



Genetische Krankheitsresistenz

Gerald Reiner



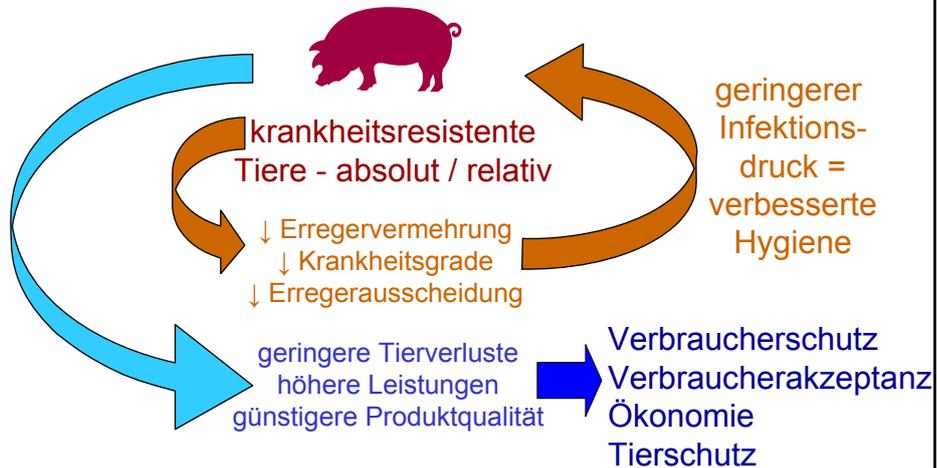
Infektionskrankheiten:

Auswirkungen auf Leistung, Qualität,
Verbraucherschutz und Tierschutz!

- Therapie
 - zu spät
 - weitere Einbußen
 - Rückstandsproblematik
- Prophylaxe
 - im Vorfeld von Krankheiten
 - Arzneimittel: verboten
 - Haltung: ökonomische Zwänge
 - Impfung: Impfstoff vorhanden?
 - Seuchenhygiene: Keulung?

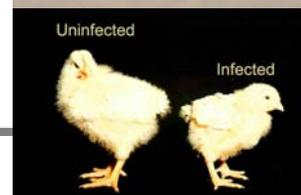


Prophylaxe erster Wahl: resistentere Schweine



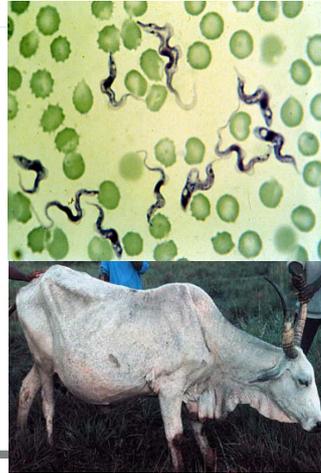
Praktische Bedeutung der Krankheitsresistenz bei Nutztieren

- Coccidien beim Huhn
- Trypanosomen beim Rind
- Zecken beim Rind
- Magen-Darm-Nematoden beim Schaf



Praktische Bedeutung der Krankheitsresistenz bei Nutztieren

- Coccidien beim Huhn
- Trypanosomen beim Rind
- Zecken beim Rind
- Magen-Darm-Nematoden beim Schaf



Praktische Bedeutung der Krankheitsresistenz bei Nutztieren

- Coccidien beim Huhn
- Trypanosomen beim Rind
- Zecken beim Rind
- Magen-Darm-Nematoden beim Schaf



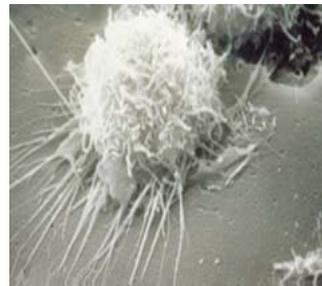
Praktische Bedeutung der Krankheitsresistenz bei Nutztieren

- Coccidien beim Huhn
- Trypanosomen beim Rind
- Zecken beim Rind
- Magen-Darm-Nematoden beim Schaf



Kommerziell genutzte Krankheitsresistenz beim Schwein

- Immunantwort
- E. coli F18-R



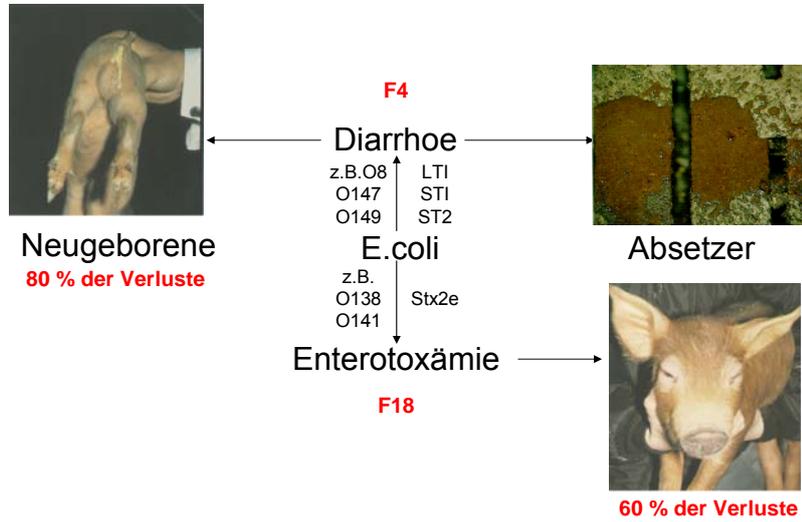
Kommerziell genutzte Krankheitsresistenz beim Schwein

- Immunantwort
- E. coli F18-R

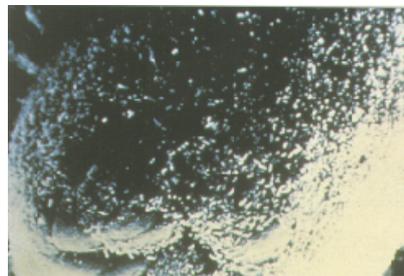


Resistenz gegen
E. coli

Escherichia coli

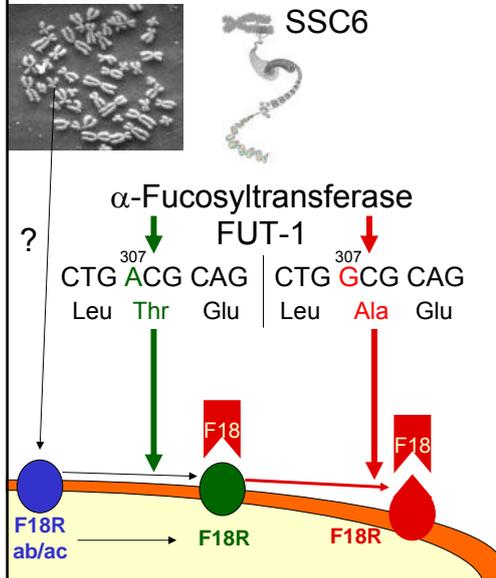


Voraussetzungen für eine Erkrankung durch E.coli



Kolonisation des Dünndarms über Fimbrien an Rezeptoren der Dünndarmschleimhaut

E. coli F18-Rezeptoren



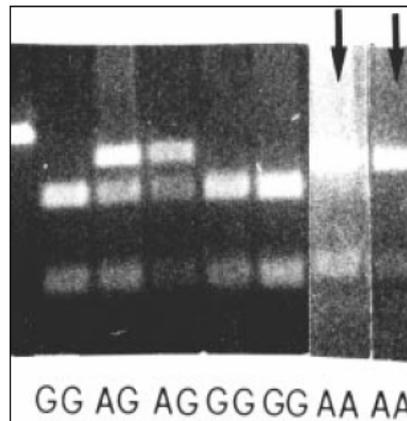
- F18-Rezeptor als Einfachgenort (Bertschinger et al., 1993)
- F18 Kopplung mit MHS-Genort auf SSC6 (Vögeli et al., 1996)
- Feinkartierung: FUT-1; Gentest patentiert (Meijerink et al., 1997)
- Heute: Praxiseinsatz Schweiz, PIC

MAS gegen Enterotoxämie

Restriktionsmuster
des α 1FUT-Gens

ACGC

GCGC CfoI



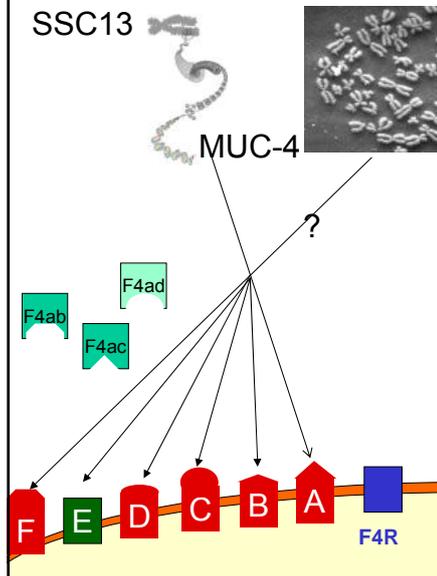
FUT1: Allelfrequenzen

Rasse	AA	AG	GG
Large White	11%	45%	44%
Schweizer Landrasse	1%	13%	86%

Praxisanwendung

- FUT1 und MHS eng gekoppelt
 - MHS-negative Schweine oft empfindlich gegen E. coli F18
 - Co-Selektion notwendig
- Integration in Zuchtprogramme
 - Schweiz
 - PIC (USA, DK, nicht in Deutschland)
 - Patente!

E. coli F4-Rezeptoren



- Resistente und empfindliche *Phänotypen* bezüglich ETEC F4 unterscheidbar (Sellwood, 1975)
- Autosomal rezessiver Erbgang (Gibbons et al., 1977)
- F4ab/ac: Kopplung mit Transferrin-Locus (Guerrin et al., 1993)
- Kartierung auf SSC13 (Edfors-Lilja et al., 1995)
- Feinkartierung: Mucin-4 als Kandidatengen, Gentest patentiert (Joergensen et al., 2003)

MUC4-Frequenzen in Dänemark



Rasse (n)	% Empfindlich	% Resistent	% Resistenzallele (1992)
Duroc (17)	12,00	88,00	94,00 (100,00)
Hampshire (9)	0,00	100,00	100,00 (100,00)
Landrace (126)	99,00	1,00	10,00 (36,00)
Yorkshire (111)	80,00	20,00	45,00 (41,00)

Dia zur Verfügung gestellt von Jorgensen, 2006

Estimated effects in Danish pigs

Breed	Geno- type	Breedin- g- Index	Subindex							
			LGS	Daily gain 0-30 kg	Daily gain 30-100 kg	Feed	Strength	Meat %	Slaughte- r loss	Piglets born
Landrace	RR	115,3	0,476	3,27	16,6	-0,0387	0,073	0,064	0,172	3,93
	SR	113,0	0,373	2,92	21,3	-0,0453	0,0485	0,111	0,169	4,02
	SS	111,1	0,086	2,49	19,3	-0,0441	0,0342	0,186	0,074	4,03
	P- value	0,0002**	< 0,0001***	0,44 ^{NS}	0,28 ^{NS}	0,51 ^{NS}	0,044*	0,0008**	< 0,0001***	0,23 ^{NS}
Yorkshire	RR	107,3	0,157	1,53	4,2	-0,0081	0,0696	-0,01	0,086	2,53
	SR	105,6	0,095	1,06	7,9	-0,0134	0,0674	0,016	0,036	2,38
	SS	103,5	-0,025	0,49	11,2	-0,0176	0,0617	0,035	-0,007	2,46
	P- value	< 0,0001***	0,0003**	0,12 ^{NS}	0,0020**	< 0,0001***	0,75 ^{NS}	0,09 ^{NS}	0,0003**	< 0,0001***

+ + (-) (-) (+) (-) - (+)

Maria Johannsen, Bjarne Nielsen, Danish Slaughterhouses

Bekannte Resistenzunterschiede beim Schwein - I. Bakteriosen

Erreger	Bemerkungen
E.coli	Resistenz gegen Coli-Diarrhoe; F4 (K88ab, ac, ad; SSC13; Peilmann et al. 1998). Colienterotoxämie (Ödemkrankheit): F18ab, SSC6 (Vögeli et al. 92) alpha(1,2)-Fucosyltransferase 1 (Meijerink et al. 97).
Salmonella sp.	Nramp1; SSC15; Effekt ? (Blackwell 96; Tuggle et al. 97)
Brucella suis	Resistenz, natürliche Infektion und Infektionsversuch; 76 % der NK resistent (Cameron et al. 1940)
Eperythrozoonose, Dysenterie, Rhinitis a	Absolute Resistenz 40er Jahre (Hutt)
APP	Rassenunterschiede (Gerlach et al., unveröffentlicht).

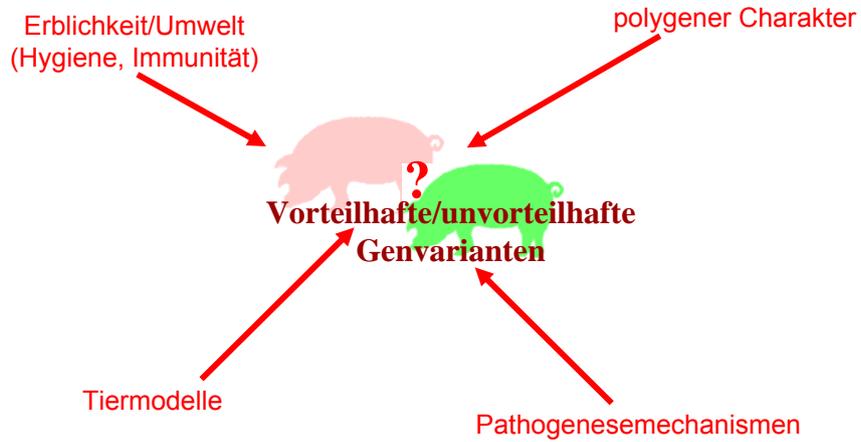
Bekannte Resistenzunterschiede beim Schwein - II. Virosen

Erreger	Bemerkungen
Haemaggl. Enzephalomyelitis Virus	Coronavirus; Rassenunterschiede unbekannter Genese (Mengeling 76)
Afrikanische Schweinepest Virus	Pinselohr- und Warzenschweine resistente Reservoirs; Selektion auf resistente Schweinepopulationen möglich; Virus-infizierte Makrophagen setzen Faktoren frei, die zur Apoptose führen; MHC? CTLs? (Martins 93)
Influenzavirus	Mx1-Protein (Brehm u. Müller 92)
PrV	unterschiedliche Serumneutralisationstiter nach PRV-Impfung (Meeker 87) divergierende IFN α -Produktion isolierter Nierenzellen in Kultur nach PRV-Infektion (Edfors-Lilja 98)
MKS	relative Resistenzunterschiede gegenüber Aerosolen (Donaldson u. Alexanderson, 2001)
PCV2	Prädisposition der Landrasse geg. LW, DU (Klinik+Pathologie) (Opriesnig et al., 2006)
PRRSV	Rassenunterschiede? (Halbur et al., 1998)

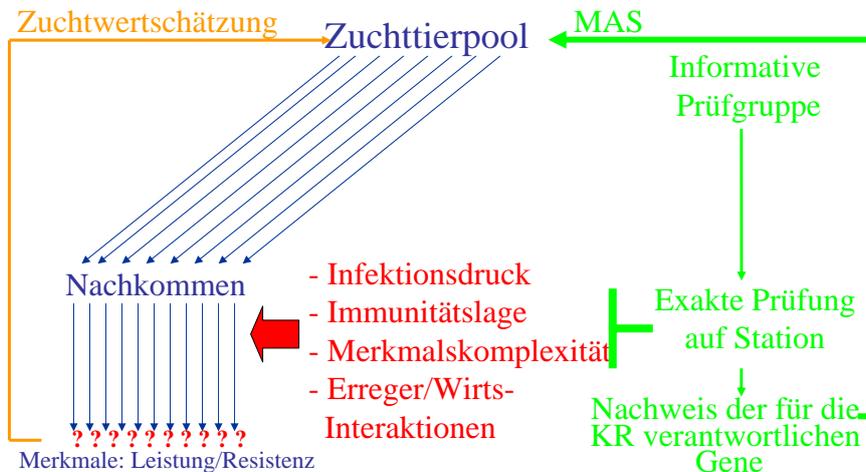
Bekannte Resistenzunterschiede beim Schwein - III. Parasitosen

Erreger	Bemerkungen
Trichinella spiralis	MHC-assoziierte Elimination eingekapselter Muskelstadien (Madden 90)
Ascaris suum,	Resistenzunterschiede (Wakelin 78)
Strongyl. ransomi	Rassenunterschiede?

Warum werden die vorhandenen Resistenzen gegen Infektionskrankheiten nicht genutzt?



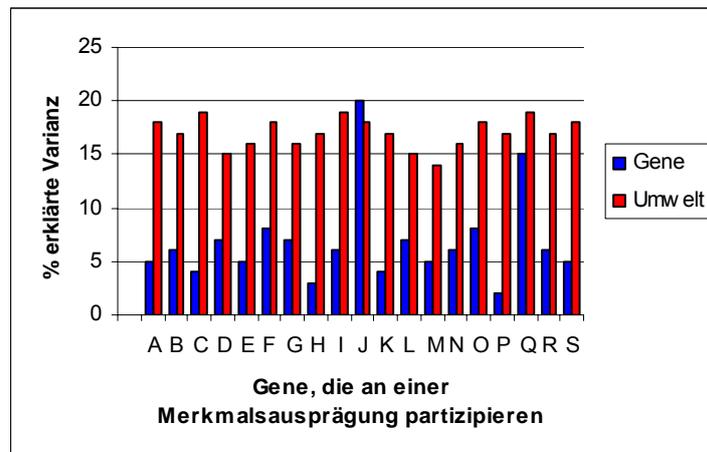
Integration der Krankheitsresistenz in die Prophylaxe



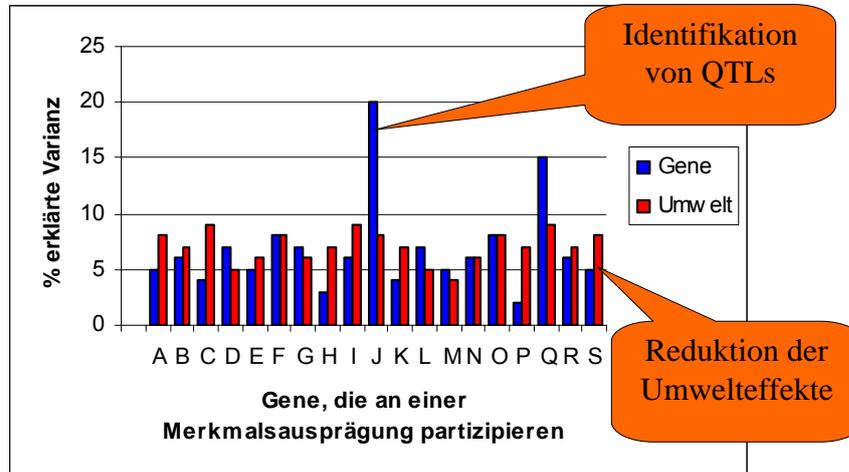
Entschlüsselung von Resistenzmechanismen

- Züchtung
 - Verlagerung der Selektionskriterien vom phänotypischen Krankheitsbild zum molekularen Status auf DNA-Ebene
- Grundlagen
 - Erweiterung der Kenntnisse molekularer Pathogenese- und Abwehrmechanismen
- Klinik
 - Molekulares Verständnis von Krankheitsbildern
 - Verbesserung von Diagnostik, Therapie und Prophylaxe
 - Steigerung von Gesundheit und Leistung
 - Reduktion von Schmerzen, Leiden und Schäden

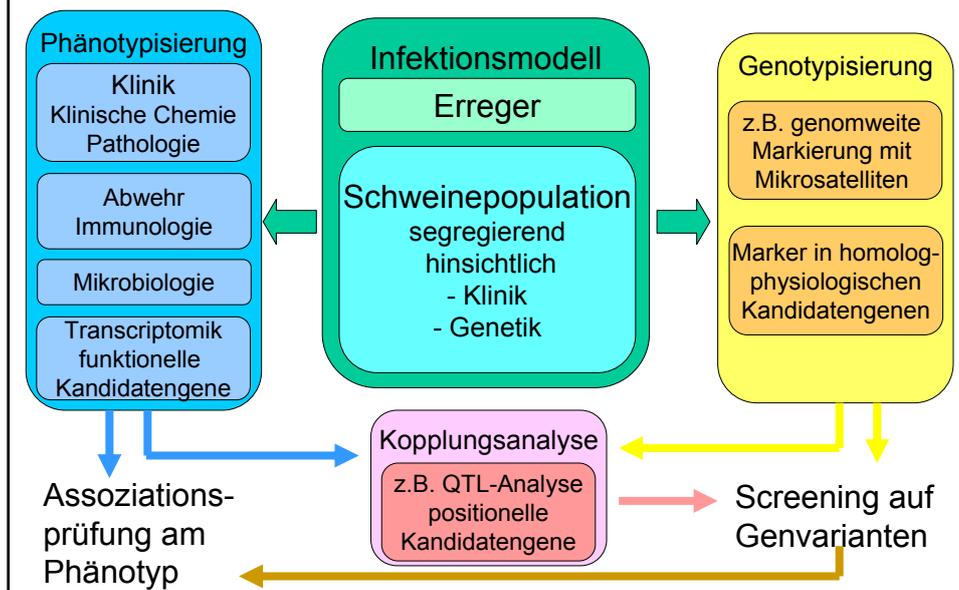
Probleme!



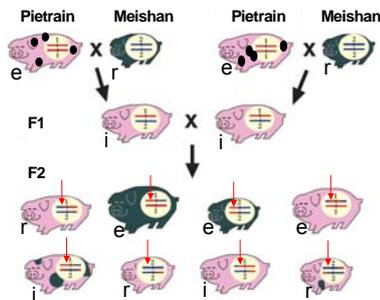
Problemlösung



Aufklärung von Resistenzmechanismen: vom klinischen Bild zur Genvariante



QTL-Analyse



- **Foundertiere:** maximale Differenz:
 - Zielmerkmale (Phänotyp)
 - Genausstattung (Genotyp)
- **Erzeugen von F₂-Kreuzungen** (freie Verteilung nicht gekoppelter Gene durch Crossing over)
 - Phänotypische Charakterisierung (nach Infektion)
 - Genotypisierung (150 Genmarker → Prüfung der DNA-Segregation der empfindlichen/ resistenten Großeltern für etwa 2300 Genorte)
- **QTL-Analyse:** an welchen Genorten finden sich bei resistenten Schweinen reinerbig nur Allele der resistenten Rasse und umgekehrt = QTL

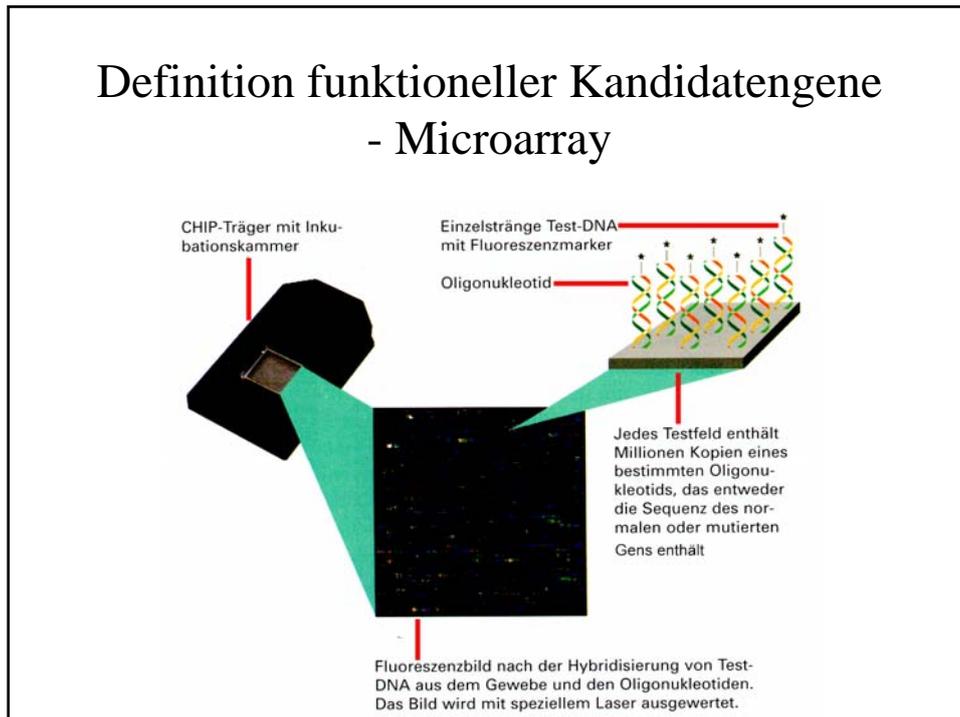
Definition funktioneller Kandidatengene

- Belastung typischer Einzeltiere resistenten und empfindlicher Populationen

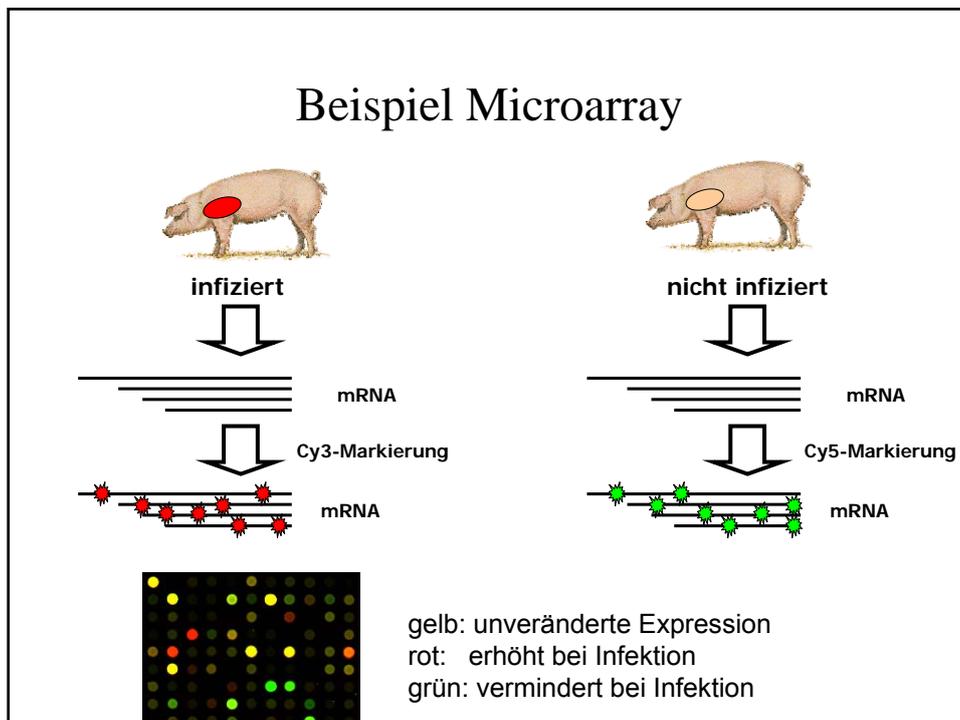


- Entnahme von Zielorganen
 - z.B. PBMCs, Lungengewebe, Lymphknoten, ...
- Isolation der RNA
- Vergleich der vier „Transcriptome“ im Microarray

Definition funktioneller Kandidatengene - Microarray



Beispiel Microarray



Eigene Untersuchungen Zielsetzung



- Etablierung von Krankheitsresistenz-Modellen beim Schwein
- Identifikation von Genorten und Entwicklung von Genmarkern für Krankheitsresistenz
- Erweiterung des Verständnisses von Krankheits- und Resistenzmechanismen
- Förderung von Tiergesundheit, Tierschutz und Leistung

Aujeszky'sche Krankheit (PHVI)

DFG

J. Gen. Virol. 2002, 83



Salmonella typhimurium

Vorversuche

DVG-Tagung 2002,
Hannover



Sarcocystis miescheriana

DFG

J. Vet. Parasitol. 2002, 106
Genomics 2007, 89



APP

(FUGATO)

AG-Gerlach



Unsere Modelle

PRRSV

Vorversuche

Industriepartner



Vorstellung der Modelle

- auf der Krankheitsresistenz-Homepage
- unter dem Abschnitt des jeweiligen Modells

Schlussfolgerung

- Infektionskrankheiten: erhebliche Bedeutung für die Tierproduktion
- Zuchtpopulationen: deutliche Resistenzunterschiede bei Tieren gleicher Produktionsleistung
- Problematik: Nachweis der günstigen Genvarianten und ihrer Träger
- Lösung: Moderne Verfahren der Genomanalyse
- Weiter Weg vom Resistenzmodell zum Praxiseinsatz
 - Beispiele anderer Nutztierspezies, F18R und Immunreaktivität
 - Untersuchungen von Kollegen, eigene Untersuchungen
 - Genvarianten mit herausragender Bedeutung für die KR
 - Nutzung in naher Zukunft?!