



Zucht auf Gesundheit beim Schwein

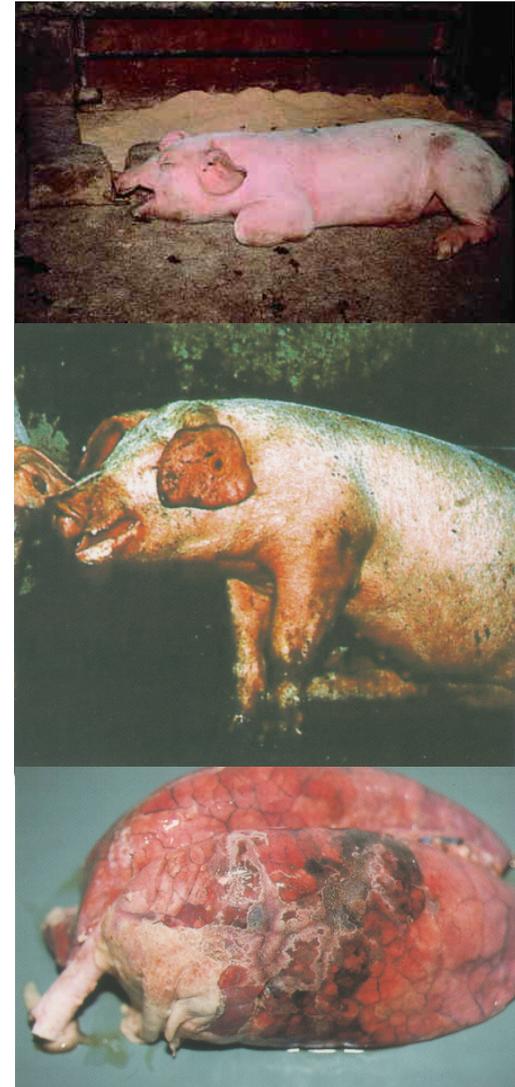
Gerald Reiner

Professur für Schweinekrankheiten

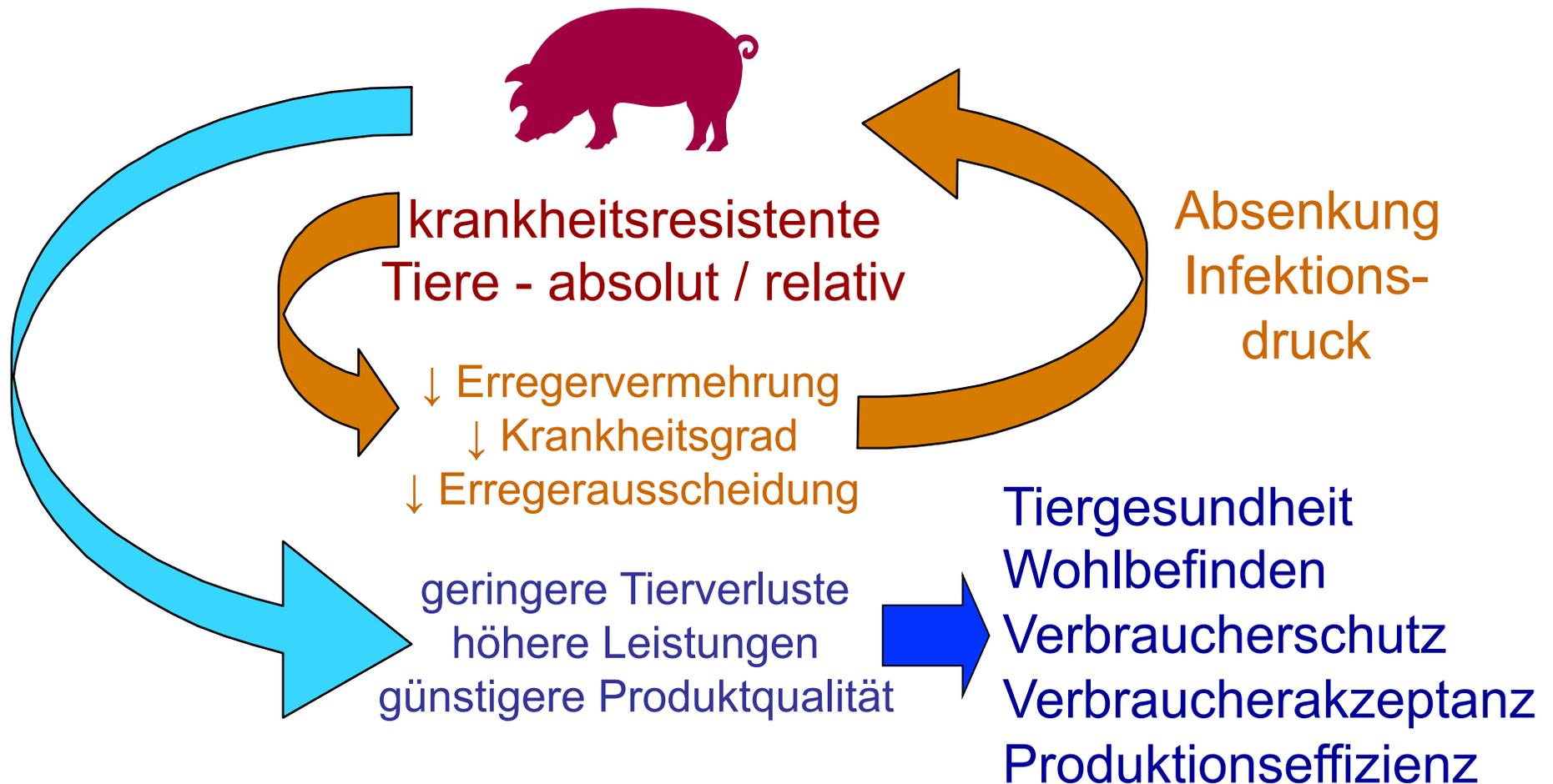
Infektionskrankheiten:

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?

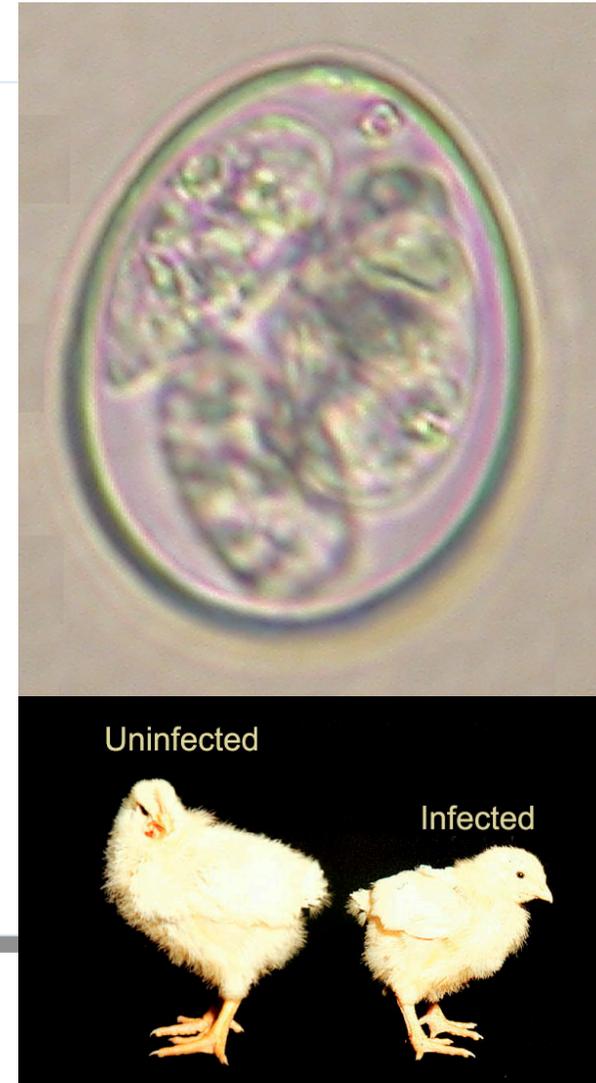


Prophylaxe erster Wahl: resistentere Schweine



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



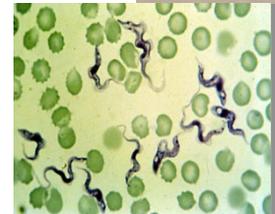
Praktische Bedeutung der Krankheitsresistenz bei Nutztieren

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

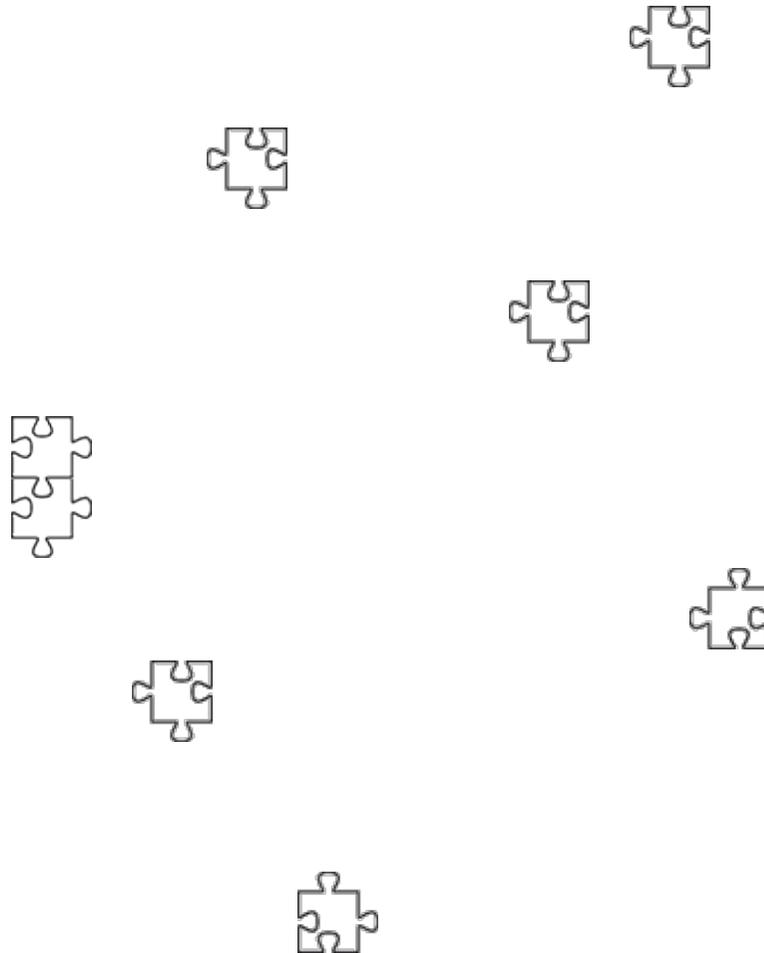


Praktische Bedeutung genetischer Krankheitsresistenz beim Nutztier

- Kokzidiose beim Geflügel
- Trypanosomiasis beim Rind
- Zecken beim Rind
- Mastitis beim Milchrind
- Gastro-intestinale Nematoden beim Schaf



→ Aktueller Stand beim Schwein (Gesundheit)



→ Aktueller Stand beim Schwein (Gesundheit)

 anonyme Marker
Verlustraten

 anonyme Marker
Erbfehler

 anonyme Marker
Fundamentgesundheit

 **FUT1**
MUC4

 anonyme Marker
H. parasuis

 anonyme Marker
Immunresponse

 anonyme Marker
PRRSV

Bekannte Resistenzunterschiede beim Schwein - I. Parasitosen

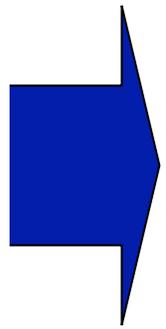
Erreger	Bemerkungen
Trichinella spiralis	MHC-assoziierte Elimination eingekapselter Muskelstadien (Madden 90)
Ascaris suum	Resistenzunterschiede (Wakelin 78)
Strongyl. ransomi	Rassenunterschiede

Bekannte Resistenzunterschiede beim Schwein - II. Virose

Erreger	Bemerkungen
Coronaviren	Rassenunterschiede (Mengeling 1976)
ASP	Selektion auf resistenterere Schweinepopulationen scheint möglich Makrophagenassoziierte Apoptose (Martins 1993)
Influenzavirus	Mx1-Protein (Brehm u. Müller 1992)
PrV	Rassenunterschiede, Serumneutralisationstiter (Meeker 1987); IFN α -Produktion (Edfors-Lilja 1998)
MKS	relative Resistenzunterschiede (Donaldson u. Alexanderson, 2001)
PCV2	Prädisposition der Landrasse geg. LW, DU (Opriesnig et al., 2006)
PRRSV	Rassenunterschiede? (Halbur et al., 1998)

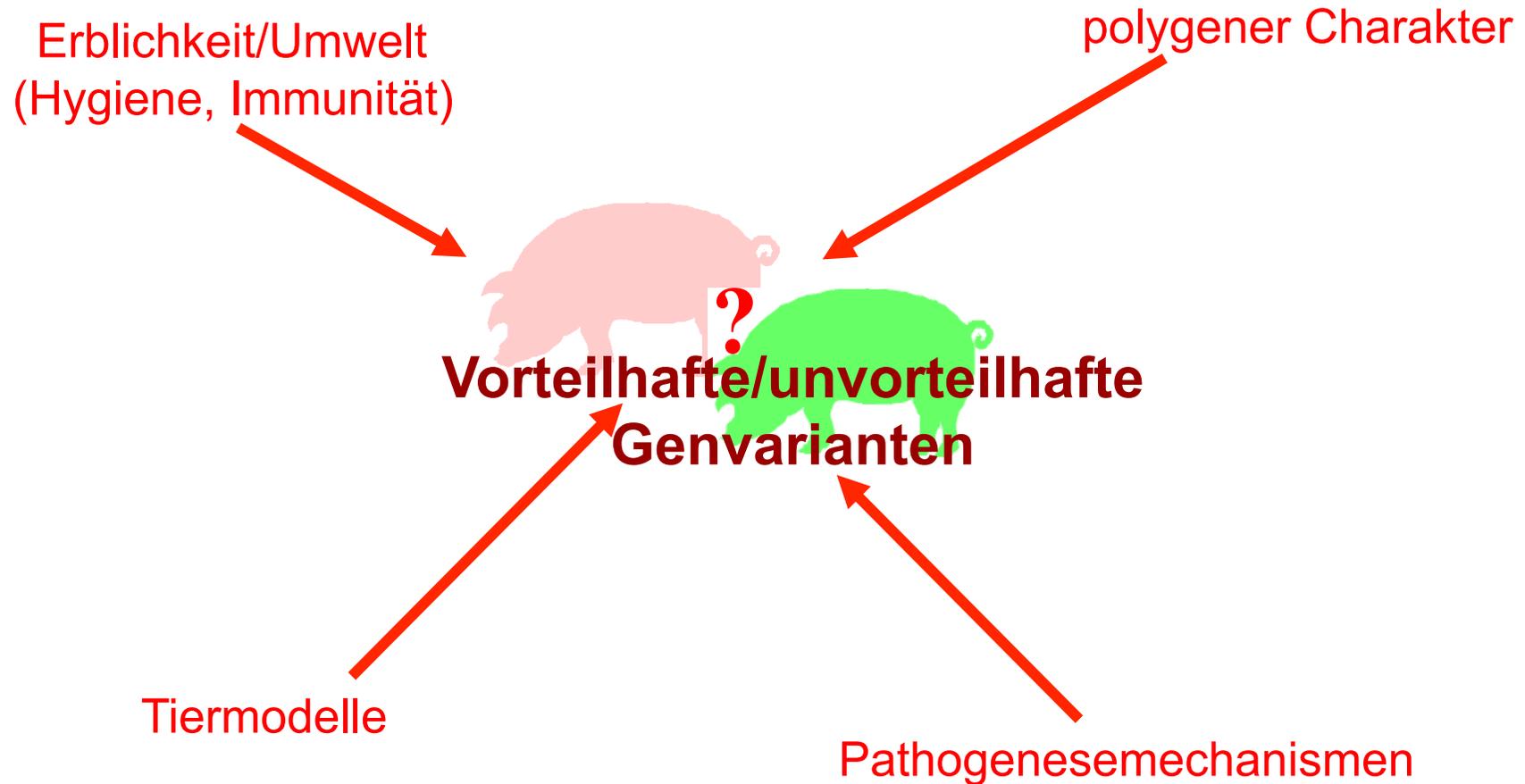
Bekannte Resistenzunterschiede beim Schwein - III. Bakteriosen

Erreger	Bemerkungen
E.coli	Coli-Diarrhoe; F4 (K88ab, ac, ad; Johansson et al., 2003); MUC3, SSC13 Colienterotoxämie; F18ab (Vögeli et al. 1992) FUT 1, SSC6 (Meijerink et al. 97)
Salmonella sp.	PIC
Brucella suis	Cameron et al. 1940: 76% der NK resistent gegen natürliche Infektion
Eperythrozoonose, Dysenterie, RA	Hutt et al. 1940: absolute Resistenz
APP	Rassenunterschiede (Höltig, Reiner et al.)

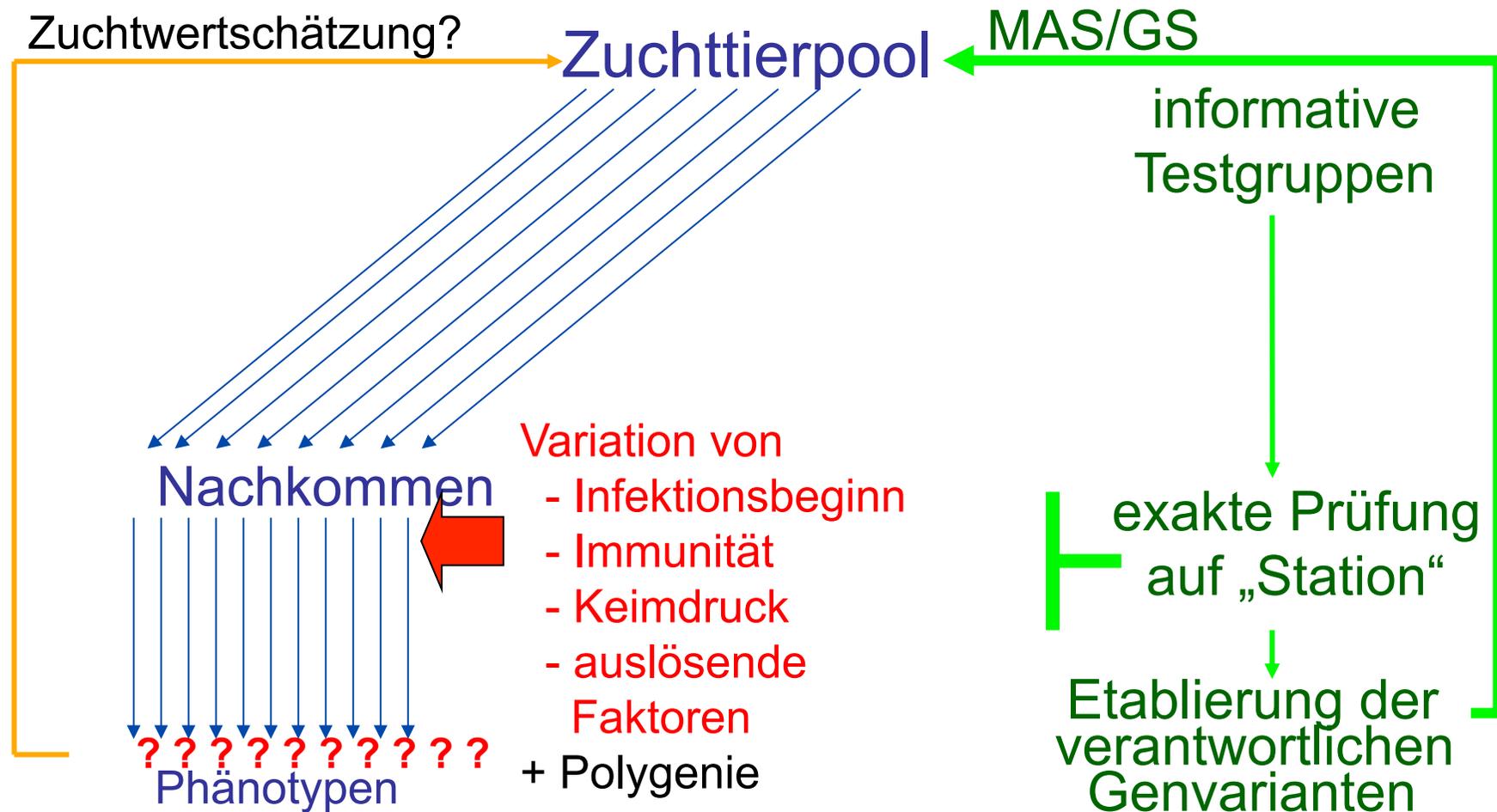


**Hinweise auf Resistenz-
unterschiede liegen praktisch
für alle Erreger-Wirts-
Interaktionen vor**

Warum werden die vorhandenen Resistenzen gegen Infektionskrankheiten nicht genutzt?



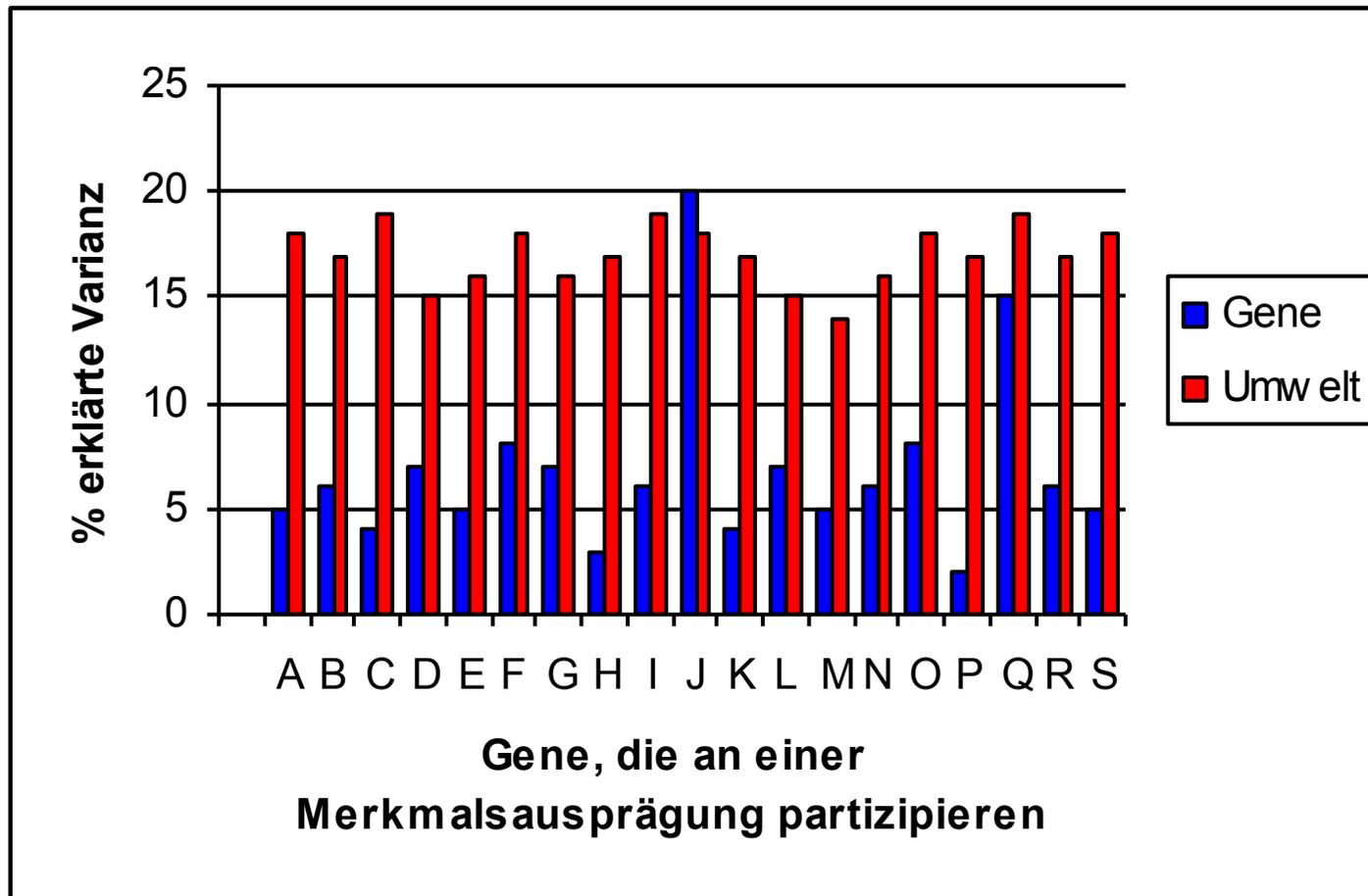
Integration der Krankheitsresistenz in die Prophylaxe



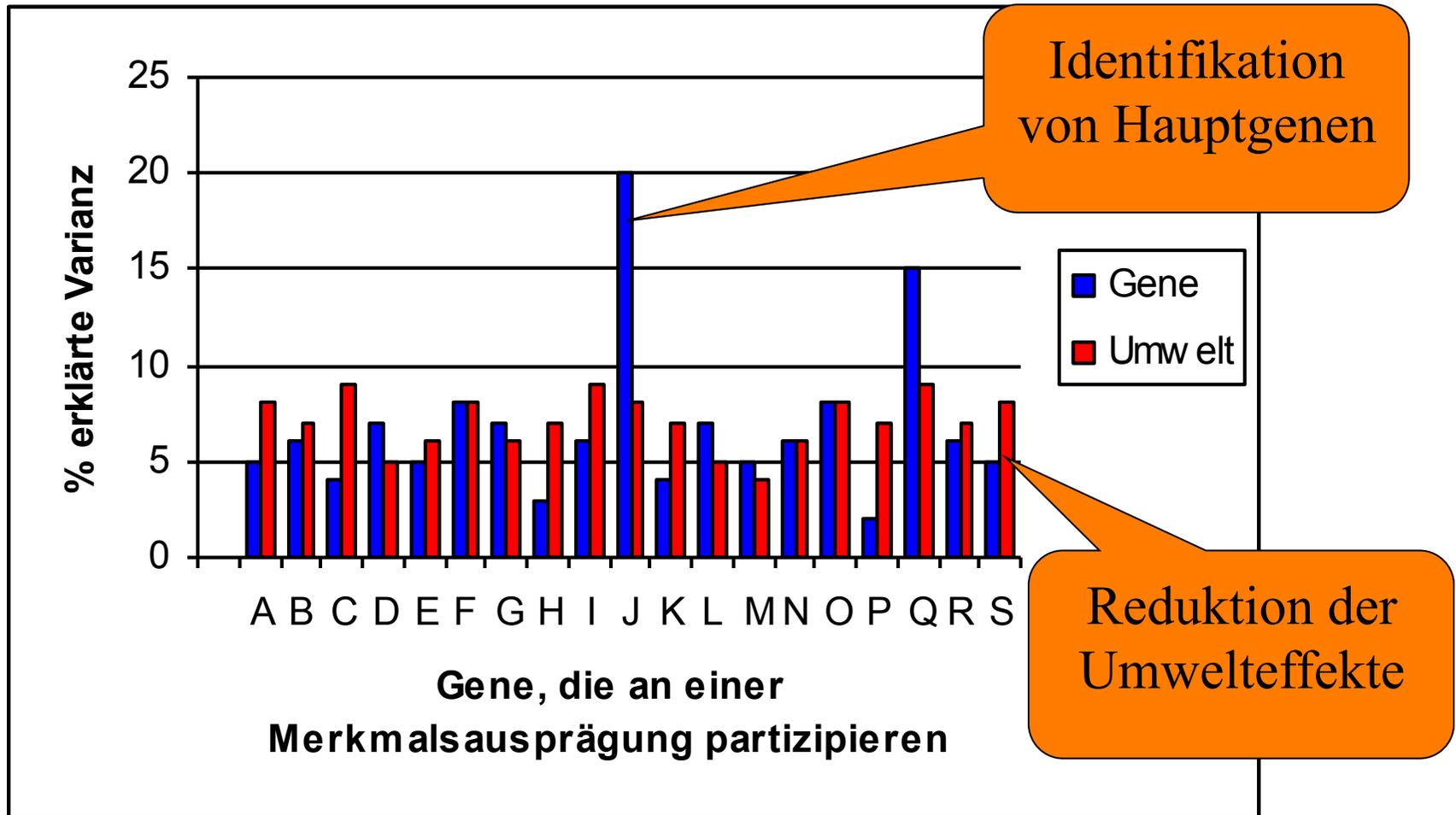
Entschlüsselung von Resistenzmechanismen

- 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

Hauptproblem

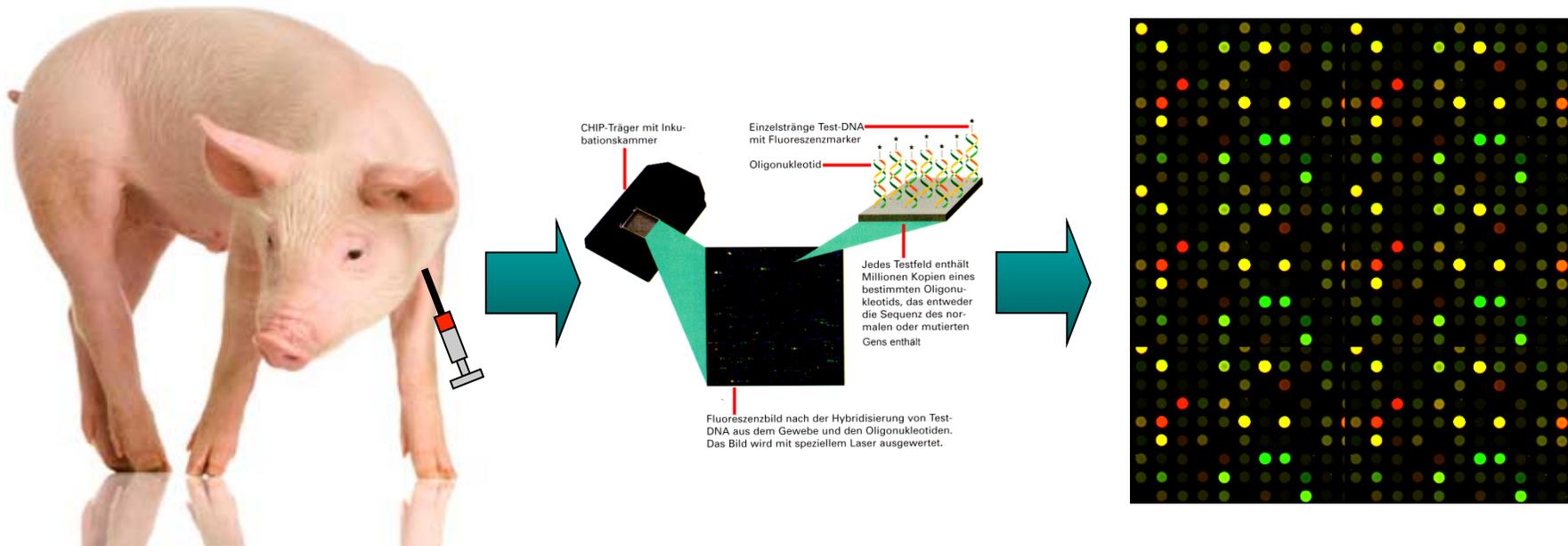


Lösungsansatz

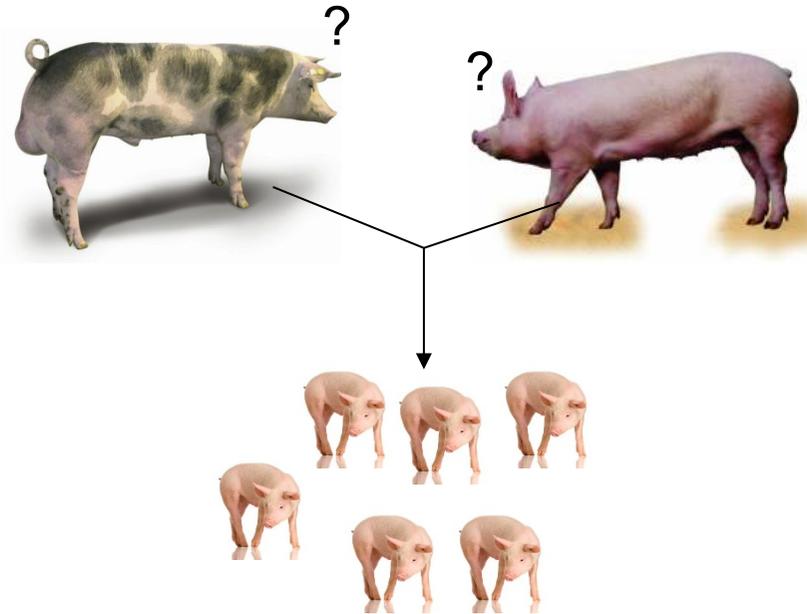


Fernziel

- Selektion: molekulare Basis statt Phänotyp
- Genomische Selektion auf Basis von Millionen **funktioneller** Genmarkern mittels NGS und SNP-Chip

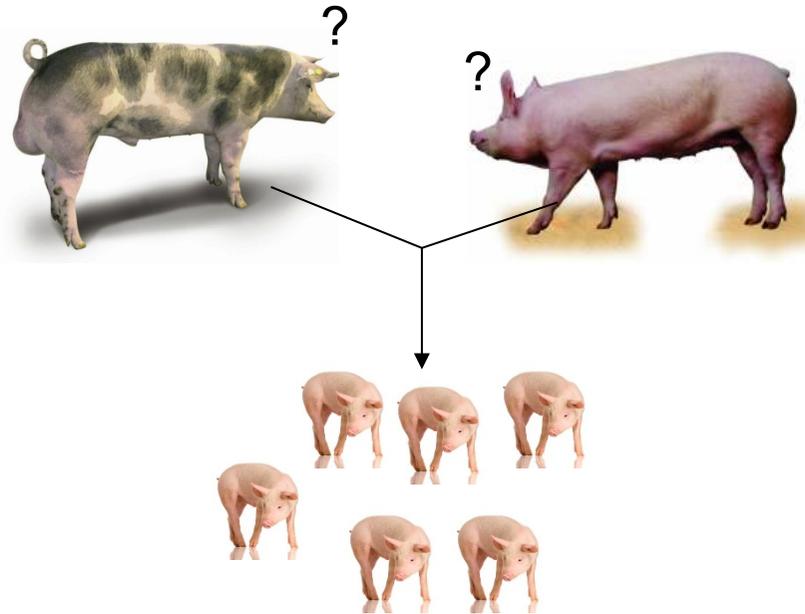


Zwischenziel: genomische Selektion mit anonymen Markern



- **Nachkommenprüfung (Phänotyp!)**
 - Zeitverlust
 - Geschlechtsbegrenzung
 - Hoher Aufwand, Kosten
 - geringe Genauigkeit
 - für Merkmale der Gesundheit
 - sehr schwierig bis unmöglich
- **Nachkommenprüfung (Genotyp)**
 - Assoziation anonymer Marker mit Merkmalswerten

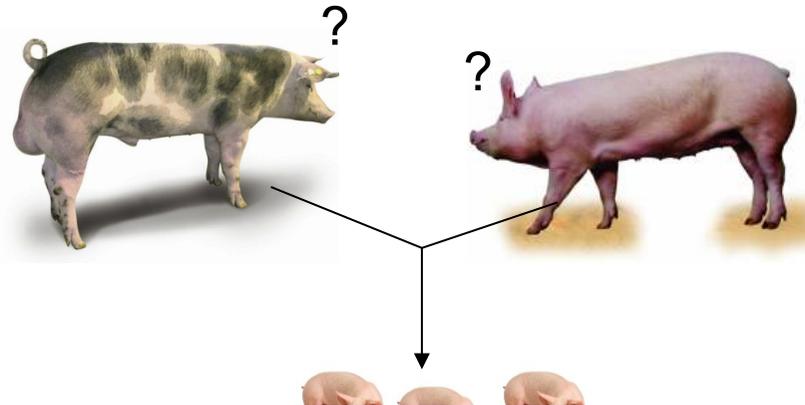
Zwischenziel: genomische Selektion mit anonymen Markern



Selektion
der nächsten
Generationen
anhand der
Marker!

- Nachkommenprüfung (Phänotyp!)
 - Zeitverlust
 - Geschlechtsbegrenzung
 - Hoher Aufwand, Kosten
 - schlechte Genauigkeit
 - für Merkmale der Gesundheit
 - sehr schwierig bis unmöglich
- Nachkommenprüfung (Genotyp)
 - Assoziation anonymer Marker mit Merkmalswerten

Zwischenziel: genomische Selektion mit anonymen Markern



Selektion
der nächsten
Generationen
anhand der
Marker!

Aber:
Marker \neq ursächliche Genvariante
Kopplung!
- Populationen
- Zeit

(Genotyp!)

- Geschlechtsbegrenzung
- Hoher Aufwand, Kosten
- schlechte Genauigkeit
- für Merkmale der Gesundheit
 - sehr schwierig bis unmöglich

- Nachkommenprüfung (Genotyp)
 - Assoziation anonymer Marker mit Merkmalswerten

Ziel: Ersatz der anonymen durch funktionelle Marker

- Jeder Genmarker muss einzeln und individuell erarbeitet werden
- Voraussetzungen:
 - Segregierende Populationen, die sich hinsichtlich Resistenz möglichst deutlich unterscheiden
 - Infektionsmodell
 - Station: Ausschaltung von Umwelteffekten
 - Feld: riesige Tierzahlen
 - exakte Erfassung des Phänotyps (Klinik)
 - **Kopplungsanalyse**
Phänotyp : Vielzahl anonymer Marker

Aujeszky'sche Krankheit (PHVI)

DFG

J. Gen. Virol. 2002, 83



Salmonella typhimurium

Vorversuche

DVG-Tagung 2002,
Hannover



Unsere Modelle

PRRSV

Vorversuche

Industriepartner



Sarcocystis miescheriana

DFG

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



APP

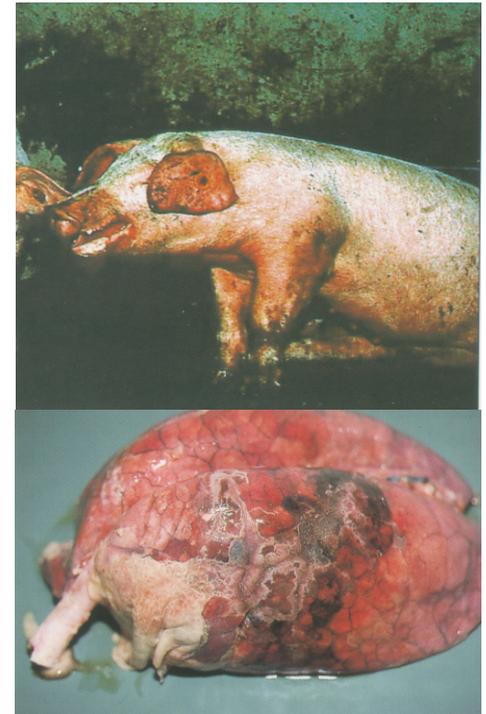
FUGATO

BLE-Projekt



APP

- akut bis chronisch verlaufende Infektionskrankheit
- weltweit, erhebliche wirtschaftliche Bedeutung
 - Todesfälle und massive Leistungseinbußen
 - erhebliche Steigerung der Produktionskosten durch
 - Medikation und Prophylaxemaßnahmen
 - Schutz der Tiere durch Vakzination nur teilweise möglich, da Besiedlung der Tiere („carrier“) nicht verhindert: Übertragung in und zwischen Herden und Regionen.



Zielsetzung der Untersuchungen

- Identifikation von Markern/SNPs der Resistenz gegen Pleuropneumonie
- zur Verwendung in der klassischen und genomischen Zuchtwertschätzung
- zur nachhaltigen Verbesserung
 - Tiergesundheit
 - Wohlbefinden
 - Verbrauchersicherheit
 - Produktionseffizienz

Voraussetzungen

- Segregierende Schweinepopulation
 - Empfindlich vs. Resistenz
 - Genetische Resistenzunterschiede
 - minimale Kopplung zwischen Nachbargenen
- Etablierte Verfahren zur Phänotypisierung
 - Ausschaltung von Umwelteffekten
 - Reproduzierbare Infektion
 - Exakte Phänotypen
- Next Generation Sequenzierung
 - Genotyping by Sequencing → hohe Markerdichte

Etablierung der Phänotypisierung

BMC Veterinary Research

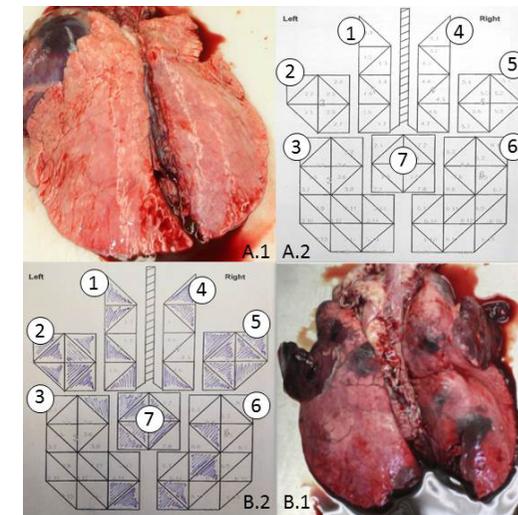
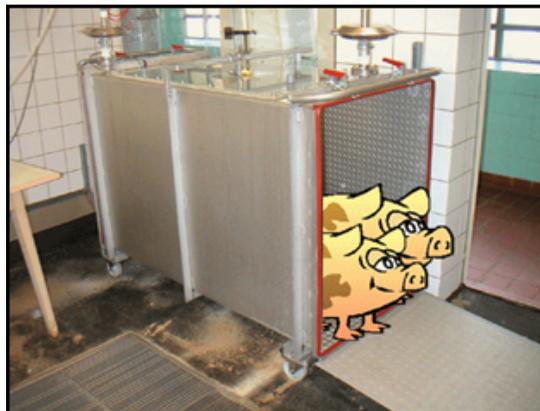


Research article

Open Access

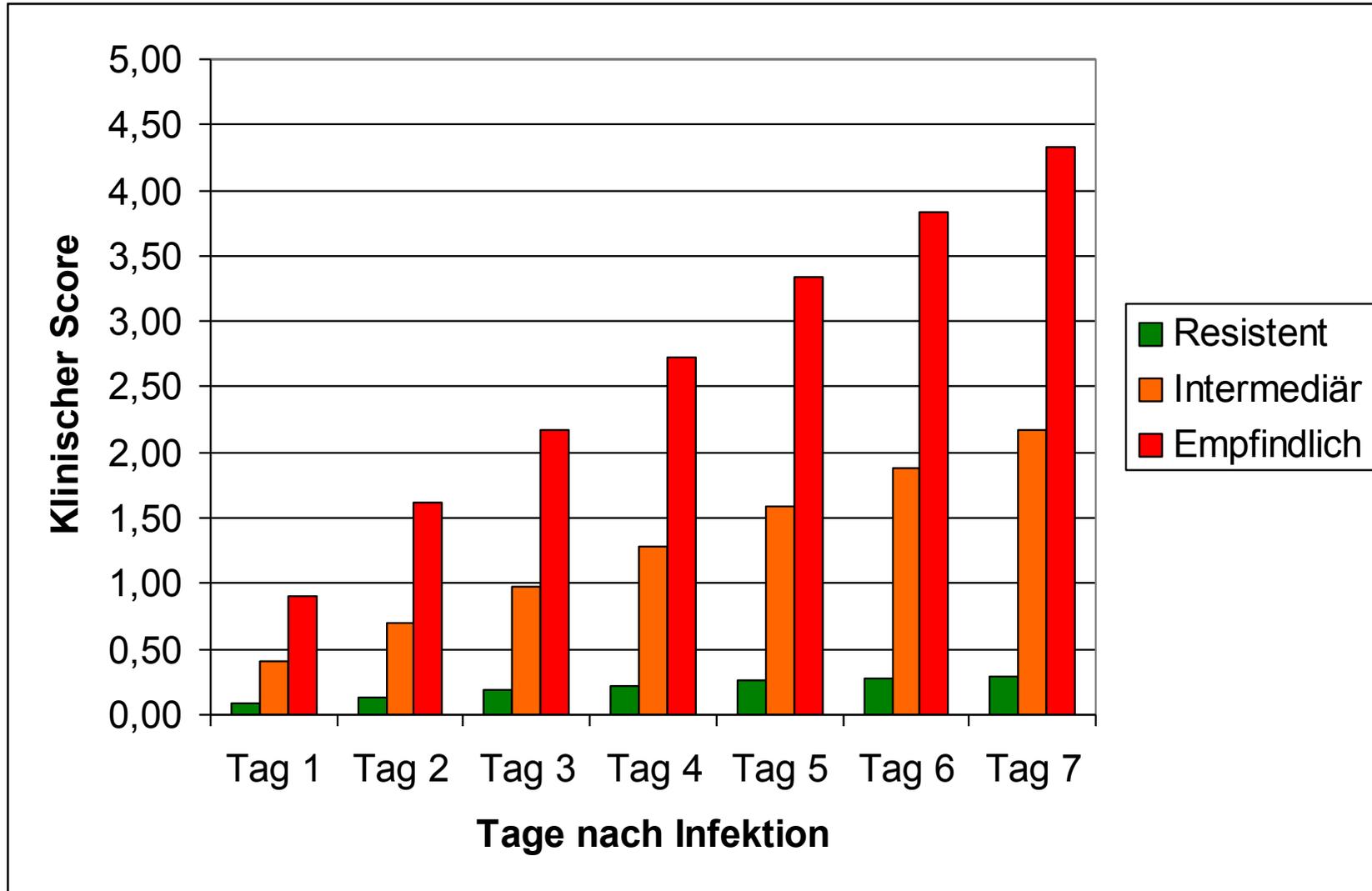
A novel Respiratory Health Score (RHS) supports a role of acute lung damage and pig breed in the course of an *Actinobacillus pleuropneumoniae* infection

Doris Hoeltig¹, Isabel Hennig-Pauka¹, Kerstin Thies¹, Thomas Rehm², Martin Beyerbach³, Katrin Strutzberg-Minder⁴, Gerald F Gerlach^{*†2}, Karl-Heinz Waldmann^{†1} and FUGATO-consortium IRAS

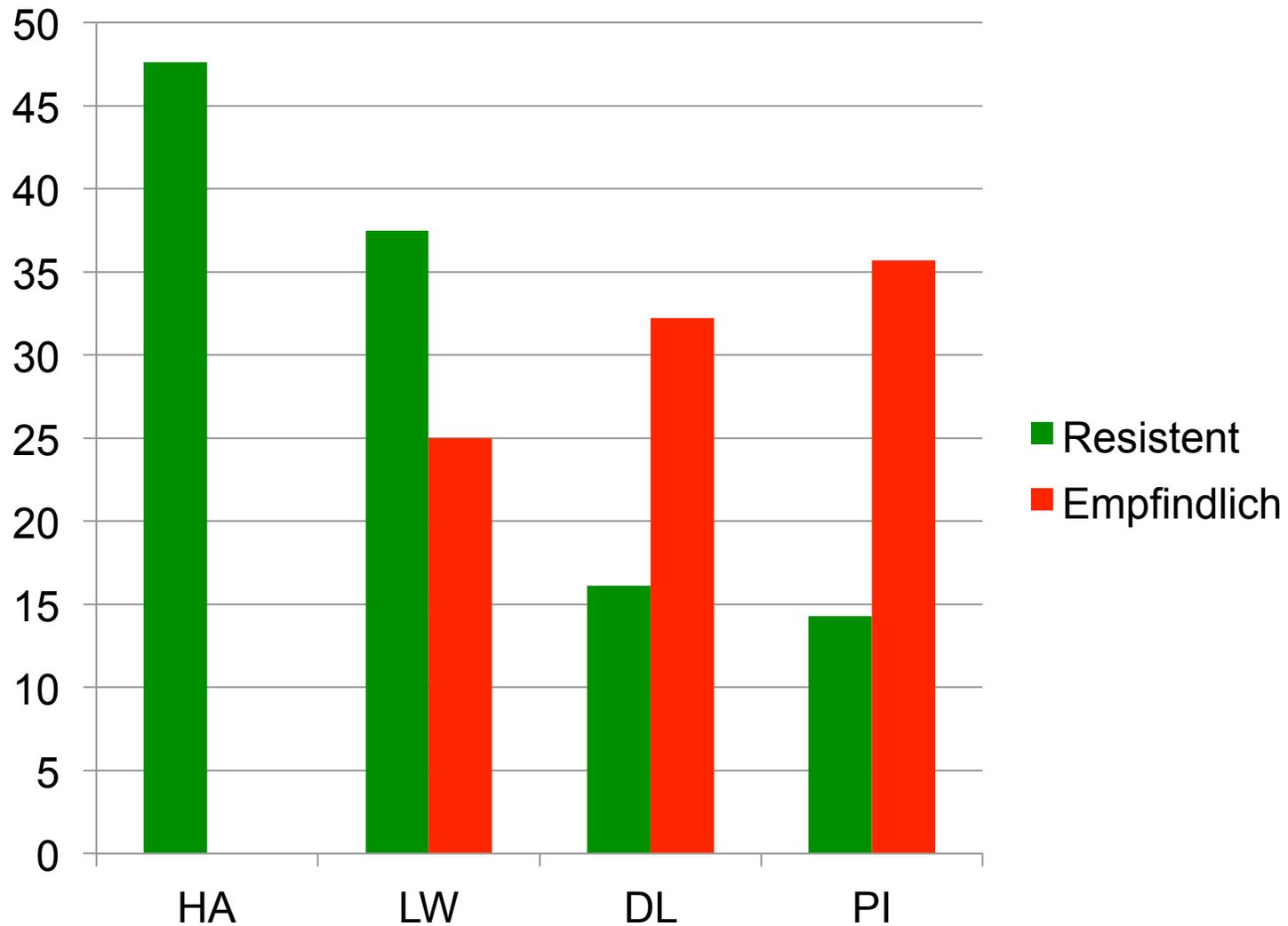


$$C \quad LLS = \sum_{i=1}^7 \left(\frac{\text{Number of marked triangles}}{\text{Number of triangles (overall)}} \times 5 \right)_i$$

Ausgeprägte Resistenzunterschiede



Identifikation Segregierender Populationen



Nachweis der genetischen Basis + Kartierung der Genregionen

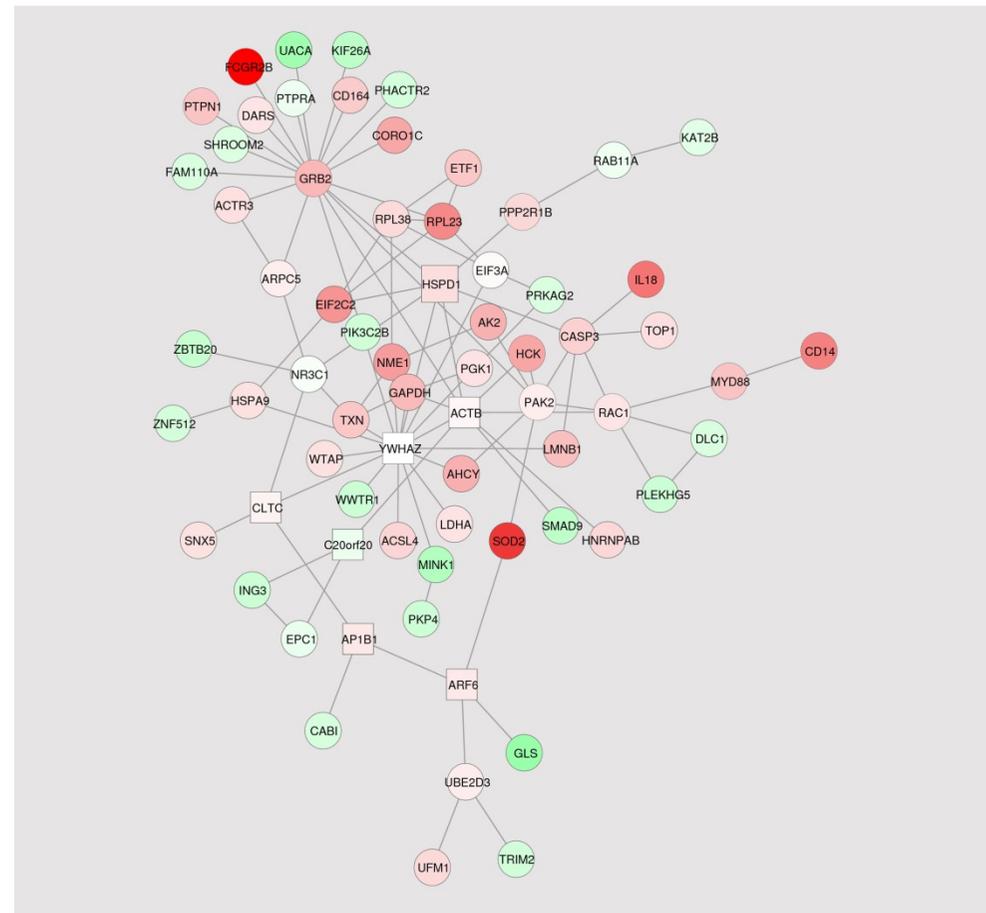
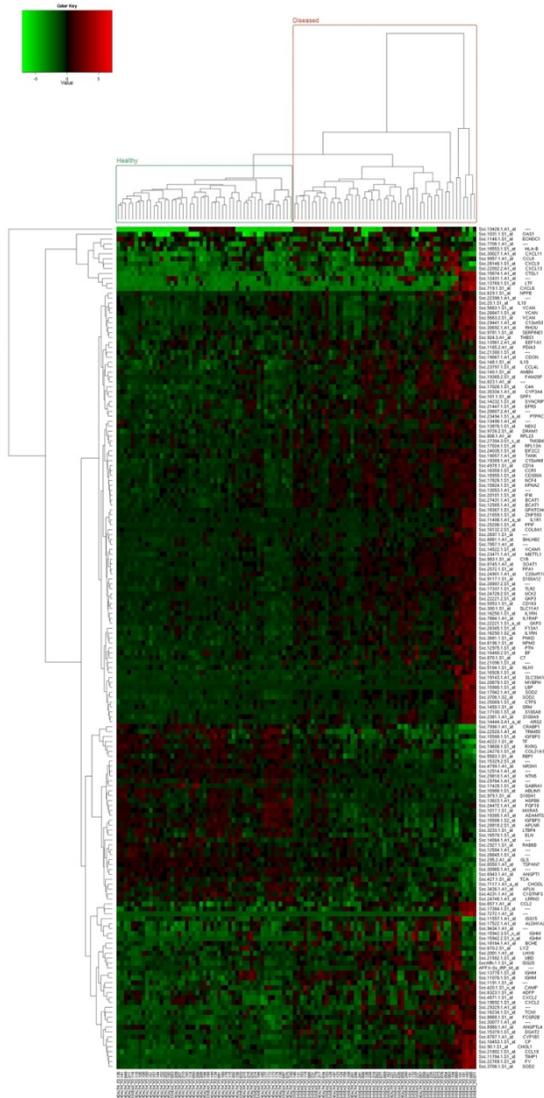
Mamm Genome

DOI 10.1007/s00335-013-9497-4

Identification of QTL affecting resistance/susceptibility to acute *Actinobacillus pleuropneumoniae* infection in swine

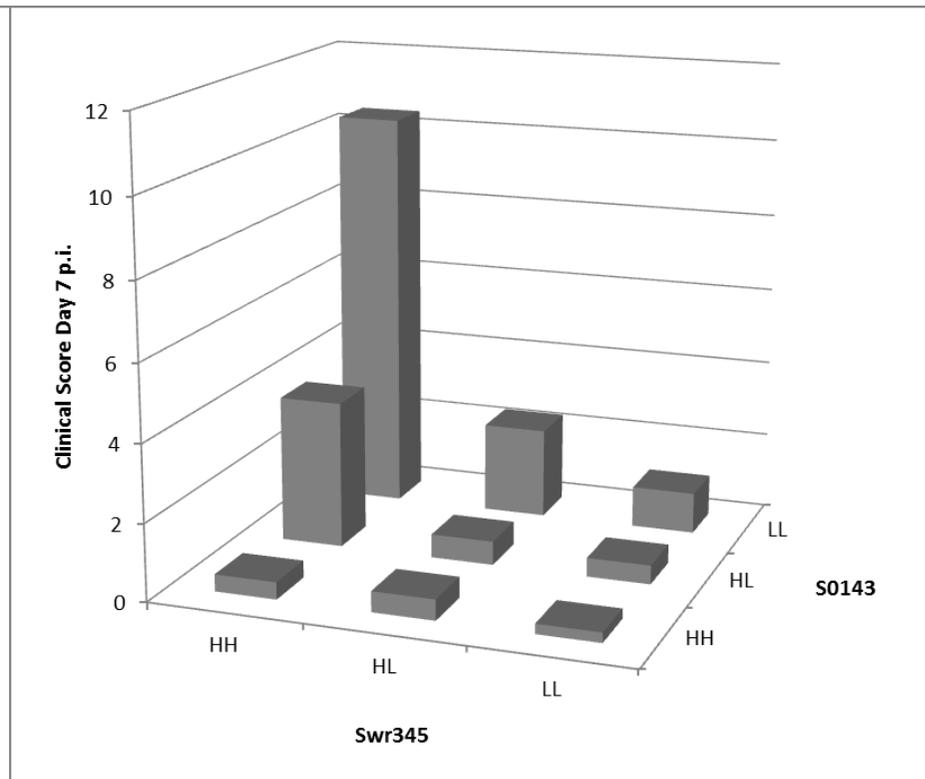
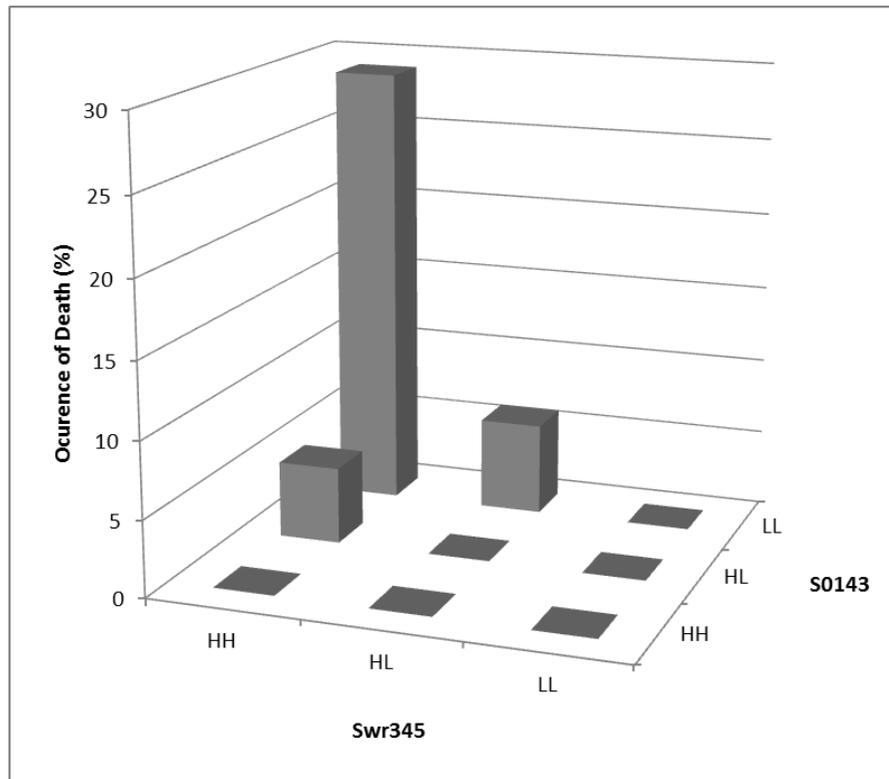
**Gerald Reiner • Natalie Bertsch • Doris Hoeltig • Martin Selke • Hermann Willems •
Gerald Friedrich Gerlach • Burkhard Tuemmler • Inga Probst • Ralf Herwig •
Mario Drungowski • Karl Heinz Waldmann**

Differentielle Expression + Identifikation zugrundeliegender Pathways



Reiner et al., 2014a Mammalian Genome

Identifikation erster Marker mit hoher Assoziation zum Phänotyp



Nächster Schritt: Feinkartierung

TP1:

Bereitstellung extremer Phänotypen



Segregierende Population
der Deutschen Landrasse



Auswahl 20 nicht verwandte Würfe
hieraus 150 Ferkel

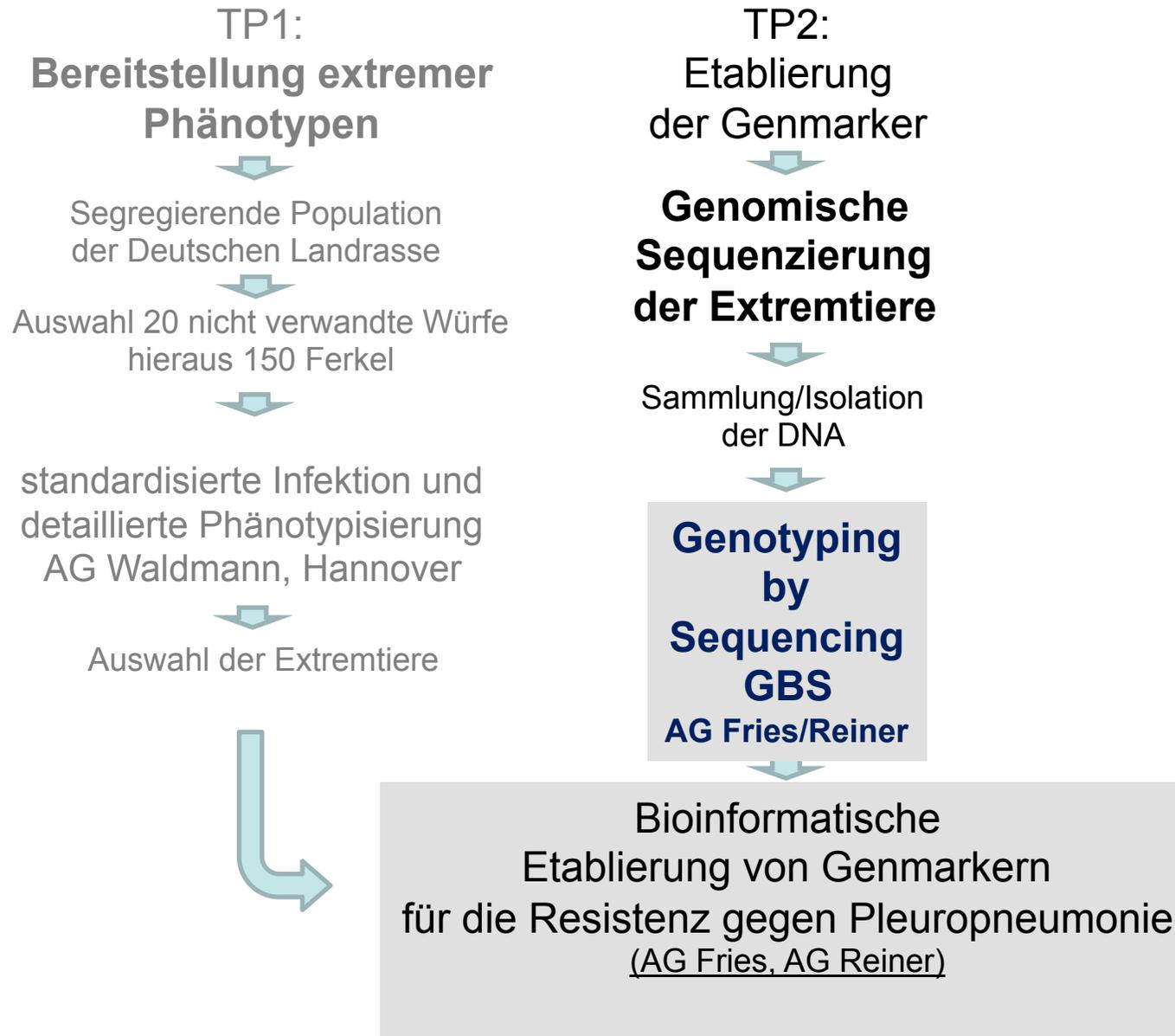


standardisierte Infektion und
detaillierte Phänotypisierung
AG Waldmann, Hannover

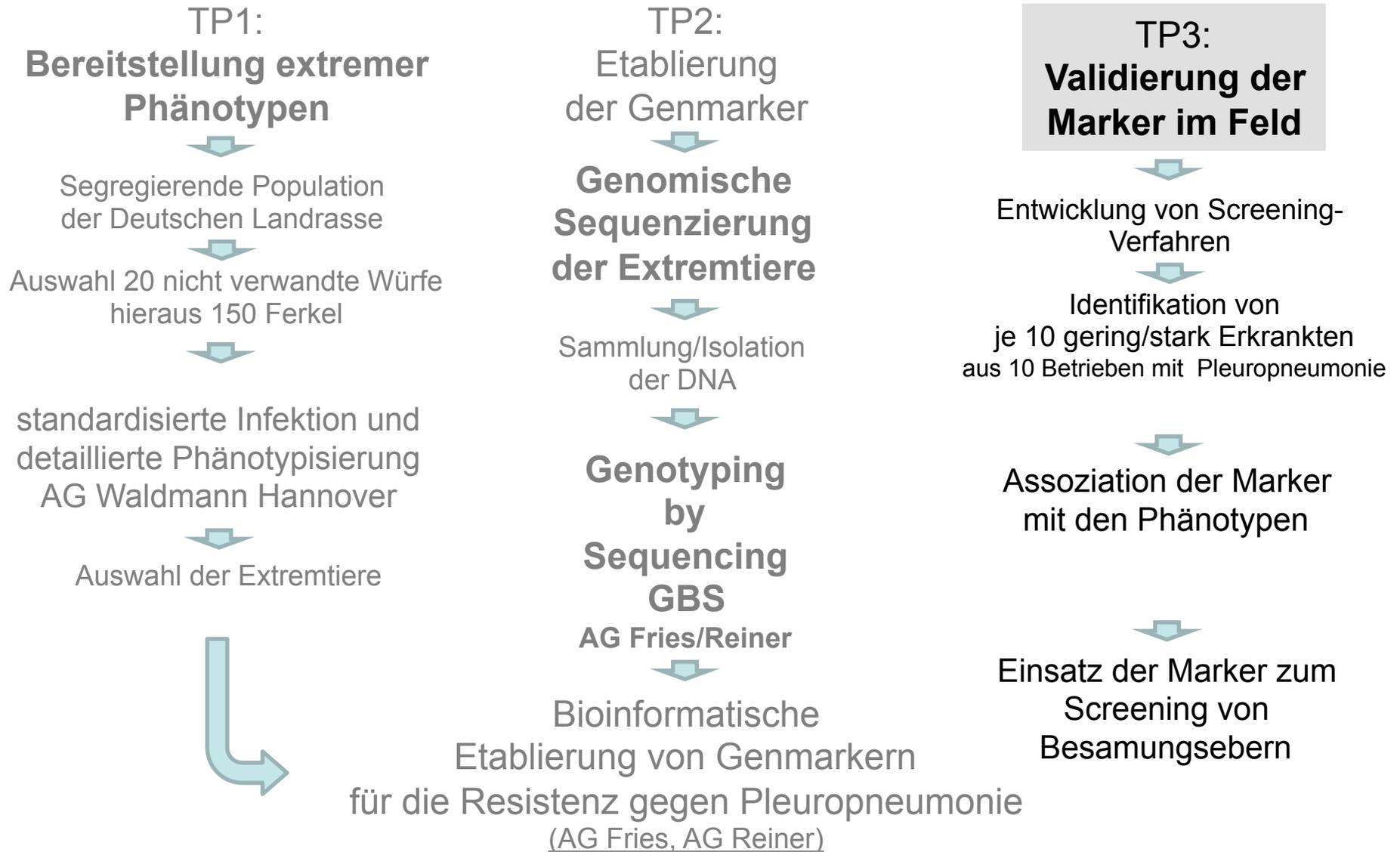


Auswahl der Extremtiere

Nächster Schritt: Feinkartierung



Nächster Schritt: Feinkartierung*



*: gefördert durch das Bundesministerium für Landwirtschaft und Ernährung 2015 bis 2017

Zusammenfassung

- Resistenzunterschiede in Populationen ✓
- durch Umwelteffekte und Polygenie kaschiert
 - nicht in klassischer Züchtung einsetzbar
- moderne Verfahren der Genomanalyse →
 - Markergenanalyse in Modellversuchen
- es zeigen sich
 - Genvarianten mit herausragender Bedeutung für die KR
 - Erreger-übergreifende Mechanismen
- Feinkartierung mittels NGS → GBS
- Etablierung von Markern
 - Risiko: Ausnahmslos Markereffekte um 1-2 % → quantitativ genetische Selektion
 - Segregationsmuster innerhalb Rassen und QTL-Ergebnisse: Risiko als gering eingeschätzt
- Hoffnung auf neue Möglichkeiten
 - Antibiotikaminimierung, Tierwohl und Gesundheit
 - Verbraucherschutz und –akzeptanz, Produktionseffizienz

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit

