

Zucht auf Gesundheit beim Schwein

Gerald Reiner

Klinikum Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Infektionskrankheiten: Vorbeuge und Bekämpfung

Infektionskrankheiten führen bei betroffenen Tieren stets zu mehr oder weniger ausgeprägten Schmerzen, Leiden und Schäden. Therapeutische Maßnahmen kommen zu spät, weil die Tiere bereits erkrankt sind. Sie führen zu zusätzlichen Schmerzen, Leiden und Schäden und führen zur potentiellen Belastung des Lebensmittels mit antimikrobiellen Wirkstoffen, deren Reduktion als eine der großen gesellschaftlich Herausforderungen unserer Zeit angesehen werden muss.

Prophylaxemaßnahmen setzen bereits im Vorfeld von Erkrankungen an. Sie sind somit grundsätzlich geeignet, Schmerzen, Leiden und Schäden durch Infektionskrankheiten zu verhindern. Die meisten Arzneimittel sind zu diesem Zweck nicht zugelassen. Nachhaltig wirksame Impfstoffe stehen nicht immer zur Verfügung. Hinsichtlich der Haltungsbedingungen konkurrieren gesundheitlich/tierzüchterische Anforderungen allzu oft mit ökonomischen Zwängen. Und auch seuchenhygienischen Maßnahmen sind in ihrer Konsequenz umstritten und dann ethisch kaum noch vertretbar.

Als Prophylaxe erster Wahl könnte daher die Selektion resistenterer Schweine darstellen. Gleich, ob absolut oder nur relativ, resistenterer Tiere würden Erreger schlechter vermehren, damit einen geringeren Krankheitsgrad entwickeln und weniger Erreger ausscheiden. Hiervon profitierte die Umgebung mit sinkendem Infektionsdruck. Häufig würden selbst bei relativer Resistenz die Schwellen zum Ausbruch von Krankheitssymptomen und Leistungseinbußen nicht erreicht. Geringere Tierverluste, höhere Leistungen und günstigere Produktqualität wären die Basis für verbesserte Tiergesundheit und Wohlbefinden, gesteigerten Verbraucherschutz und –akzeptanz sowie eine höhere Produktionseffizienz.

Genetische Krankheitsresistenz bei Nutztieren

Die Nutzung genetischer Krankheitsresistenz bei Nutztieren ist v.a. im Hinblick auf vier Krankheitskomplexe von erheblicher praktischer Bedeutung: Kokzidiose und Herpesviren beim Huhn, Trypanosomen- und Zeckentoleranz bei Rindern an tropischen Standorten und Resistenzen gegen Magen-Darm-Nematoden beim Schaf. An manchen Produktionsstandorten in Australien und Südafrika wäre Schafproduktion ohne solche Resistenzen kaum noch möglich.

Weniger günstig stellt sich die Situation beim Schwein dar. Wenige Puzzlesteine erlauben noch keinen Blick auf das zugrundeliegende Bild. Die Klassiker sind die Resistenzen gegen Ödemkrankheit und Colidurchfälle. In beiden Fällen handelt sich um einfaktorische Erbgänge, deren molekulare Ursache bekannt aufgeklärt werden konnte oder die zumindest extrem eng mit einem verwendbaren Genmarker gekoppelt sind. Ansonsten liegen Hinweise vor auf anonyme Genmarker mit Kopplung zu

Verlusten, Erbfehlern, Fundamentgesundheit, Immunresponse sowie Resistenz gegen *Hämophilus parasuis* und das Porcine Reproductive und Respiratorische Syndrom Virus (PRRSV).

Dabei liegen Beispiele für Resistenzen für eine ganze Reihe von Erreger-Wirts-Interaktionen vor, seien es Parasitosen, Virose oder Bakteriosen. Meist handelt es sich allerdings lediglich um die Beobachtung von Resistenzunterschieden zwischen Populationen, Linien oder Rassen. Abgesehen vom erwähnten Falle von *E.coli* bleiben die molekularen Ursachen bislang noch weitgehend verborgen. Dennoch bleibt das wichtige Resümee, dass Resistenzunterschiede praktisch für alle Nutztiere und alle Krankheitserreger vorliegen.

Die Problematik liegt nun allerdings darin, die Träger vorteilhafter von Trägern unvorteilhafter Genvarianten zu unterscheiden. Das liegt einerseits an der geringen Erblichkeit infolge ausgeprägter Umwelteinflüsse, die auf und zwischen den Betrieben kaum standardisierbar sind, am polygenen Charakter der betroffenen Merkmale, am Fehlen geeigneter Tiermodelle und nicht zuletzt daran, dass die zugrundeliegenden Pathogenesemechanismen erst in Ansätzen verstanden sind.

Integration der Krankheitsresistenz in die Züchtungspraxis

Um die Krankheitsresistenz in die Züchtungsprophylaxe integrieren zu können, reichen die herkömmlichen Verfahren der Zuchtwertschätzung nicht aus, weil aufgrund der angesprochenen Umweltvariation nicht die genauen Phänotypen erhoben werden können, beispielsweise weil unterschiedliche Tiere in unterschiedlichen Infektionsstadien auftreten, weil Bestände geimpft oder mit unterschiedlichem Infektionsdruck behaftet sind.

Die Alternative besteht also darin, informative Testgruppen aus segregierenden Tieren auf Station einer exakten Prüfung zu unterziehen und somit unter Gleichschaltung der Umwelteffekte die verantwortlichen Genvarianten zu etablieren, um sie anschließend mittels Marker gestützter oder genomischer Selektion in den Zuchtpopulationen selektieren zu können.

Auf diese Weise könnten Resistenzmechanismen entschlüsselt werden, um die Selektionskriterien vom ungenauen phänotypischen Krankheitsbild direkt auf die molekulare Ebene der DNA zu verlagern. Nebenbei würde dabei unser Grundlagenwissen zu den Pathogenese- und Abwehrmechanismen erweitert. Ein besseres molekulares Verständnis der Krankheitsbilder ist entscheidend für Verbesserungen in den Bereichen Diagnostik, Therapie und Prophylaxe, zur Steigerung von Leistung und Gesundheit und zur Reduktion von Schmerzen, Leiden und Schäden.

Das Grundproblem liegt also darin, dass die Merkmale der Krankheitsresistenz durch zahlreiche Gene bedingt werden, die gleichzeitig vor dem Hintergrund unspezifischer Umwelteffekte in ihrem geringen Einzeleffekt nicht erkannt werden können.

Einigen dieser Genorte kommen dabei herausragende Einzelgenwirkungen zu. Diese gilt es mittels moderner Verfahren der Genomanalyse und durch Reduktion der Umwelteffekte zu identifizieren und in Populationen zu nutzen. Fernziel ist die genomische Selektion auf Basis von Millionen funktioneller Genmarker, bei vollem Verzicht auf Phänotypen, die nur sehr aufwendig erhoben werden können.

Ein kleiner Schritt in diese Richtung ist bereits getan. Bei der genomischen Selektion werden heute große Tierzahlen durch Sequenzierung genotypisiert. Am weitesten ist die Entwicklung beim Rind. Beim Schwein suchen die großen Zuchtunternehmen Anschluss an die Situation beim Rind. Da es sich allerdings (fast ausschließlich) um anonyme Marker handelt, muss zunächst noch eine Nachkommenprüfung erfolgen, um zunächst Marker zu identifizieren, die mit wichtigen Zielmerkmalen gekoppelt sind, und um mit der Zeit auftretende Kopplungsverschiebungen der mehr oder weniger weit von den funktionellen Genvarianten entfernten Genmarker zu berücksichtigen. Es ist also wichtig, die anonymen durch funktionelle Marker zu ersetzen. Eine aus heutiger Sicht noch immer unüberschaubare Arbeit.

Pleuropneumonie durch *Actinobacillus pleuropneumoniae*

Wir haben uns bislang mit einer ganzen Reihe von Krankheitsresistenzmodellen beschäftigt. Im Folgenden möchte ich jedoch nur kurz auf unser aktuelles Modell eingehen, das wir gemeinsam mit den Kollegen Waldmann, TiHO Hannover und Fries, TUMünchen bearbeiten.

Bei APP handelt es sich um eine akut oder chronisch verlaufende Infektionskrankheit. Sie ist weltweit verbreitet und von ganz erheblicher wirtschaftlicher Bedeutung, da sie mit massiven Leistungseinbußen und Todesfällen betroffener Schweine einhergeht. Medikation und Prophylaxemaßnahmen, Impfungen, bei denen jedoch die Besiedlung der Schweine nicht verhindert werden kann, was zu Übertragung innerhalb und zwischen Herden durch solche Carrier führt, bewirken eine erhebliche Steigerung der Produktionskosten.

Unsere Untersuchungen sollen zur Identifikation von Markern/SNPs für die Resistenz gegen Pleuropneumonie beitragen, die in der klassischen und genomischen Selektion verwendet werden können, um die Gesundheit der Schweine nachhaltig zu verbessern.

Als Voraussetzung konnten wir in Vorversuchen bezüglich Resistenz/Empfindlichkeit segregierende Schweinepopulationen identifizieren, kommerzielle Linien mit minimaler Kopplung zwischen benachbarten Genorten. Außerdem wurde in Hannover ein System zur exakten Phänotypisierung nach standardisierter Infektion unter Ausschaltung der Umwelteffekte etabliert. Mit Hilfe dieser Voraussetzungen gelang der Nachweis der genetischen Basis der Resistenzunterschiede mittels QTL-Analyse, einschließlich der Kartierung der verantwortlichen Chromosomenregionen.

Differentielle Expressionsmuster erlauben einen Hinweis auf die beteiligten Abwehr- und Pathogenesemechanismen. Außerdem konnten erste Marker mit Assoziation zum Phänotyp identifiziert werden. Die Genvarianten zweier Marker auf den Chromosomen 2 und 12 erklärten umfassend das Auftreten von Todesfällen und starker klinischer Symptome.

Mit dem nächsten Schritt wollen wir nun eine Feinkartierung angehen. Hierfür werden zunächst extreme Phänotypen aus einer segregierenden Population der Deutschen Landrasse bereitgestellt und nach standardisierter Infektion detailliert phänotypisiert. Die Extremtiere werden genomisch sequenziert, um mittels „genotyping by sequencing“ eine möglichst umfassende Identifikation von Genmarkern zu erlauben. Mit der bioinformatischen Zusammenführung der Phäno- und Genotypen sollen dann die wichtigsten Genmarker identifiziert und zum Abschluss im Feld validiert werden.

Zusammenfassung

Resistenzunterschiede gegen Infektionskrankheiten sind in allen Tierpopulationen zu erwarten. Allerdings lassen sie sich aufgrund erheblicher Umwelteffekte und der zu erwartenden Polygenie der Merkmale nicht mittels klassischer Selektionsverfahren einsetzen. Als Alternative soll versucht werden, die beteiligten Genvarianten in Modellversuchen mittels moderner molekulargenetischer Verfahren zu identifizieren. Vorversuche zeigen Genvarianten mit herausragender Bedeutung sowie Hinweise auf Erregerübergreifende Mechanismen. Die Feinkartierung soll auf der Basis der „Genotypisierung durch Sequenzierung“ versucht werden. Als Risiko bleibt die Möglichkeit der ausschließlichen Beteiligung von Markern mit geringen Effekten (1-2 % der genetischen Varianz). Damit bliebe die Selektion quantitativ-statistisch-genetischen Verfahren vorbehalten. Die Ergebnisse der Vorversuche weisen allerdings auf die Beteiligung von Genen mit Hauptgencharakter hin. So bleibt die Hoffnung auf neue Möglichkeiten zur Selektion resistenterer Schweine gegen Pleuropneumonie und vielleicht andere, verwandte Erreger, zur Minimierung zukünftigen Antibiotikaeinsatzes, zur Verbesserung von Tierwohl, Gesundheit, Verbraucherschutz und –akzeptanz sowie Produktionseffizienz.

Autor:

Prof. Dr. Dr. habil. Gerald Reiner
Klinikum Veterinärmedizin
Justus-Liebig-Universität Gießen
Frankfurter Straße 112
35392 Gießen, Deutschland
Tel. 0049 641 99 38821
gerald.reiner@vetmed.uni-giessen.de