga im je proizvodnja pigmenta melanin. Melanociti se nalaze u različitim dijelovima tijela, uključujući kožu, sluznice i unutarnje organe. Količina i vrsta melanina kojeg luče stanice melanociti određuje boju kože, očiju i kose kod jedinke. Osim što utječe na boju, melanin pruža zaštitu od štetnih učinaka ultraljubičastih zraka Sunca, odnosno pomaže u zaštiti stanica od oštećenja uzrokovanog sunčevim zrakama.

Melanom se često pojavljuje kod sivih konja, u tri histopatološki definirana klinička obrasca. U prvoj kliničkoj slici koja opisuje većinu slučajeva, melanom se razvija sporo u dugom vremenskom razdoblju bez spoznaja o regionalnim ili udaljenim metastazama. Drugi slučaj opisuje razvoj melanoma kao posljedicu maligne transformacije benignog melanoma. Treći, najrjeđi slučaj opisuje nastanak melanoma tako da je maligni od samog početka. Iako većina melanoma u sivih konja ima benigne značajke u trenutku dijagnoze, gotovo 66% slučajeva kasnije postaje maligno. Maligni melanomi su ozbiljniji i mogu metastazirati, širiti se na druge dijelove tijela. Melanom se kod sivih konja najčešće javlja ispod repa, u perianalnoj regiji kao što je i prikazano na slici 5. varijacija stupnja melanoma u četiri siva lipicanska konja, te oko usana i kapaka. Melanomi kod konja obično pogađaju starije životinje, iako se mogu pojaviti u bilo kojoj dobi. Učestalost pojave melanoma kod konja starijih od 15 godina je 80% (Curik i sur.,2013). Melanom spada među najčešćim kožnim bolestima kod sivih konja i mogu doseći prevalenciju između 10% i 80%, ovisno o dobi ili pasmini konja. (Valentine 1995; Johnson 1998; Sanchez-Guerrero i sur. 2019; Teixeira i sur. 2013.).

Genetska varijacija nekoliko složenih osobina kod sivih konja je znatno pod utjecajem barem jednog gena umjerenog do velikog učinka. Sivi konji se rađaju sa svojom osnovnom bojom (npr. crna, lovor, kesten), koja potom sijedi rano u životu zbog gubitka melanocita, procesa sličnog sijedim dlakama kod ljudi, koji se obično javlja mnogo kasnije u životu. Način nasljeđivanja sijedog fenotipa je autosomno dominantan. Sivi konj će biti ili GG ili Gg, ne sivi konji nose genotip gg. (Curik i sur.,2013).

Proces sijedenja je s godinama uzrokovano duplikacijom od 4,6 kb u intronu 6 STX17, koji kodira sintaksin 17. Osim razine sive, utvrđeno je da mutacija Grey snažno utječe na melanom, vitiligo i stupanj pjegavosti, kao i na kapacitirani učinak mutacije gubitka funkcije na agouti (ASIP) lokusu na stupanj melanoma Duplicirana regija sadrži pojačivač specifičan za melanocite koji postaje mnogo jači kada se dupliciraju. Pregled tkiva melanoma otkrio je varijaciju broja kopija introna od 4,6 kb u STX17, s razlikom između krvi i DNA tumora. Najveći broj kopija zabilježen je u tumorima koji su klasificirani kao agresivni. Sivi konji jedine su životinje s progresivnim sijedenjem dlake, melanomom, depigmentacijom kože nalik vitiligo i dlakom pjegavosti, što ih čini izvrsnim modelom za proučavanje nasljeđivanje

osobina sa složenom genetskom pozadinom. Studije boje dlake kod konja dovele su do definicije diskretnih fenotipova (npr. lovor, crna, smeđa, siva) kontroliranih s nekoliko gena koji pokazuju epistatičku interakciju. (Curik i sur.,2013).

Nasljednu komponentu melanoma u sivih konja prvi su proučavali Rieder i sur.,2000. godine. Korištenjem segregacijske analize nisu uspjeli utvrditi da li je li način nasljeđivanja bio monogeni, poligeni ili mješoviti, zbog relativno malog broja ispitanih konja (n = 71). Ipak, modeli koji uključuju poligeniku komponentu znatno su bolje uklopili podatke nego negenetski model. U novijoj studiji koja je uključivala 296 sivih lipicanskih konja, Seltenhammer i sur., 2003. odredili su da je procijenjena heritabilnost od 0,36 za stupanj melanoma. (Curik i sur.,2013).

Malignost melanoma kod jednobojnih konja je teža nego kod sivih konja, iako se kod sivih konja mogu pojaviti metastaze u limfnim čvorovima, jetri, slezeni, skeletnim mišićima, plućima i okolnim ili unutar krvnih žila. Godine 2008. kao uzrok sivog fenotipa identificirana je duplikacija od 4,6 kb u genu STX17 (sintaksin 17) (Pielberg i sur., 2008.). Stoga je predloženo da ovo umnožavanje bude uključeno u promicanje proliferacije melanocita povećanjem ekspresije gena STX17 i/ili NR4A3 (nuklearni receptor podfamilija 4, skupina A, član 3). Regija sadrži regulatorne elemente s učincima specifičnim za melanocite (transkripcijski faktori povezani s mikroftalmijom), a veći broj kopija duplikacije STX17 prisutan je u agresivnim tumorima sivih konja. Međutim, mehaničke značajke umnožavanja ostaju nepoznate. Štoviše, protein RACK1 (receptor za aktiviranu C kinazu 1) stoji kao kandidat za molekularni biljeg za veterinarsku dijagnozu malignih melanocitnih tumora u konja. Dijagnoza se postavlja aspiracijom tankom iglom ili biopsijom nodula. (Campagne i sur., 2012.).

Poznato je da predispozicija za melanom ima složene obrasce nasljeđivanja s uključenim poligenim i pleiotrofnim učincima. Curik i suradnici (2013.) pokazali su da na ove bolesti utječe nekoliko gena umjerenih do velikih učinaka, kao i veliki broj gena s malim aditivnim učincima. Međutim, studija je ograničena na istraživanje obrazaca nasljeđivanja i stoga uzročne mutacije još nisu utvrđene. (Lindgren i sur., 2020).

Dostupnost cijelih genomskih sekvenci unutar nastalog "genomskog doba" pružila je priliku za razvoj sljedeće generacije SNP niza visoke gustoće. Brojne studije genoma provedene su u velikim uzorcima na mnogim različitim osobinama; međutim, niti jedna studija nije izvijestila o novim uvidima temeljne molekularne procese bolesti melanoma kod konja. Međutim, nedavna studija na konju lipiancu identificirala je uobičajenu dugo preklapajuću homozigotnu regiju na ECA14:34.05–35.18 Mb (EquCab2.0), koja sadrži nekoliko gena uključenih u metastaze melanoma i stopu preživljavanja pacijenata s melanomom kod ljudi (npr. SPRY4 [sprouty RTK signalni antagonist 4] i HSP90AB1 [protein toplinskog šoka 90 alfa član obitelji B klase 1]). Općenito, ovaj pristup je omogućio

identifikaciju potencijalnih novih genomskih regija koje bi mogle igrati ulogu u melanomu konja. Potrebne su daljnje studije koje uključuju veće skupine i pažljivu kliničku klasifikaciju slučajeva kako bi se bolje razumjeli složeni genetski i molekularni mehanizmi koji dovode do kožnih bolesti. (Lindgren i sur., 2020) (slika 5.).



**Slika 5. Varijacija stupnja melanoma u četiri siva lipicanska konja.**

Izvor: Curik i sur.,2013.

### **6.1. Pojava melanoma kod ljudi**

Melanom kod ljudi nastaje na isti način kao i kod konja, iz stanica melanocita. Glavni uzrok nastanka melanoma kod ljudi je prekomjerno izlaganje Sunčevim ultraljubičastim zračenjima. Osobe koje na tijelu imaju povećan broj madeža ili oni koji u obiteljskoj anamnezi imaju melanom, imaju veći rizik ukoliko se nekontrolirano izlažu Sunčevim zrakama bez adekvatne zaštite. Melanom se obično pojavljuje kao pigmentirana mrlja ili madež na koži. Svaka takva ili slična promjena na koži, znak je za posjetu dermatovenerologu. Liječenje melanoma ovisi o stanju i stupnju bolesti. Prevencija je ključan faktor u zaštiti od melanoma, uključuje izbjegavanje prekomjernog izlaganja sunčevim zrakama, nošenje zaštitne odjeće i korištenje zaštitnih krema sa SPF faktorom, te redovne samo preglede kože i po potrebi posjete dermato-venerologu.

## 7. Vitiligo

Vitiligo je bolest koja dovodi do depigmentacije kože zbog razaranja melanocita i kao posljedica toga dolazi do toga da dlačice na zahvaćenom području kože pobijele. Melanociti su stanice smještene između bazalnih stanica epiderme kože, u kojima se nalazi pigment melanin i feomelanin o kojima ovisi boja kože, kose i očiju kod jedinki. Hormon koji je odgovoran za proizvodnju pigmenta u koži naziva se melanocit stimulacijski hormon. Taj hormon luči se su srednjem režnju žlijezde hipofize.

Vitiligo se pojavljuje se kao male, žarišne i često dobro ograničene bijele mrlje u dlaki ili na mukokutanim spojevima kao što je prikazano na slici 6. pojava vitiliga u predjelu oka. Arabian fading syndrome je oblik vitiliga koji se razvija kod mladih arapskih pasmina u dobi od jedne do dvije godine. Sve boje u pasmini mogu imati vitiligo, ali je češći kod konja sa sijedom dlakom. Karakteriziraju ga okrugle pjege bez pigmenta koje se spajaju u mrlje, oko kapaka, usana i njuške te povremeno oko genitalija. Nema vidljive upale kože, a konj nema drugih simptoma osim gubitka pigmenta. Depigmentacija može rasti i slabiti u intenzitetu, ali je obično trajna. Dijagnoza se postavlja kliničkom slikom i biopsijom za histopatologiju. Obično se ne provodi liječenje konja koji boluju od vitiliga, osim u slučajevima ako stanje ne uzrokuje nelagodu ili druge probleme za životinju. U takvim slučajevima, veterinar može preporučiti lokalno liječenje ili druge mogućnosti liječenja. (Lindgren i sur., 2020).

Boja dlake kod konja varira ovisno o pasmini i ovisno o individualnim jedinkama unutar pasmine. Boje dlake kod konja mogu biti vrlo raznolike, poput smeđe, crne, sive, bijele, žute i mnoge druge nijanse i kombinacije navedenih boja. Boja dlake konja nije samo estetski faktor, već može služiti u prepoznavanju pasmina i identifikaciji jedinke. Neke jedinke mogu imati uzorke i oznake na tijelu karakteristične za određenu pasminu. Pojava vitiliga može imati značajan utjecaj na estetiku jedinke. Svaka jedinka ima jedinstvenu pojavu ovog stanja. Mrlje se mogu pojaviti na različitim dijelovima tijela u potpuno različitim oblicima i veličinama.



**Slika 6. Vitiligo kod konja u predjelu oka**

Izvor: [Vitiligo in horses: What we know so far - Horsetalk.co.nz](https://horsetalk.co.nz/vitiligo-in-horses-what-we-know-so-far/)

Seltenhammer i sur., 2003. su pronašli vitiligo kod 50 % starije populacije sivih konja lipicanaca. Kod ljudi vitiligo je kronični poremećaj karakteriziran oštro ograničenim, progresivnim i nejednakim gubitkom pigmentacije na pojedinim kožnim regijama koje su rezultat odumiranja ili disfunkcije stanica koje su odgovorne za pigmentaciju kože i dlake. Iako je patogeneza ljudskog vitiliga nepoznata, smatra se kompleksnom nasljednom bolešću unatoč tome što postoji nekoliko teorija koje bi ga objasnile. Vjeruje se da na razvoj vitiliga imaju utjecaj genetski, autoimuni i okolišni čimbenici. Isto tako patogeneza konjskog vitiliga je uglavnom nepoznata. Poput melanoma, vitiligo se češće javlja kod sivih konja nego kod onih jednobojnih, što ukazuje da ima nasljednu komponentu koja može biti povezana sa procesom sijedenja. Iako nisu provedene mnoge studije, one ukazuju da bi melanom i vitiligo mogli biti genetski povezani (Curik i sur.,2013) (slika 7.).

Nedavna istraživanja španjolskih čistokrvnih konja i dobivenih pasmina kao što su old kladrubers ili lipicaneri pokazuju da postoji genetska veza između melanoma i vitiliga. Iako varira između pasmina, heritabilitet vitiliga ( $h^2$  od 0,20 do 0,63) veća je od melanoma ( $h^2$  od 0,07 do 0,37). (Sanchez-Guerremo i sur. 2019; Curik i sur. 2013; Hofmanova i sur. 2015) .

Liu i sur.,2010. godine naveli su da nekoliko gena igra važnu ulogu u boji ljudskih očiju. Boja kože i dlake evolucijski su važne osobine jer su uključene u nekoliko aspekata preživljavanja, poput skrivanja od grabežljivaca i termoregulacije. Varijacija boje dlake kod domaćih životinja uvjetovana je umjetnom selekcijom, zaključili su Fang i sur., 2009. Povećanje učestalosti mutiranog alela G, do 89 % snažno je povezano s ljudskim uvažavanjem sive boje kod konja. Visoka incidencija melanoma i vitiliga kod sivih konja najvjerojatnije je rezultat negativnih pleiotropnih učinaka mutacija koje pridonose sivom fenotipu, posebno kod mutacije Grey. (Curik i sur.,2013).



**Slika 7. Prikaz glave konja zahvaćene vitiligom**

Izvor : <https://www.pinterest.com/pin/101331060400204023/>

## **8. Ehlers-Danlosov sindrom (EDS)**

Ehlers-Danlosov sindrom (EDS) obuhvaća skupinu genetski heterogenih poremećaja vezivnog tkiva povezanih s genetskim defektima koji utječu na kolagen ili druge proteine ekstracelularnog matriksa. (Rashmir-Raven i Spier, 2015.). Kod konja, podtipovi EDS-a uključuju različite nasljedne poremećaje vezivnog tkiva koji se klinički karakteriziraju krhkošću kože i hiperekstenzibilnošću (Oliveira-Filho i sur., 2017). Do danas su opisana 2 podtipa EDS-a na temelju uzročnih genetskih mutacija, to su nasljedna regionalna dermalna astenija konja (HERDA) i sindrom toplokrvnog krhkog ždrijeba (WFFS) (Lindgren i sur., 2020).

### **8.1. Nasljedna dermalna astenija konja (HERDA)**

Nasljedna regionalna dermalna astenija konja (Hereditary Equine Regional Dermal Asthenia; HERDA), također poznata kao hyperelastosis cutis je podtip EDS poremećaja klasificiran kao degenerativna kožna bolest s autosomno recesivnim načinom nasljeđivanja. Najčešće se pojavljuje kod američkog quarter konja (American Quarter Horse) (Tryon i sur., 2007.).

Defekt se događa u kolagenim vlaknima u koži i dovodi do razdvajanja epiderme i dermisa. Simptomi se najčešće počinju pojavljivati kada se konji počinju sedlati u dobi od oko 2 godine. Sedlo stvara pritisak na kožu i može dovesti do stvaranja rana s produljenim vremenom zacjeljivanja od kojih kasnije mogu ostati dugotrajni ožiljci kao što je prikazano na slici 8. Kod oboljelih konja koža je hiperelastična i labava (White i sur., 2004.). Prevalencija ove bolesti je oko 3,5% u općoj populaciji quarter konja. Puno češće se pojavljuje kod konja koji se koriste u natjecanjima gdje je cilj konja okupiti goveda u stado (do 28 %) i kod konja za razonodu koji se sedlaju (Rashmir-Raven, 2013.).





**Slika 8. Prikaz dorzalnog dijela tijela konja oboljelog HERD-om.**

Izvor: [Hereditary equine regional dermal asthenia \(HERDA\) in Quarter Horses: A review of clinical signs, genetics and research - Rashmir-Raven - 2015 - Equine Veterinary Education - Wiley Online Library](#)

Kod oboljelih konja kojima je dijagnosticirana HERDA korišten je sken cijelog genoma kako bi se mogla identificirati homozigotna besmislena mutacija u eksonu 1 gena PPIB (peptidilprolil izomeraze B) (c.115G > A) (Tryon i sur.,2013.). Gen djeluje kao pratilac uključen u pravilno savijanje kolagena, a mutacija utječe na savijanje i izlučivanje kolagena smanjenjem hidrosilizina i glukozil-galaktozilhidrosilizina u zahvaćenim fibroblastima konja. Međutim, nemaju svi konji koji pokazuju EDS fenotip mutaciju u genu PPIB, što ukazuje na genetsku heterogenost EDS poremećaja (Steelman i sur., 2014.).

## **8.2. Sindrom toplokrvnog krhkog ždrijebeta (WWFS)**

Sindrom toplokrvnog krhkog ždrijebeta (Warmblood Fragile Foal Syndrome Type; WWFS) je jedan od podtipova EDS poremećaja autosomno recesivnog nasljeđivanja.

U pravilu se pojavljuje kod toplokrvnih konja i srodnih pasmina. Okarakteriziran je kao fetalni defekt vezivnog tkiva koji uključuje teške malformacije kože tek rođene ždrebadi. U odrasloj populaciji toplokrvnih konja učestalost prijenosa WWFS-a je oko 11%. WWFS je uzrokovan mutacijom gena *PLOD1* (prokolagen-lizin, 2-okso-glutarat 5-dioksigenaza 1) (c.2032G > A), koji kodira enzim važan za biosintezu kolagena (Mouthoux i sur.,2015.).

Dostupna su dva različita genetska testa za dijagnozu podtipova HERD-e i WWFS EDS-a. No, uočen je novi slučaj Ehlers-Danlos sindroma kod Mangalarga-Camplina kobile koji je bio negativan na mutacije *PPIB* i *PLOD1*, što ukazuje da bi drugi gen uključen u biosintezu kolagena mogao biti odgovoran za druge podtipove EDS (Oliveira-Filho i sur., 2017.).

## 9. Kronični progresivni limfedem (CPL)

Kronični progresivni limfedem (Cronic progressive lymphedem; CPL) je deformitet kože koji se najčešće pojavljuje kod konja kao što su Clydesdales, Shire i belgijski vučni konj (slika 9). Pojavljuje se već u ranoj dobi i dovodi do progresivnog oticanja nogu i razvoja teških kroničnih promjena kao što su hiperkeratoza i dermalna fibroza s debelim kožnim naborima i čvorićima. Sekundarne infekcije pridonose kroničnim promjenama, a stanje izaziva jaku nelagodu konju i često dovodi do eutanazije. Smatra se da postoji genetska predispozicija koja utječe na metabolizam elastina i poremećenu funkciju limfnog sustava u ekstremitetima. Dijagnoza se postavlja kliničkom slikom i isključivanjem primarnih uzroka kožnih promjena kao što je *Chorioptes* (Affolter VK, 2013.).

Prevalencija ove bolesti je oko 96% kod nekih belgijskih i njemačkih pasmina konja. Koeficijenti heritabilnosti za pojavu kliničkih lezija CPL-a kod belgijskih vučnih konja procijenjeni su na 0,26 za konje starije od tri godine, što dovodi do pretpostavke da genetska komponenta ima ulogu u ovoj bolesti (De Keyser i sur., 2014.). Međutim, nijedan od potencijalnih gena za koje je poznato da utječu na Limfedem-distihijazni sindrom i Darier-Whiteovu bolest (Keratosi folikularis) kod ljudi (npr. *FOXC2* [Forkhead box C2] i *ATP2A2* [ATPaza sarkoplazmatski/endoplazmatski retikulum Ca<sup>2+</sup> transponiran 2]) ne utječu na pojavu CPL-a kod konja (Young i sur., 2007.).



**Slika 9. Prikaz konja oboljelog kroničnim progresivnim limfedemom**

Izvor: [Chronic Progressive Lymphedema | There's a First Time for Everything \(wordpress.com\)](https://www.wordpress.com)

Skeniranje cijelog genoma koje je obavljeno na nekoliko vučnih pasmina konja zahvaćenih CPL-om identificiralo je značajne kvantitativne lokuse osobina na ECA 1, 10 i 17 (Mittmann i sur.,2010.). Studija je predložila nekoliko potencijalnih kandidat gena uključenih u regulaciju upalnih autoimunih odgovora (npr. UBE3A [ubikvitin protein ligaza E3A], CD109 [molekula CD109] i MTMR6 [protein 6 povezan s miotubularinom]), što će zahtijevati daljnju analizu kako bi se potvrdilo da li je neki od ovih gena uistinu povezan s kliničkim znakovima koji ukazuju na CPL (Dalley, 2016.).

GWAS analiza kod frizijskih konja nije ponudila nikakve značajne rezultate za CPL (Dalley, 2016.). Međutim, nedavni nalazi kod belgijskog vučnog konja identificirali su nekoliko regija koje premašuju nominalni značaj s kandidat genima opisanim u prethodnim studijama o CPL-u (npr. FOXC2, UBE3A ili CD109). CPL se smatra upalnom autoimunom bolesti , što potvrđuju studije u kojima je dokazana uključenost reakcije imunološkog odgovora, no potrebno je provesti još istraživanja kako bi se identificirao genetski uzrok koji leži u CPL-u i uključenost imunološkog sustava (Francois i sur., 2018.).

## 10. Buloza spojne epidermolize (JEB)

Buloza spojne epidermolize (Junctional epidermolysis bullosa; JEB) je kožna bolest genetskog podrijetla koja zahvaća novorođenčad. Pojavljuje se kod belgijskih, talijanskih francuskih vučnih konja i američkih sedlastih konja (American Saddlebreds). Ima autosomno recesivni način nasljeđivanja. Slika 10. prikazuje ždrijebe oboljelo od buloze spojne epidermolize. Ova se bolest prvo zvala epithe liogenesis imperfecta, ali kada se pokazalo da se radi o defektu lamina propria, preimenovana je u bulozu spojne epidermolize (Lindgren i sur., 2020).



**Slika 10. Ždrijebe oboljelo bulozom spojne epidermolize**

Izvor: <https://extension.umn.edu/horse-health/junctional-epidermolysis-bullosa-jeb-horses>

Patološki znakovi JEB-a uvelike se podudaraju s onim što se može primijetiti kod ljudi koji su oboljeli od bulozne epidermolize na Herlitzovom spoju (Herlitzova junctional epidermolysis bullosa). Nastanak bolesti očituje se razvojem ulkusa i mjehurića na koži, najčešće na mjestima stvaranja pritiska uključujući skočne zglobove ili koljena i na mukokutanim spojevima kao što su usta i anus. Napredovanjem bolesti dolazi do odvajanja slojeva kože ili ljuštenja stijenke kopita. Na slici 11. prikazana su karakteristična mjesta koja zahvaća ova bolest kod konja. Kod ždrebadi mogu se pojaviti oralne abnormalnosti, kao npr. prerano nicanje zuba i gubitak cakline što uzrokuje krvarenje u ustima. Dijagnoza se može postaviti biopsijom intaktnih mjehurića (makroskopski, histološki i ultrastrukturni) ili genetskim testiranjem kod vučnih i američkih sedlastih konja. Ne postoji terapija za liječenje JEB-a, ždrebadi se eutanazira iz razloga dobrobiti životinja. Identifikacija zdravih nositelja je važna za sprječavanje širenja ove bolesti (Lindgren i sur., 2020).

Identificirane su dvije mutacije koje utječu na dermalno-epidermalni spoj kod konja: delecija u *LAMA3* (laminin podjedinica alfa 3) kod američkih sedlarskih konja i insercija (1368insC) u *LAMC2* (laminin podjedinica gama 2) kod belgijskih i drugih vučnih konja. Delecija kod američkih sedlastih konja nalazi se na 6589 paru baza i raspon ima egzona od 24 do 27 u *LAMA3*. Mutacije utječu na fibrilni protein laminin 5 koji se nalazi u bazalnoj membrani u

dermalno-epidermalnom spoju. Laminin 5 je heterotrimerni protein koji se sastoji od 3 glikoproteinske podjedinice —  $\alpha 3$ ,  $\beta 3$  i  $\delta 2$  lanaca — koje su kodirane genima LAMA3 (laminin podjedinica alfa 3), LAMB3 (laminin podjedinica beta 3) i LAMC2 (laminin podjedinica gama 2) (Graves i sur., 2009.).



**Slika 11. Prikaz ždrijebeta oboljelog bulozom spojne epidermolize**

Izvor: [Partial deletion of the LAMA3 gene is responsible for hereditary junctional epidermolysis bullosa in the American Saddlebred Horse. | Semantic Scholar](#)

## 11. Inkontinencija pigmenta (IP)

Inkontinencija pigmenta (Incontinentia pigmenti; IP) je urođeni poremećaj kože koji je karakteriziran pojavom abnormalnosti na koži, ali i drugim ektodermalnim strukturama, kao što su oči i zubi. Na temelju rodovnika koji se sastoji od 23 konja, utvrđeno je da se ova bolest se nasljeđuje putem vezanog dominantnog X kromosoma, gdje samo oboljele ženke prežive. Ljudski obiteljski IP također se segregira kao X-vezan dominantni poremećaj i obično je smrtonosan prenatalno kod muškaraca. Stanje uglavnom utječe na kožu. Stanice koje eksprimiraju mutirani X kromosom selektivno se eliminiraju oko vremena rođenja, tako da ženke s IP pokazuju izrazito iskrivljenu X-inaktivaciju. Dojenčad obično ima osip s mjehurićima koji zacjeljuje i razvija se u kožne izrasline slične bradavicama. Hiperpigmentacije koje se javljaju u ranom djetinjstvu su prstenastog oblika. Kod ljudi se mogu pojaviti abnormalnosti zuba, očiju, kose i noktiju (Towers i sur., 2013.).

Ždrebad razvija eksudativne i svrbežne lezije kože ubrzo nakon rođenja. One se razvijaju do bradavičastih lezija, a zacjeljivanje se vidi kao alopecija ili povremeno ponovno izrastanje vunene dlake. Dodatni simptomi uključuju anomaliju razvoja zuba, kopita i oka (Towers i sur., 2013.).

Kod ljudi, IP je uzrokovan mutacijom gena IKBKG (inhibitor podjedinice gama kinaze nuklearnog faktora kapa B [NFkB] kinaze). Gen se nalazi na X kromosomu (Xq28) i kodira za esencijalni modulator proteina NFkB (IKK-gama, ranije nazvan NEMO) koji se nalazi u gotovo svim stanicama tijela. Funkcija IKK-gama proteina je aktiviranje proteina NFkB unutar stanice. NFkB zatim migrira u staničnu jezgru i zauzvrat aktivira gene koji su, između ostalog, važni za razvoj fetusa i funkciju imunološkog sustava (Smahi i sur., 2000.).

IKK-gama protein je potreban da bi se organizam pravilno razvijao, kontrolirao rast i smrt stanica te štitio stanice od infekcije. To je važno, na primjer, u ranom fetalnom razvoju ektodermalnih tkiva poput kože, noktiju i kose, kao i dijelova središnjeg živčanog sustava i imunološkog sustava. Najčešća mutacija koja uzrokuje IP podrazumijeva potpuni gubitak funkcije proteina (Smahi i sur., 2000.).

Kod konja je identificirana besmislena mutacija (c.184C > T, p.Arg62\*) u IKBKG kod kobila s IP.85. To je postignuto ponovnim sekvenciranjem cijelog genoma (WGS) jedne oboljele kobile i usporedbom s WGS podacima iz 44 kontrolna konja iz 11 pasmina. Predviđa se da će rezultat biti pojava preranog stop kodona, što skraćuje približno 85% proteina. Budući da je homologna mutacija (p.Arg62\*) uočena u humanog IP pacijenta, konji s istom varijantom mogu poslužiti kao životinjski model za ljudsko stanje (Towers i sur., 2013.).

## 12. Hipotrihoza

Hipotrihoza (Hypotrichosis) je stanje u kojem jedinka ima manju količinu dlake od normalne, što dovodi do alopecije koja se može pojaviti pri rođenju ili se razviti tijekom neonatalnog razdoblja (slika 12). Alopecija može biti povezana s defektima drugih ektodermalnih struktura, kao što su zubi, kopita, oči ili znojne žlijezde. Hipotrihoza, je dakle genetska bolest koja se pretežno javlja kod kovrčavih pasmina konja, kao što su američki kovrčavi bakšir (American Bashkir Curly horses) i missouri fox kasači (Missouri Fox rosters). Kovrčave pasmine konja imaju dlaku koja se razlikuje po kovrčavosti u predjelima tijela, grive, repa i dlaka u ušima. Navedene pasmine imaju normalna razdoblja linjanja, ali kod nekih jedinki dolazi do trajnog gubitka dlake u područjima grive i repa. Dolazi do potpune alopecije zbog displazije folikula dlake. Konji kod kojih ne dolazi do potpune alopecije dolazi do loma dlake i opadanja na gornjem dijelu repa i dijelu grive (Lindgren i sur., 2020).

U istraživanju je sudjelovalo 70 sjevernoameričkih i francuskih konja s kovrčavom dlakom za koje se smatra da nose dominantnu osobinu kovrčave dlake provedena je GWAS analiza. Korištenjem WGS-a, studija je identificirala besmisleni varijantu, odnosno mutaciju (g.21891160G > A, p.R89H) u domeni zavojnice 1A gena KRT25 (keratin 25) koja je povezana s dominantnim kovrčavim fenotipom. Mutacija je potvrđena genotipizacijom dodatnih 150 kovrčavih i 203 nasumično odabranih ravnodlakih konja iz 35 različitih pasmina. Uočeno je pet neskladnih kovrčavih konja, a provedenim sekvenciranjem dvoje od tih konja ukazuje na heterogenost lokusa za dominantni kovrčav fenotip unutar sjevernoameričkih kovrčavih konja (Morgenthaler i sur., 2017.).

Hipotrihoza se ne opaža kod svih konja s kovrčavom dlakom. Stoga je cilj istraživanja bio istražiti genetsku komponentu kovrčave dlake sa i bez hipotrihoze (Thomer i sur., 2018.) Provedena GWAS analiza identificirala je značajne signale na kromosomu 11, dok su WGS podaci otkrili 2 varijante u regiji unutar KRT25 i SP6 (transkripcijski faktor Sp6) koje bi mogle objasniti sve fenotipove dlake. Kovrčava dlaka bez hipotrihoze bila je prisutna kod konja koji su nosili samo SP6 varijantu. Utvrđeno je da je varijantni alel gena KRT25 epistatičan na SP6, pri čemu su konji s varijantom KRT25, u homozigotnom ili heterozigotnom stanju, bez obzira na genotip SP6, pokazali su fenotip kovrčave dlake s nepotpunom ili potpunom hipotrihozom (Lindgren i sur., 2020).



**Slika 12. američki kovrčavi bakšir**

Izvor: <https://www.pinterest.com/pin/140385713372563644/>



### 13. Zaključak

Razumijevanje genotipa i fenotipskih osobina jedinki temeljni je biološki cilj i prvenstveno je važan za razumijevanje funkcioniranja svih živih organizama. Prilikom pojave bolesti važno je znati genetsku i fenotipsku osnovu jedinki prilikom postavljanja pravilne dijagnoze i prema tome odrediti liječenje i potrebnu terapiju.

Koža konja je najveći organ na njihovom tijelu, te ujedno i vitalni organ koji obavlja razne važne funkcije. Koža je organ koji je u doticaju sa vanjštinom i svim vanjskim utjecajima, te služi kao obrambeni mehanizam cijelog tijela. Također, osim zaštitne uloge, regulira tjelesnu temperaturu i sprječava gubitak tjelesnih tekućina. Pri visokim temperaturama konji se znoje kako bi se rashladili, a isto tako koža im pomaže da zadrže toplinu kada je hladno. Koža konja sadrži različite senzorne receptore koji im omogućavaju da osjećaju dodir, bol i druge vanjske podražaje. Koža konja, kao i kod drugih sisavaca, neprestano se obnavlja. Stare, odnosno površinske stanice kože se ljušte, dok se nove stanice stvaraju ispod.

Konji, jednako kao i drugi sisavci mogu patiti od raznih kožnih bolesti i stanja. Ta stanja mogu biti uzrokovana nizom čimbenika kao što su infekcije, alergije, traume, genetske predispozicije, čimbenici okoliša te paraziti. Bolesti kože konja su česte, a interes za dermatologiju konja je stoga sve veći. S obzirom na korištenje i uzgoj konja koji je sve veći, tako se sve više pažnje posvećuje na dobrobit životinja i njihov zdravstveni status.

Svaka genetski uzrokovana kožna bolest konja razlikuje se u svojoj prirodi i ozbiljnosti, stoga je ključno da veterinar specijaliziran za konje postavi točnu dijagnozu i savjetuje vlasnika konja o mogućem liječenju. Prepoznavanje bolesti u ranom stadiju i pravilno liječenje kožnih bolesti kod konja izuzetno su važni za očuvanje njihovog zdravlja i dobrobiti. Terapija se prilagođava specifičnosti bolesti i simptomima za one bolesti za koje postoje lijekovi. S obzirom na raznolikost i brojnost kožnih bolesti koje mogu utjecati na konje, važno je individualizirati pristup liječenju svakoj jedinki. Vrlo važan čimbenik su genetski testovi ili strategije uzgoja kako bi se izbjegla moguća pojava bolesti. Konji s genetskim kožnim bolestima zahtijevaju redovno praćenje i njegu kako bi se održala kvaliteta njihovog života i spriječile komplikacije.

Briga o konjima je izuzetno važna kako bi se osiguralo njihovo zdravlje i dobrobit. Svaki konj je jedinstven i može zahtijevati specifičnu brigu. Prilagođena hranidba svakom konju te održavanje kopita su osnova brige za konje uz provođenje redovnih veterinarskih pregleda. Konji su socijalna bića koja trebaju živjeti u čistoj i sigurnoj okolini, te im je potrebno posvetiti vrijeme za fizičku aktivnost uz vođenje brige o mentalnom zdravlju konja.

## 14. Popis literature

1. Affolter, V.K. (2013). Chronic Progressive Lymphedema in Draft Horses. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 29(3), pp.589–605.  
doi:<https://doi.org/10.1016/j.cveq.2013.08.007>.
2. Andersson, L., Swinbune, J.E., Jennifer, H. Broström, Eriksson, S., Fikse, W.F., Frey, R., Sundquist, M., Tseng, C.T., Mikko, S. and Lindgren, G. (2011). The same ELA class II risk factors confer equine insect bite hypersensitivity in two distinct populations. *Immunogenetics*, 64(3), pp.201–208.  
doi:<https://doi.org/10.1007/s00251-011-0573-1>.
3. Archive.org. (2021). *Oily skin care*. [online] Available at:  
<https://web.archive.org/web/20071212235128/http://skin-care.health-cares.net/oily-skin-care> pristupljeno: 20.03.2023.
4. Björnsdóttir, S., Sigvaldadóttir, J., Broström, H. *et al.* Summer eczema in exported Icelandic horses: influence of environmental and genetic factors. *Acta Vet Scand* 48, 3 (2006). <https://doi.org/10.1186/1751-0147-48-3>
5. Brittany Corinne Dalley (2016). *Genome-wide Association Study of Chronic Progressive Lymphedema in Friesian Horses*.
6. BROSTRÖM, H., LARSSON, Å. and TROEDSSON, M. (1987). Allergic dermatitis (sweet itch) of Icelandic horses in Sweden: An epidemiological study. *Equine Veterinary Journal*, 19(3), pp.229–236. doi:<https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1987.tb01389.x>.
7. Campagne C, Jule S, Bernex F, et al. RACK1, a clue to the diagnosis of cutaneous melanoma in horses. *BMC veterinary research* 2012;8(1):95
8. Cramer, R., 2007. Allergy vaccines: dreams and reality. *Exp. Rev. Vaccines* 6, 991–999.
9. Curik, I., Druml, T., Seltenhammer, M., Sundström, E., Pielberg, G.R., Andersson, L. and Sölkner, J. (2013). Complex Inheritance of Melanoma and Pigmentation of Coat and Skin in Grey Horses. *PLoS Genetics*, 9(2), p.e1003248.  
doi:<https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003248>.
10. De Keyser, K., Janssens, S., Peeters, L.M., Foqué, N., Gasthuys, F., Oosterlinck, M. and Buys, N. (2014). Genetic parameters for chronic progressive lymphedema in Belgian Draught Horses. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 131(6), pp.522–528.  
doi:<https://doi.org/10.1111/jbg.12087>.
11. Egawa, G. and Kabashima, K. (2011). Skin as a Peripheral Lymphoid Organ: Revisiting the Concept of Skin-Associated Lymphoid Tissues. *Journal of Investigative Dermatology*, [online] 131(11), pp.2178–2185.  
doi:<https://doi.org/10.1038/jid.2011.198>.
12. Eriksson, S., Grandinson, K., Fikse, W.F., Lindberg, L., Mikko, S., Broström, H., Frey, R., Sundquist, M. and Lindgren, G. (2008). Genetic analysis of insect bite hypersensitivity

- (summer eczema) in Icelandic horses. *animal*, 2(3), pp.360–365.  
doi:<https://doi.org/10.1017/s1751731107001413>.
13. François, L., Buys, N., Janssens, S., & Lindgren, G. (2018). *Conservation genomics of living heritage breeds*.
  14. Graves, K.T., Henney, P.J. and Ennis, R.B. (2009). Partial deletion of the LAMA3 gene is responsible for hereditary junctional epidermolysis bullosa in the American Saddlebred Horse. *Animal Genetics*, 40(1), pp.35–41.  
doi:<https://doi.org/10.1111/j.1365-2052.2008.01795.x>.
  15. Graves, K.T., Henney, P.J. and Ennis, R.B. (2009). Partial deletion of the LAMA3 gene is responsible for hereditary junctional epidermolysis bullosa in the American Saddlebred Horse. *Animal Genetics*, 40(1), pp.35–41.  
doi:<https://doi.org/10.1111/j.1365-2052.2008.01795.x>.
  16. Heimann M, Janda J, Sigurdardottir OG, Svansson V, Klukowska J, von Tscherner C, Doherr M, Brostrom H, Andersson LS, Einarsson S, Marti E, Torsteinsdottir S (2011) Skin-infiltrating T cells and cytokine expression in Icelandic horses affected with insect bite hypersensitivity: a possible role for regulatory T cells. *Vet Immunol Immunopathol* 140(1–2):63–74
  17. Hellberg W, Mellor PS, Torsteinsdottir S, Marti E (2009) Insect bite hypersensitivity in the horse: comparison of IgE-binding proteins in salivary gland extracts from *Simulium vittatum* and *Culicoides nubeculosus*. *Vet Immunol Immunopathol* 132(1):62–67
  18. HOFMANOVÁ, B., VOSTRÝ, L., MAJZLÍK, I. & VOŠTRÁ-VYDROVÁ, H. 2015. Characterization of greying, melanoma, and vitiligo quantitative inheritance in Old Kladruber horses. *Czech J. Anim. Sci.*, 60, 443–51.
  19. Horsetalk.co.nz (2019). *Vitiligo in horses: What we know so far*. [online] Horsetalk.co.nz. Available at: <https://www.horsetalk.co.nz/2019/07/20/vitiligo-horses/> pristupljeno : 20.08.2023.
  20. Johnson, P.J. (1998). Dermatologic Tumors (Excluding Sarcoids). *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 14(3), pp.625–658.  
doi:[https://doi.org/10.1016/s0749-0739\(17\)30190-6](https://doi.org/10.1016/s0749-0739(17)30190-6)
  21. Larche´, M., Akdis, C.A., Valenta, R., 2006. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Nat. Rev. Immunol.* 6, 761–771
  22. Lindgren, G. *et al.* (2020) “Genetics of skin disease in horses,” *The Veterinary clinics of North America. Equine practice*, 36(2), pp. 323–339. doi: 10.1016/j.cveq.2020.03.010.
  23. Liu F, Wollstein A, Hysi PG, Ankra – Badu GA, Spector TD, et al. (2010) Digital Quantification of Human Eye Color Highlights Genetic Association of Three New Loci. *PLoS Genet* 6: e1000934. doi:10.1371/journal.pgen.1000934
  24. Marti, E., Gerber, V., Wilson, A.D., Lavoie, J.P., Horohov, D., Cramer, R., Lunn, D.P., Antczak, D., Björnsdóttir, S., Björnsdóttir, T.S., Cunningham, F., Dérer, M., Frey, R., Hamza, E., Horin, P., Heimann, M., Kolm-Stark, G., Ólafsdóttir, G., Ramery, E. and Russell, C. (2008). Report of the 3rd Havemeyer workshop on allergic diseases of the

- Horse, Hólar, Iceland, June 2007. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 126(3-4), pp.351–361. doi:<https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2008.07.008>.
25. Matejuk, A. (2017). Skin Immunity. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 66(1), pp.45–54. doi:<https://doi.org/10.1007/s00005-017-0477-3>.
  26. Mittmann, E.H., Mömke, S. & Distl, O. Whole-genome scan identifies quantitative trait loci for chronic pastern dermatitis in German draft horses. *Mamm Genome* 21, 95–103 (2010). <https://doi.org/10.1007/s00335-009-9244-z>
  27. MJ Sánchez-Guerrero, Solé, M., Azor, P.J., Johann Sölkner and Valera, M. (2019). Genetic and environmental risk factors for vitiligo and melanoma in Pura Raza Español horses. *Equine Veterinary Journal*, 51(5), pp.606–611. doi:<https://doi.org/10.1111/evj.13067>.
  28. Monthoux C, de Brot S, Jackson M, et al. Skin malformations in a neonatal foal tested homozygous positive for Warmblood Fragile Foal Syndrome. *BMC veterinary research* 2015;11(1):12
  29. Morgenthaler C, Diribarne M, Capitan A, et al. A missense variant in the coil 1A domain of the keratin 25 gene is associated with the dominant curly hair coat trait (Crd) in horse. *Genetics Selection Evolution* 2017; 49(1):85.
  30. Oliveira-Filho, J.P., Badial, P.R., Liboreiro, R.M., Conceição, L.G., Winand, N.J. and Borges, A.S. (2017). Ehlers-Danlos Syndrome in a Mangalarga–Campolina Crossbreed Mare. *Journal of Equine Veterinary Science*, [online] 57, pp.95–99. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jevs.2017.07.010>.
  31. Pielberg, G. R., Golovko, A., Sundström, E., Curik, I., Lennartsson, J., Seltenhammer, M. H., ... & Carl-Henrik Heldin, J. S. Leif Andersson (2008). A cis-acting regulatory mutation causes premature hair graying and susceptibility to melanoma in the horse. *Nature Genetics*, 40, 1004-10009.
  32. Pinterest. (n.d.). *Pin by Shaina on Horses in 2023 | Rare horses, Unusual horse, Appaloosa horses*. [online] Available at: <https://www.pinterest.com/pin/101331060400204023> pristupljeno : 10.03.2023.
  33. Pinterest. (n.d.). *The American Bashkir Curly | Curly horse, Horses, Horse breeds*. [online] Available at: <https://www.pinterest.com/pin/140385713372563644/> pristupljeno : 25.05.2023.
  34. Poulet, H., Minke, J., Pardo, M.C., Juillard, V., Nordgren, B., Audonnet, J.C., 2007. Development and registration of recombinant veterinary vaccines. The example of the canarypox vector platform. *Vaccine* 25, 5606–5612.
  35. Rashmir-Raven, A. (2013). Heritable Equine Regional Dermal Asthenia. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 29(3), pp.689–702. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cveq.2013.09.001>.
  36. Rashmir-Raven, A.M. and Spier, S.J. (2015). Hereditary equine regional dermal asthenia (HERDA) in Quarter Horses: A review of clinical signs, genetics and research. *Equine Veterinary Education*, 27(11), pp.604–611. doi:<https://doi.org/10.1111/eve.12459>.

37. Rashmir-Raven, A.M. and Spier, S.J. (2015). Hereditary equine regional dermal asthenia (HERDA) in Quarter Horses: A review of clinical signs, genetics and research. *Equine Veterinary Education*, 27(11), pp.604–611.  
doi:<https://doi.org/10.1111/eve.12459>.
38. Reider S, Stricker CH, Joerg H, Dummer R, Stranzinger G (2000) A comparative genetic approach for the investigation of aging grey horse melanoma. *J Anim Breed Genet* 117: 73-82.
39. Rosas, C.T., Tischer, B.K., Perkins, G.A., Wagner, B., Goodman, L.B., Osterrieder, N., 2007. Live-attenuated recombinant equine herpesvirus type 1 (EHV-1) induces a neutralizing antibody response against West Nile virus (WNV). *Virus Res.* 125, 69–78.
40. Schaffartzik, A., Hamza, E., Janda, J., Cramer, R., Marti, E. and Rhyner, C. (2012). Equine insect bite hypersensitivity: What do we know? *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 147(3-4), pp.113–126.  
doi:<https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2012.03.017>.
41. Schurink, A., Ducro, B.J., Bastiaansen, J.W.M., Frankena, K. and van Arendonk, J.A.M. (2012). Genome-wide association study of insect bite hypersensitivity in Dutch Shetland pony mares. *Animal Genetics*, 44(1), pp.44–52.  
doi:<https://doi.org/10.1111/j.1365-2052.2012.02368.x>.
42. Science Photo Gallery. (n.d.). *Human Skin Anatomy by Pixologicstudio/science Photo Library*. [online] Available at: <https://sciencephotogallery.com/featured/31-human-skin-anatomy-pixologicstudioscience-photo-library.html> pristupljeno : 25.05.2023.
43. Seltenthaler MH, Simhofer H, Scherzer S, Zechner P, Curik I, et al. (2003) Equine melanoma in a population of 296 grey Lipizzan horses. *Equine VetJ* 35: 153-157
44. Siger, L., Bowen, R., Karaca, K., Murray, M., Jagannatha, S., Echols, B., Nordgren, R., Minke, J.M., 2006. Evaluation of the efficacy provided by a Recombinant Canarypox-Vectorized Equine West Nile Virus vaccine against an experimental West Nile Virus intrathecal challenge in horses. *Vet. Ther.* 7, 249–256
45. Smahi, Asmae, et al. "Genomic rearrangement in NEMO impairs NF- $\kappa$ B activation and is a cause of incontinentia pigmenti." *Nature* 405.6785 (2000): 466-473.
46. Steelman, S.M., Jackson, N.D., Conant, E., Juras, R., Cothran, E.G., Edwards, J.F. and Chowdhary, B.P. (2014). Ehlers-Danlos Syndrome in a Quarter Horse Gelding: A Case Report of PPIB-Independent Hereditary Equine Regional Dermal Asthenia. *Journal of Equine Veterinary Science*, 34(4), pp.565–568.  
doi:<https://doi.org/10.1016/j.jevs.2013.10.178>.
47. Talukdar A, Calhoun M, Stinson A. Microscopic anatomy of the skin of the horse. *Am J Vet Res* 1972; 33(12):2365-90
48. Teixeira, R.B.C., Rendahl, A.K., Anderson, S.M., Mickelson, J.R., Sigler, D., Buchanan, B.R., Coleman, R.J. and McCue, M.E. (2013). Coat Color Genotypes and Risk and Severity of Melanoma in Gray Quarter Horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(5), pp.1201–1208. doi:<https://doi.org/10.1111/jvim.12133>.

49. There's a First Time for Everything. (2010). *Chronic Progressive Lymphedema*. [online] Available at: <https://drjendvm.wordpress.com/2010/06/17/chronic-progressive-lymphedema/>. pristupljeno : 05.04.2023.
50. Thomer A, Gottschalk M, Christmann A, et al. An epistatic effect of KRT25 on SP6 is involved in curly coat in horses. *Scientific reports* 2018;8(1):6374
51. Towers, R.E., Murgiano, L., Millar, D.S., Glen, E., Topf, A., Jagannathan, V., Drögemüller, C., Goodship, J.A., Clarke, A.J. and Leeb, T. (2013). A nonsense mutation in the IKBKG gene in mares with incontinentia pigmenti. *PloS One*, [online] 8(12), p.e81625. doi:<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081625>.
52. Tryon, R.C., White, S.D. and Bannasch, D.L. (2007). Homozygosity mapping approach identifies a missense mutation in equine cyclophilin B (PPIB) associated with HERDA in the American Quarter Horse. *Genomics*, 90(1), pp.93–102. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2007.03.009>.
53. Umn.edu. (2018). *Junctional epidermolysis bullosa (JEB) in horses*. [online] Available at: <https://extension.umn.edu/horse-health/junctional-epidermolysis-bullosa-jeb-horses>. pristupljeno : 20.05.2023.
54. Valentine, B.A. (1995). Equine Melanocytic Tumors: A Retrospective Study of 53 Horses (1988 to 1991). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 9(5), pp.291–297. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1995.tb01087.x>.
55. White SD, Affolter VK, Bannasch DL, et al. Hereditary equine regional dermal asthenia (hyperelastosis cutis) in 50 horses: clinical, histological, immunohistological and ultrastructural findings. *Vetrrinary dermatology* 2004; 15(4):207-17.
56. Wikipedia. (2021). *Sweet itch*. [online] Available at: [https://en.wikipedia.org/wiki/Sweet\\_itch](https://en.wikipedia.org/wiki/Sweet_itch). pristupljeno: 18.05.2023.
57. Young, A., Bower, L., Affolter, V.K., De, V., Ferraro, G.L. and Bannasch, D.L. (2007). Evaluation of FOXC2 as a candidate gene for chronic progressive lymphedema in draft horses. *Veterinary Journal*, 174(2), pp.397–399. doi:<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2006.05.023>.

## **Životopis**

Ema Gaura rođena je 07. Listopada 1997. u Zagrebu. Pohađala je Osnovnu školu Ive Andrića u Zagrebu. Godine 2012. Upisuje Prirodoslovnu školu Vladimira Preloga u Zagrebu, smjer prirodoslovna gimnazija koju završava 2016. godine, te iste godine upisuje preddiplomski studij Animalnih znanosti na Agronomskom fakultetu u Zagrebu.

Preddiplomski studij Animalnih znanosti završava 2019. godine i stječe titulu sveučilišne prvostupnice, odnosno inženjera animalnih znanosti.

Iste godine na jesen upisuje diplomski studij Genetika i oplemenjivanje životinja na Agronomskom fakultetu u Zagrebu. Stručnu praksu uspješno obavlja u Nova Genetik Križevci d.o.o. koja se bavi distribucijom rasplodnog materijala u trajanju od tri tjedna gdje je stekla dodatno znanje iz struke. Odlično se služi engleskim jezikom u govoru i pismu. Također se vrlo dobro služi radom na računalu.