

# Kartierung von Erbfehlern am Beispiel der Spinnengliedrigkeit

K.-U. Götz, J. Buitkamp

Bayerische Landesanstalt f. Landwirtschaft  
Institut für Tierzucht, Grub

# Erbfehler

- sind von allgemeinen Missbildungen zu unterscheiden
- folgen typischerweise einem monogen rezessiven Erbgang
  - ◆ nur wenn beide Eltern verdeckte Anlageträger sind, entstehen befallene Nachkommen
  - ◆ befallene Tiere werden nicht als Zuchttiere eingesetzt
- Ausschluss von Anlageträgern aus der Zucht
  - ◆ ist sinnvoll im Hinblick auf die Vermeidung von Leiden bei den Nachkommen
  - ◆ kann das Problem auf Dauer nicht lösen!
- Kontrolle **und** Bekämpfung ist mit Gentests möglich

# Stand des Wissens

- ❑ eine erbliche Ursache ist eindeutig
- ❑ der Erbgang selbst ist aber **noch nicht eindeutig geklärt**
- ❑ ein dominierendes Gen gibt es aber mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit

# Stand des Wissens

- ❑ bisher gehen fast alle sicher diagnostizierten Kälber schlüssig auf den Bullen SEMPER zurück
- ❑ Ausnahmen:
  - ◆ WAL
  - ◆ ROMSEL
- ❑ in einigen Fällen ist die mütterliche Abstammung jedoch unvollständig

# Stand des Wissens

- es ist nicht auszuschließen, dass es noch andere Wege gibt
  - ◆ in der Arbeit von Rieck und Schade (1975): PIKASSO
  - ◆ Spinnengliedrigkeit beim Bv importiert, beim Flv neu entstanden?
  - ◆ was ist mit Holstein?

# Umfang des Problems

| <b>Kategorie</b>           | <b>Anzahl</b> |
|----------------------------|---------------|
| Töchter bek. Anl.träger    | bis 25.000    |
| Kühe mit Risiko unter 50%  | min. 20.000   |
| Risikobullen in Wartephase | 324           |

# Kartierungsansatz

- ❑ Problem: 3 Milliarden Basenpaare, vermutlich nur eines verändert
- ❑ direkte Suche ist unmöglich
- ❑ Ansatz:
  - ◆ Markierung von rund 200 Chromosomenabschnitten mit genetischen Markern
  - ◆ Beobachtung von *Kosegregation* von Markern und Erbkrankheit bzw. Gesundheit

# Ablauf der Kartierung

## ☐ Materialsammlung

- ◆ eindeutig diagnostiziert
- ◆ sichere Abstammung
- ◆ mehrere Familien
- ◆ befallene und gesunde Nachkommen

## ☐ Grobkartierung

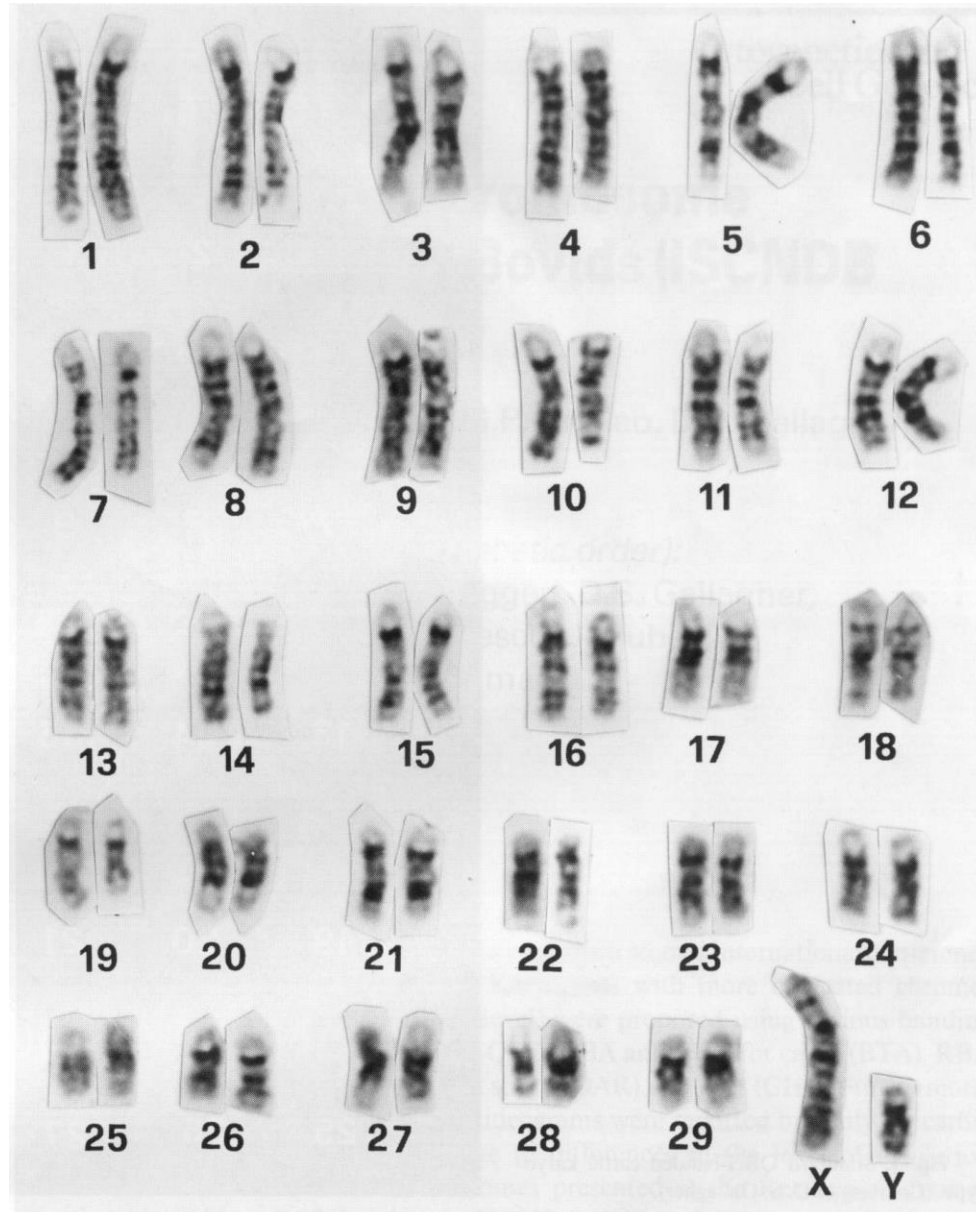
- ◆ **wo** ist das Gen mit dem Erbfehler?
- ◆ indirekter Gentest

## ☐ Feinkartierung

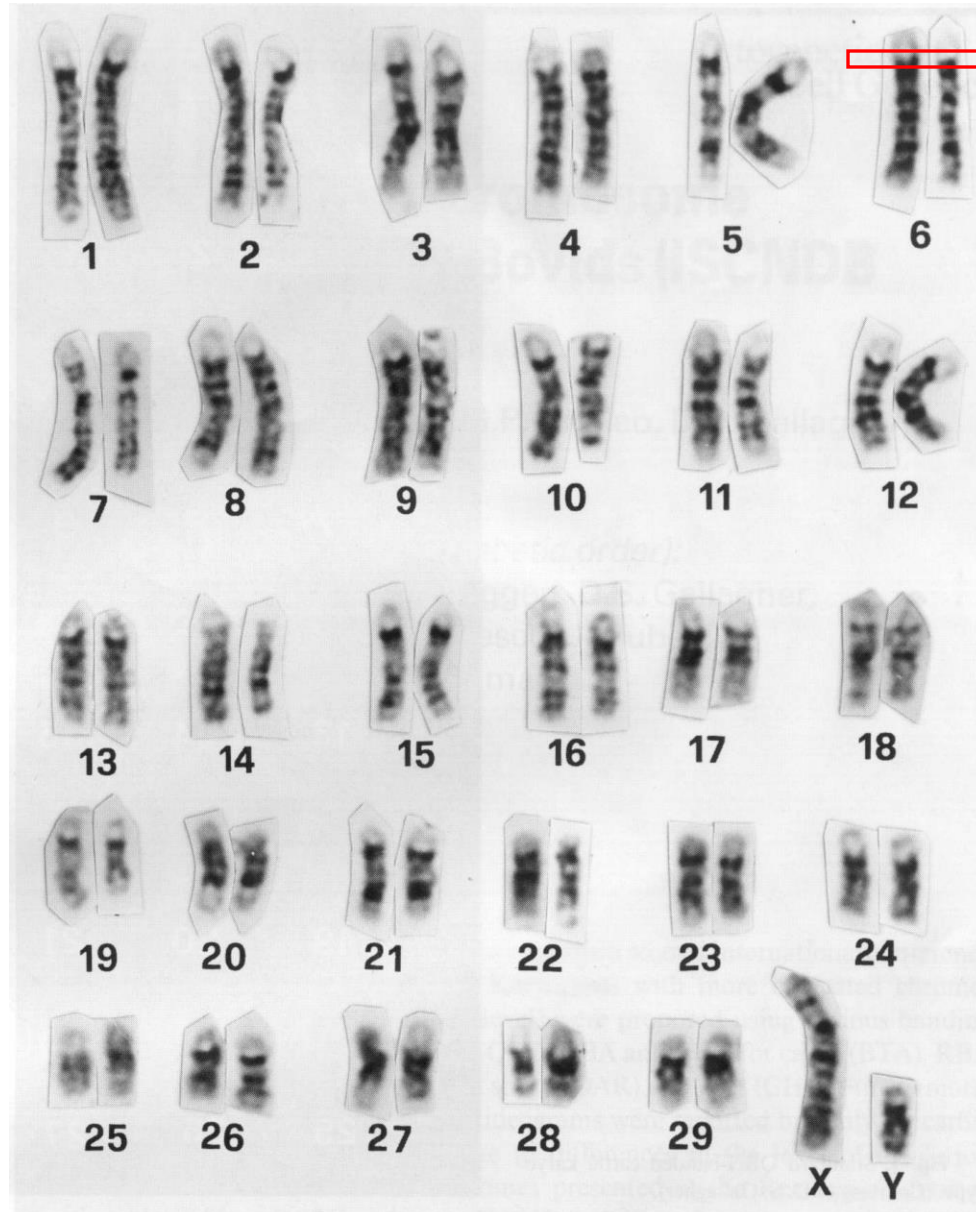
- ◆ **was** ist das Gen mit dem Erbfehler?
- ◆ direkter Gentest



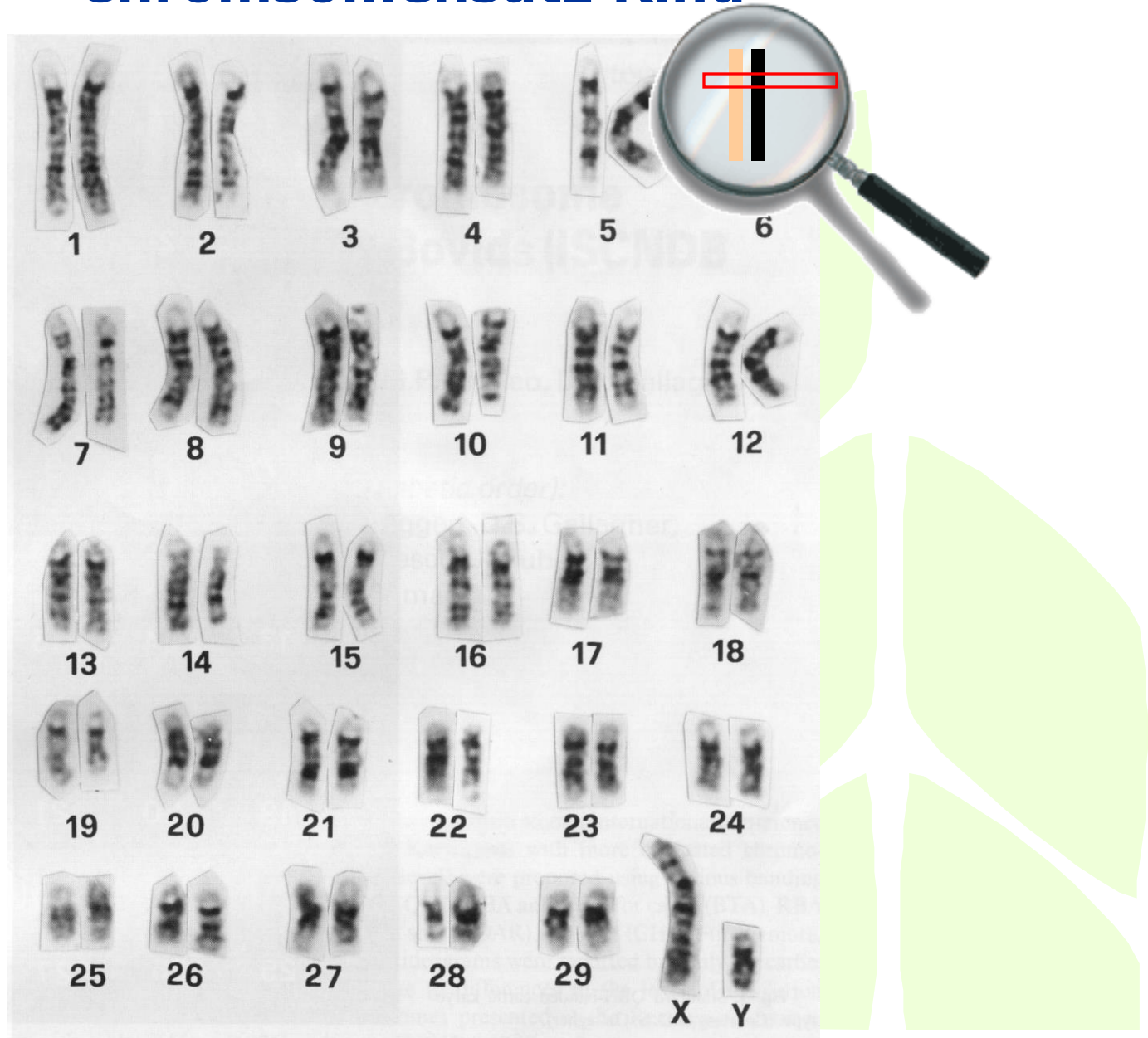
# Chromosomensatz Rind



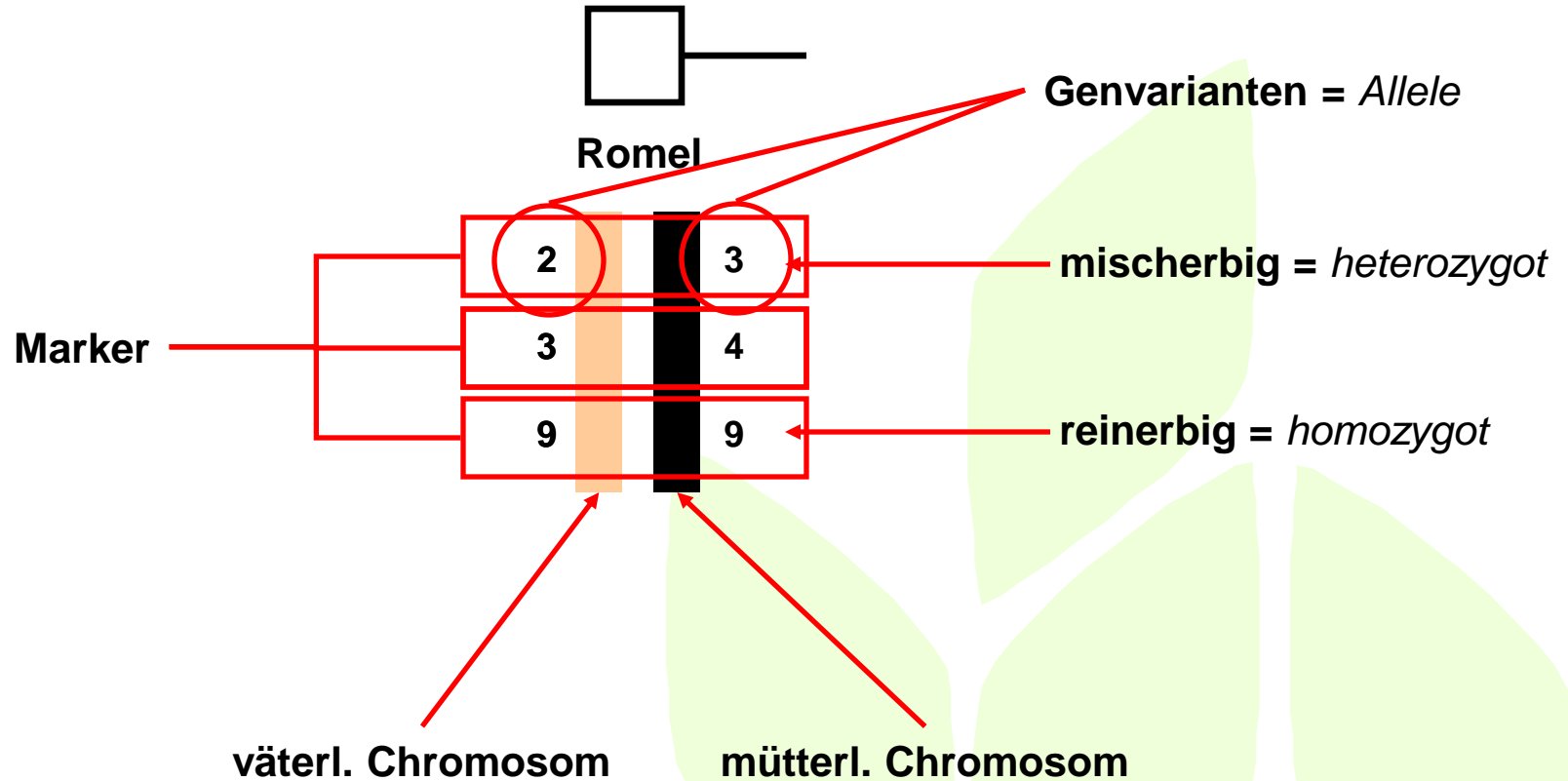
# Chromosomensatz Rind



# Chromosomensatz Rind

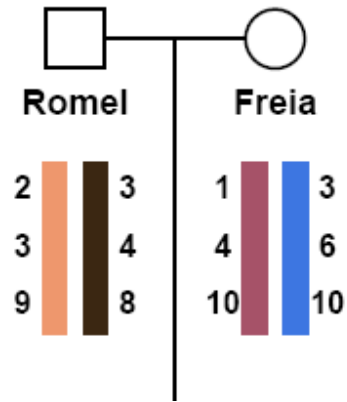


# Grundbegriffe

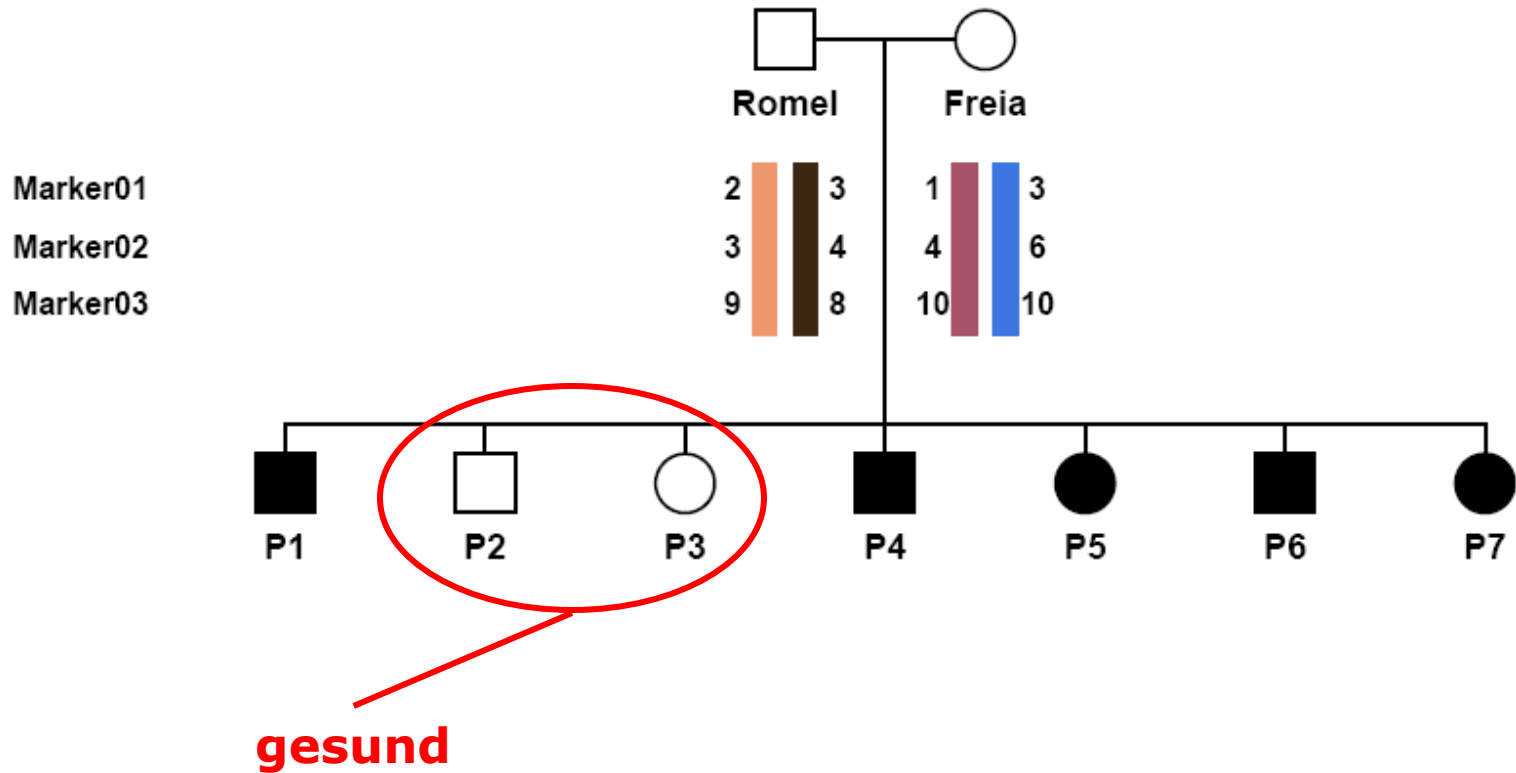


# Prinzip der Kopplungsanalyse

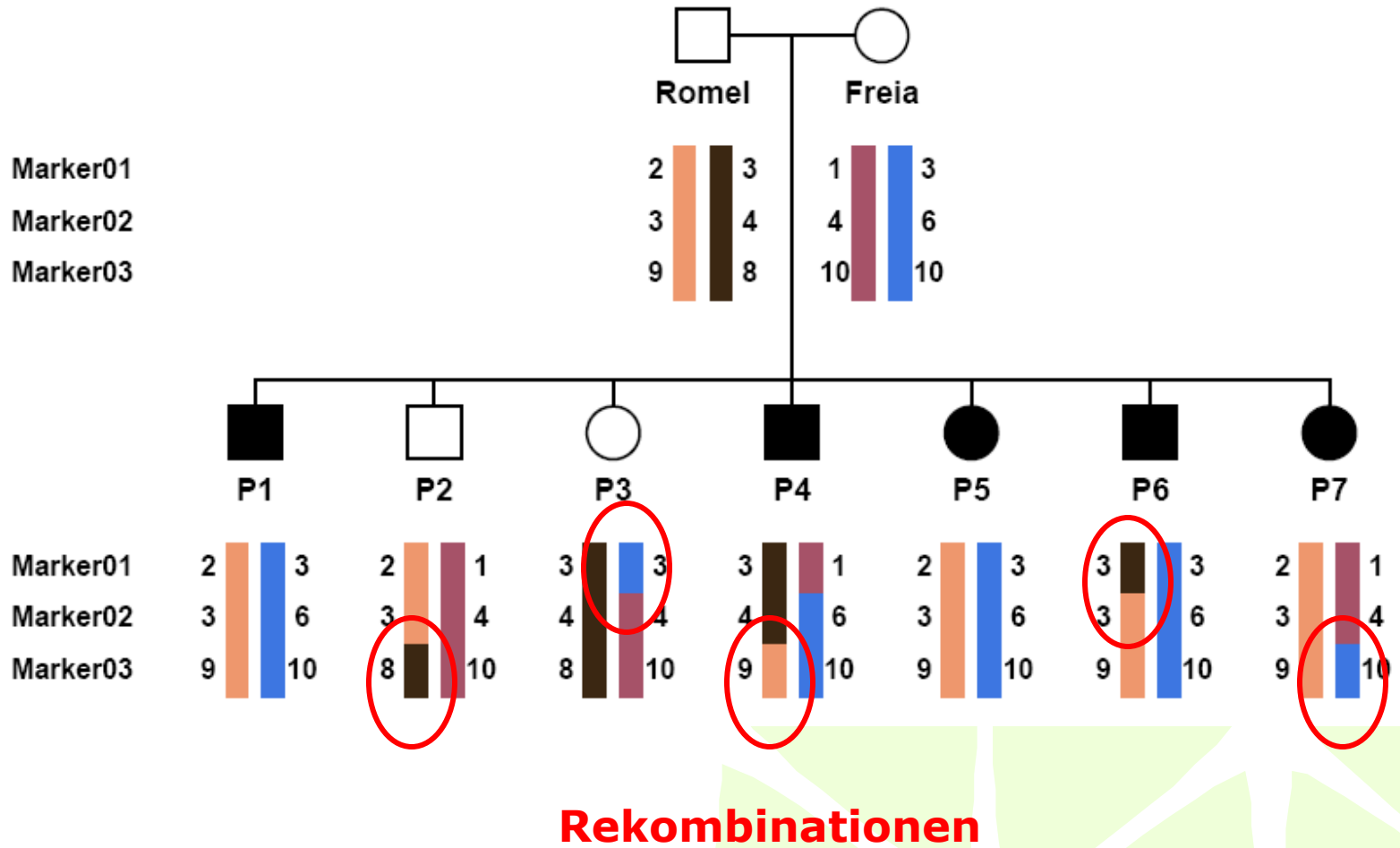
Marker01  
Marker02  
Marker03



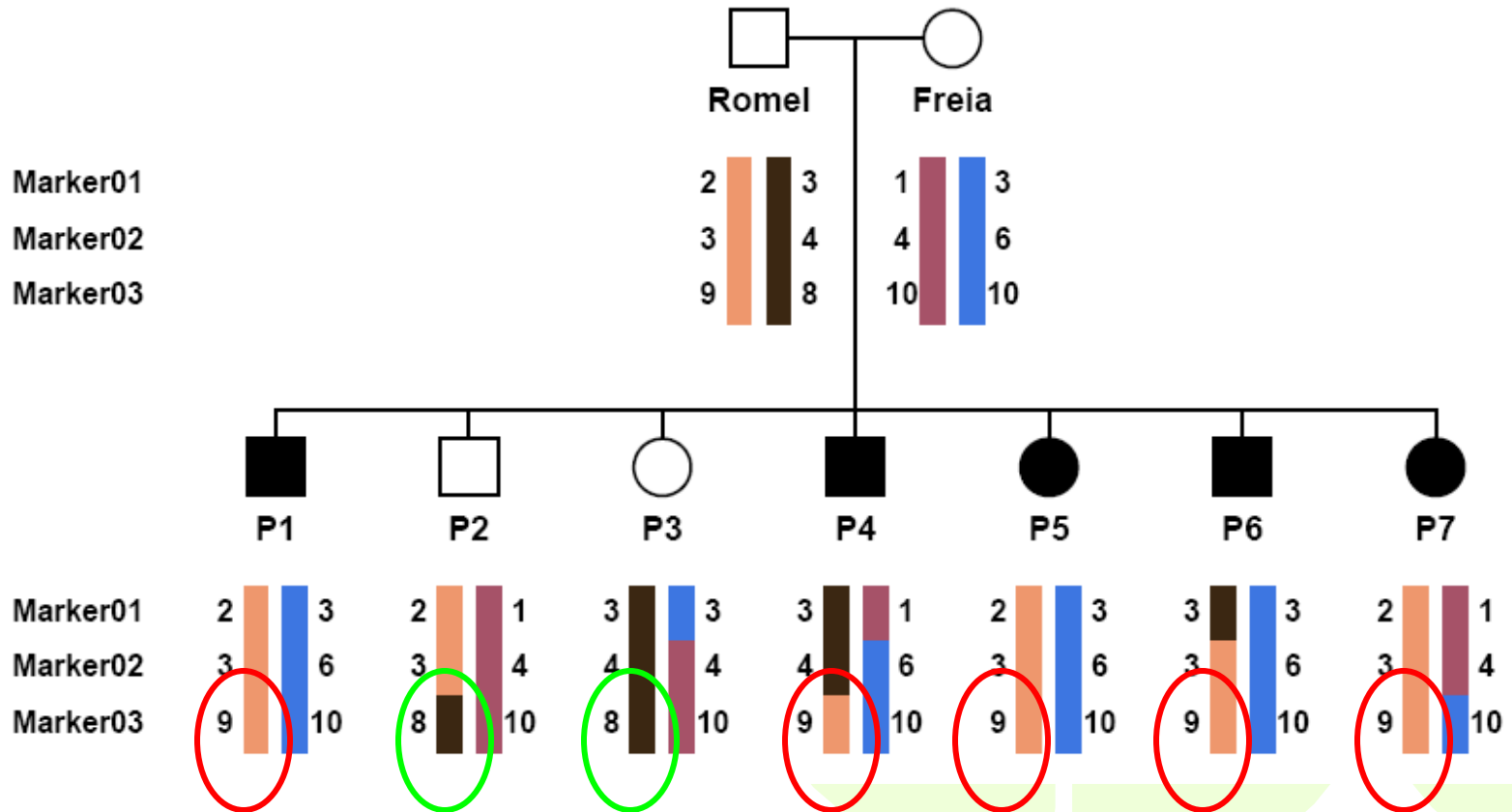
# Prinzip der Kopplungsanalyse



# Prinzip der Kopplungsanalyse



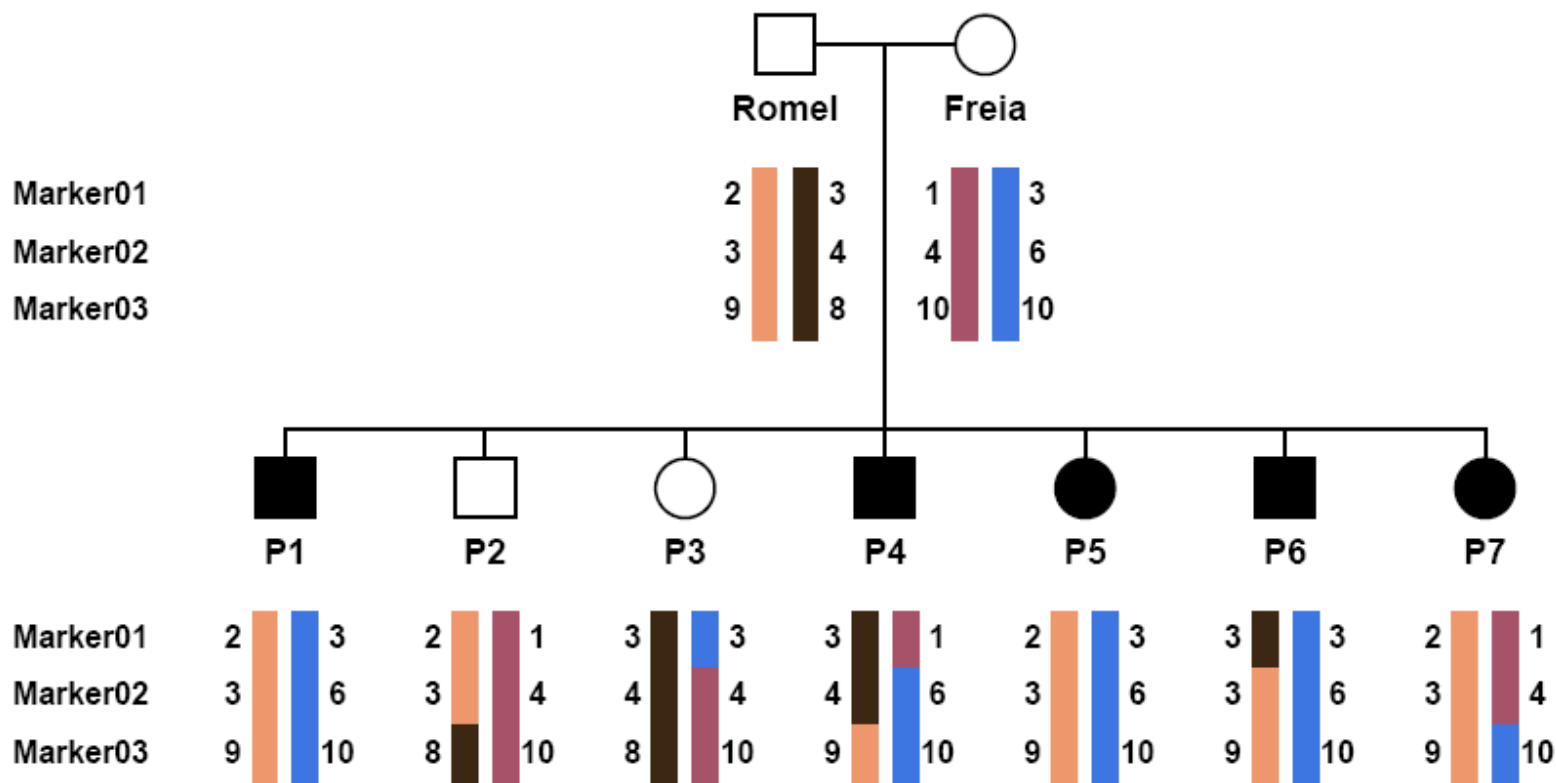
# Prinzip der Kopplungsanalyse



=> Erbfehler geht mit Marker 03



# Kopplungsanalyse



## LOD-Score

|          |       |
|----------|-------|
| Marker01 | -0,02 |
| Marker02 | 0,4   |
| Marker03 | 1,3   |

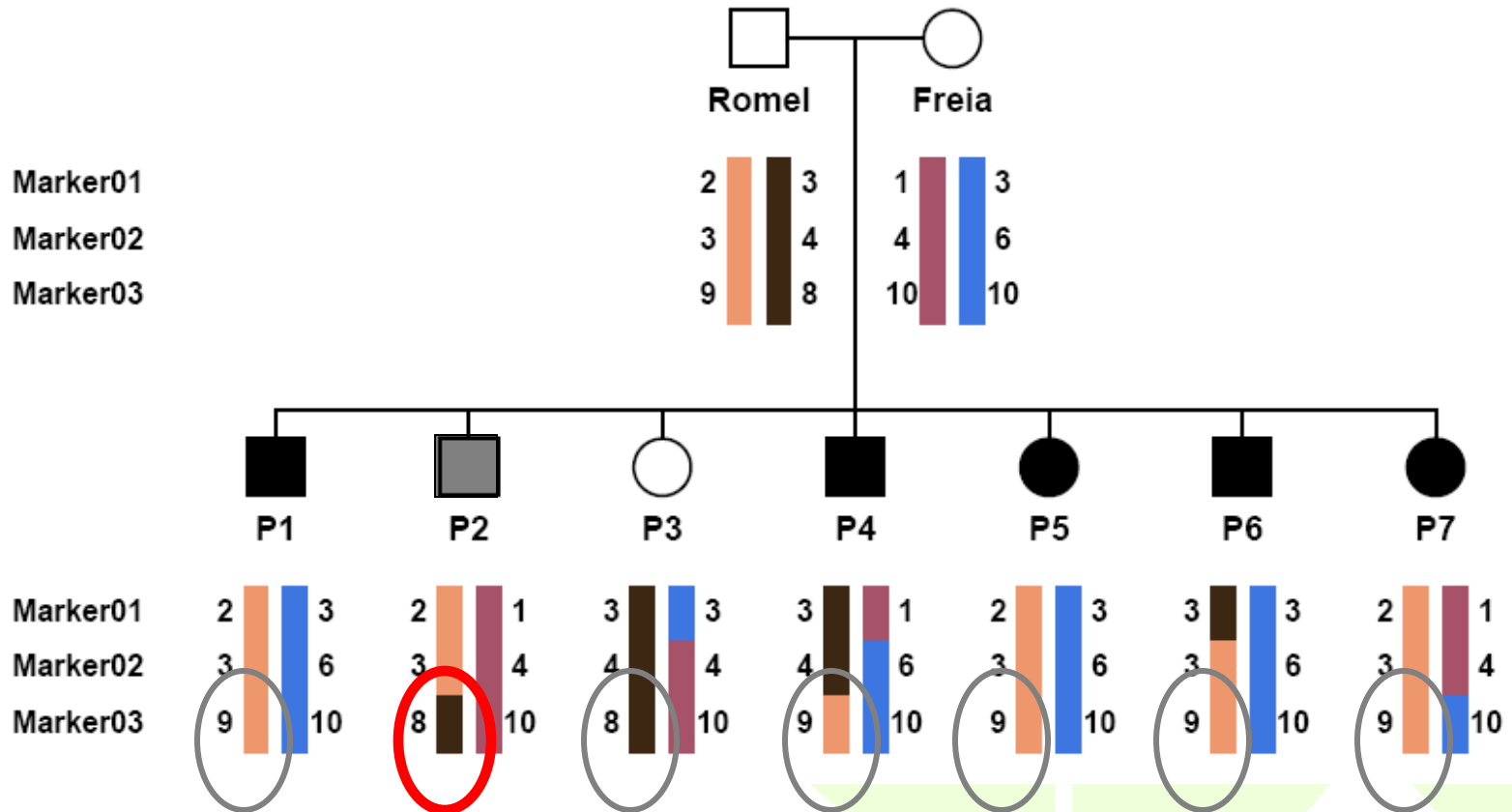
# Zwischenbilanz

- ❑ Marker 3 kosegregiert mit der Erkrankung
- ❑ Rekombinationen sind einerseits hinderlich, andererseits erleichtern sie das Erkennen von Kopplung
- ❑ bei der Mutter ist der Genotyp (10-10) nicht informativ
- ❑ LOD = "log of the odds"
  - ◆  $\log(\text{Pr}(\text{Kopplung})/\text{Pr}(\text{keine Kopplung}))$

# Mögliche Schwierigkeiten

- ❑ Phänokopien = Tier zeigt Symptome, ohne dass es tatsächlich erkrankt ist (z.B. Diagnose durch Landwirt)
- ❑ wird bei WAL und ROMSEL vermutet

# Problem Phänokopie



## LOD-Score

Marker03 original

1,3

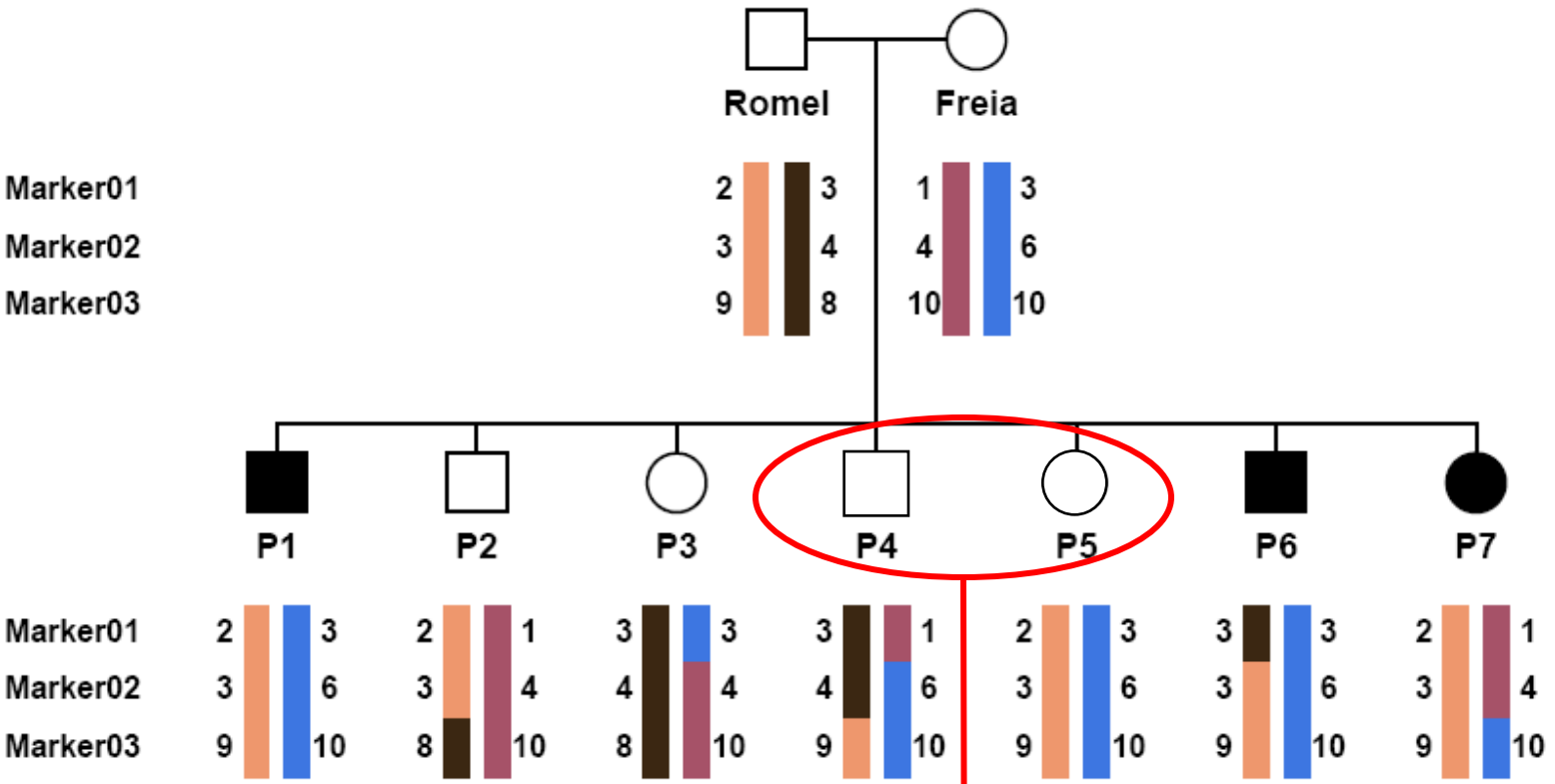
Marker03 Phänokopie

0,42

# Mögliche Schwierigkeiten

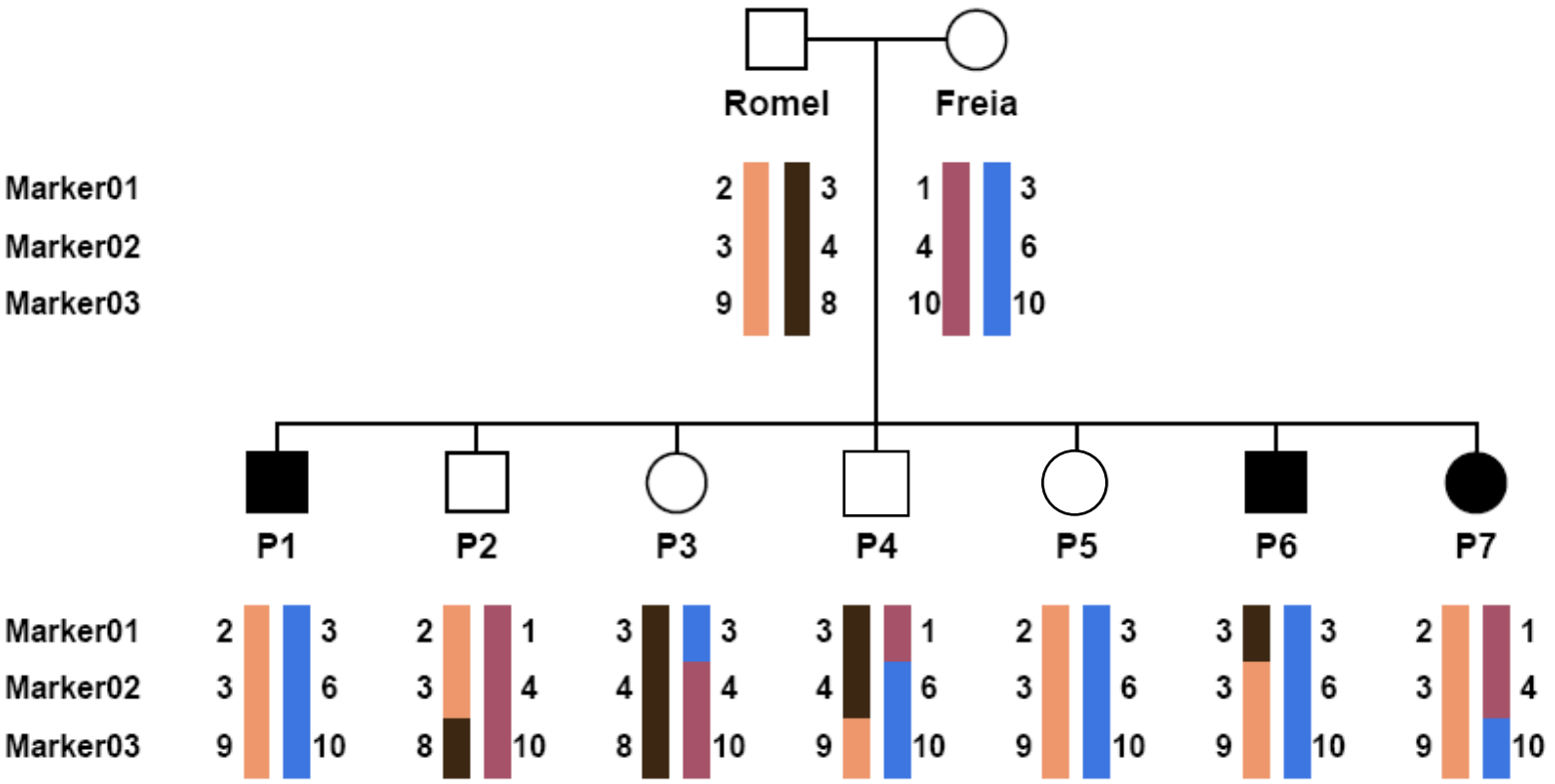
- ❑ Phänokopien = Tier zeigt Symptome, ohne dass es tatsächlich erkrankt ist (z.B. Diagnose durch Landwirt)
- ❑ unvollständige Penetranz = Tier zeigt keine Symptome, obwohl es erkrankt ist

# Problem unvollst. Penetranz



**phänot. gesund**

# Problem unvollst. Penetranz



|                              | <b>LOD-Score</b> |
|------------------------------|------------------|
| Marker03 original            | 1,3              |
| Marker03 unvollst. Penetranz | 0,45             |

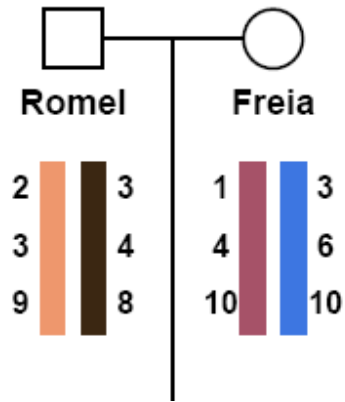
# Mögliche Schwierigkeiten

- ❑ Phänokopien = Tier zeigt Symptome, ohne dass es tatsächlich erkrankt ist (z.B. Diagnose durch Landwirt)
- ❑ unvollständige Penetranz = Tier zeigt keine Symptome, obwohl es erkrankt ist
- ❑ Marker in einer Region zufällig nicht informativ
  - ◆ einfach feststellbar
  - ◆ Nacharbeiten erforderlich
- ❑ Marker nicht kodominant
  - ◆ Nullallele
  - ◆ Mutationen
- ❑ Fehltypisierungen
  - ◆ Qualitätsmanagement



# Haplotyp

Marker01  
Marker02  
Marker03



# Haplotyp



Romel

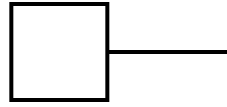
Marker01

Marker02

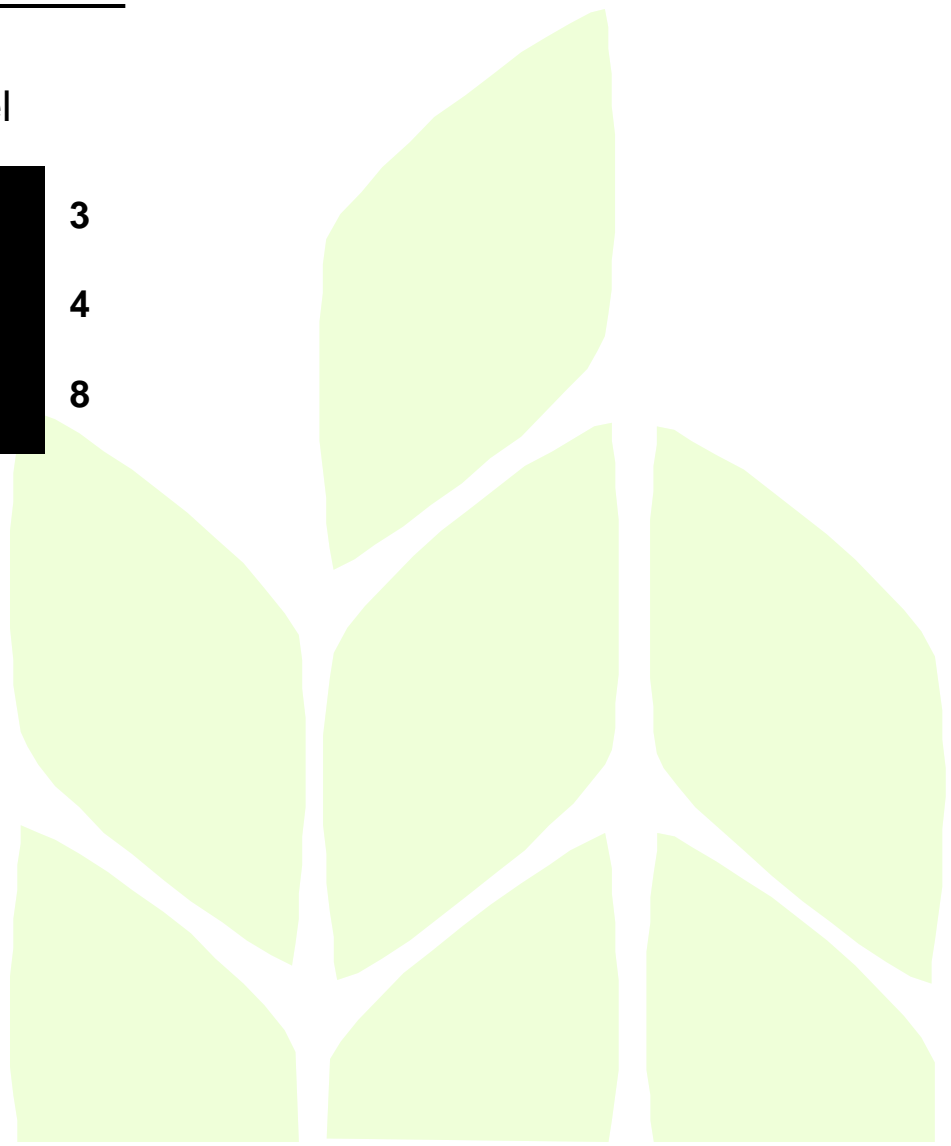
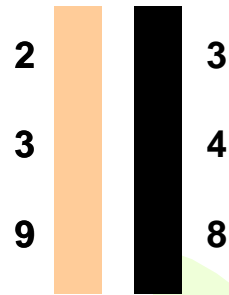
Marker03



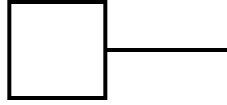
# Haplotyp



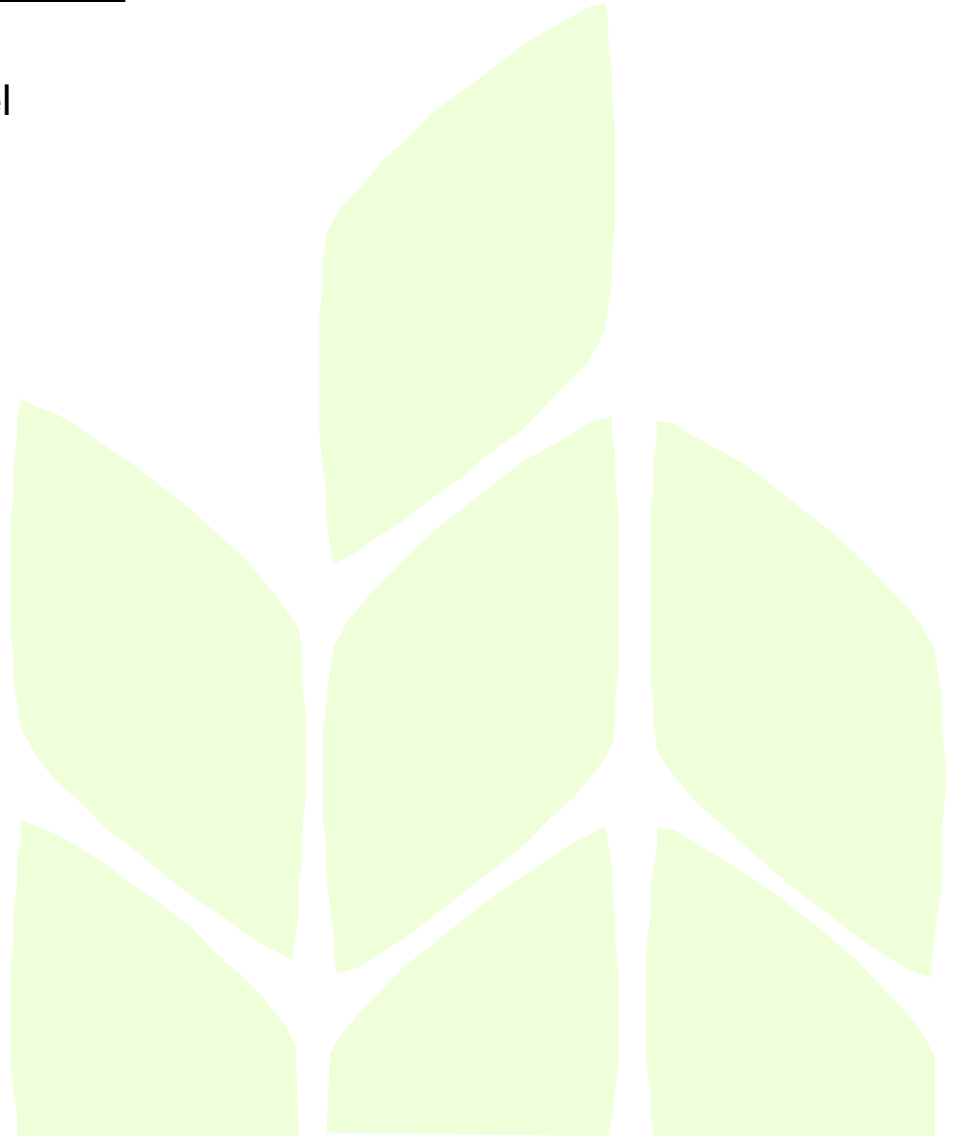
Romel



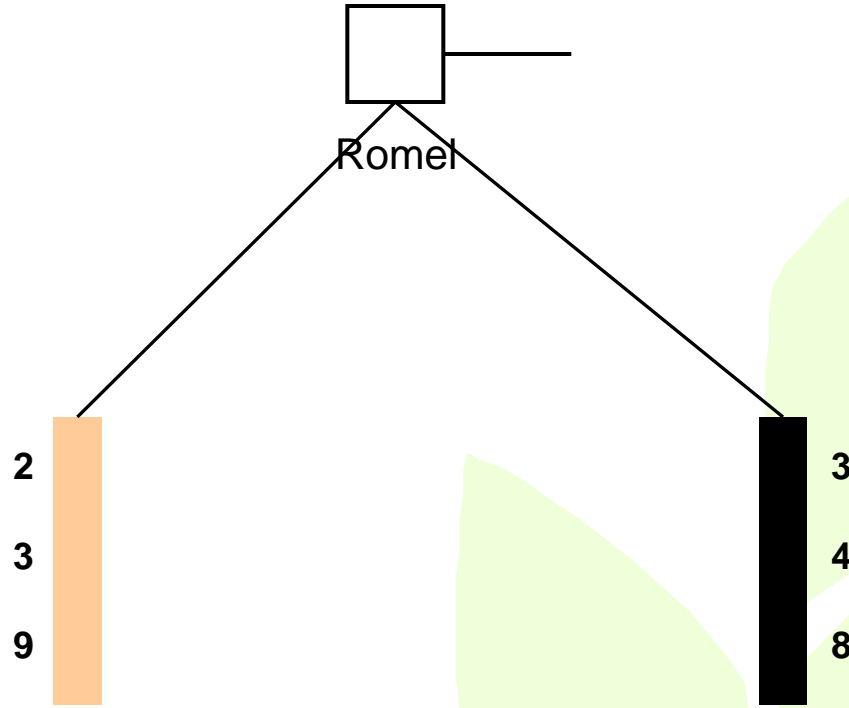
# Haplotyp



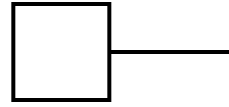
Romel



# Haplotyp



# Haplotyp



Romel



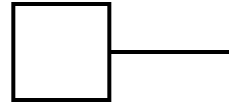
väterlicher Haplotyp



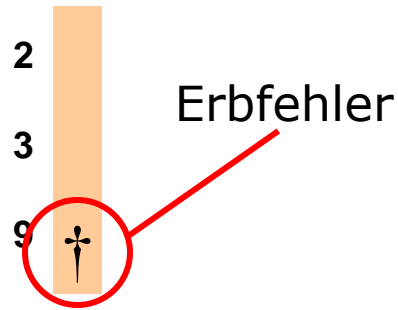
mütterlicher Haplotyp



# Haplotyp



Romel

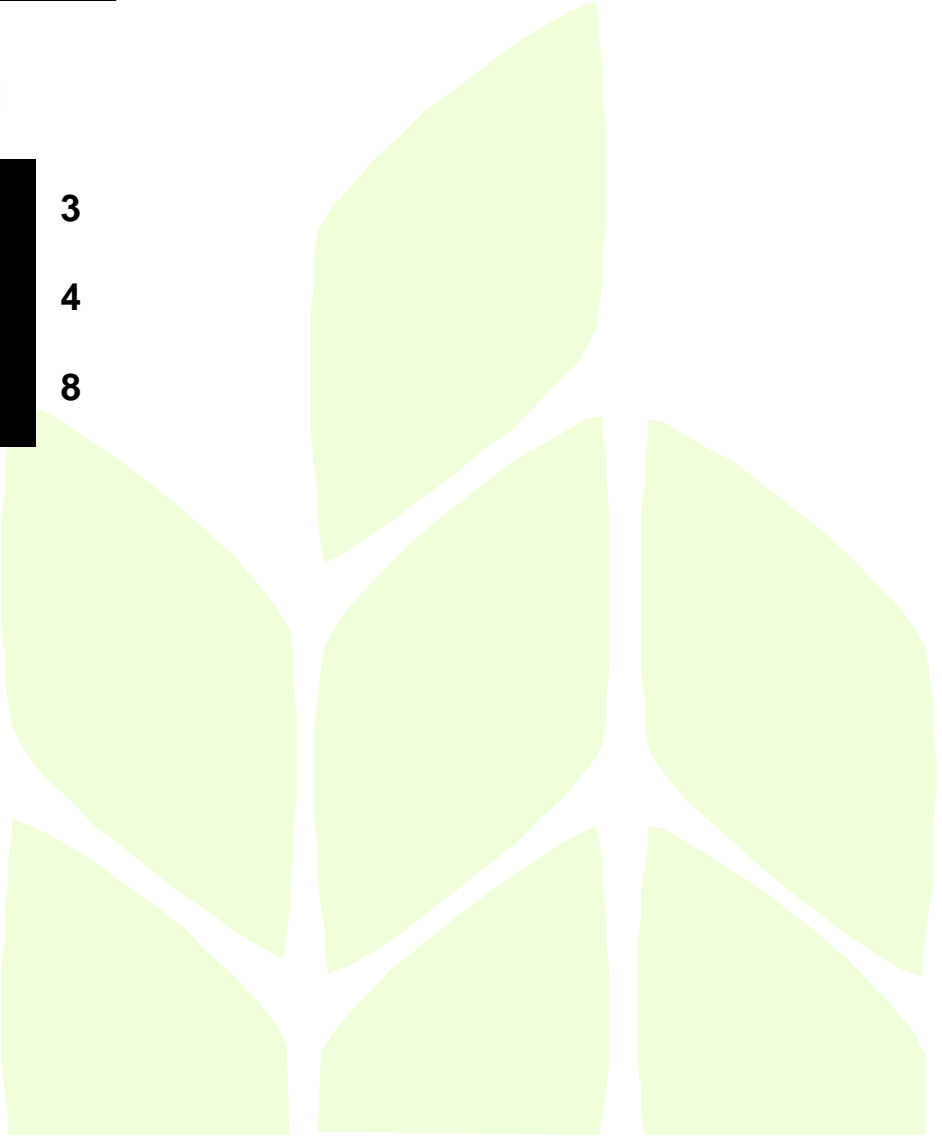
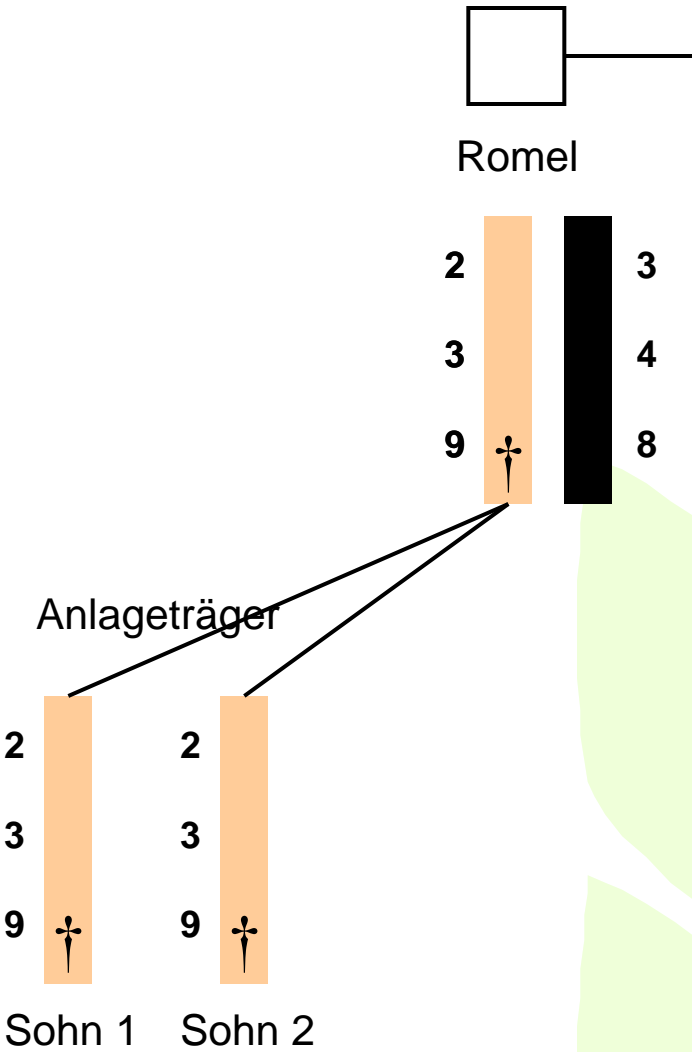


väterlicher Haplotyp



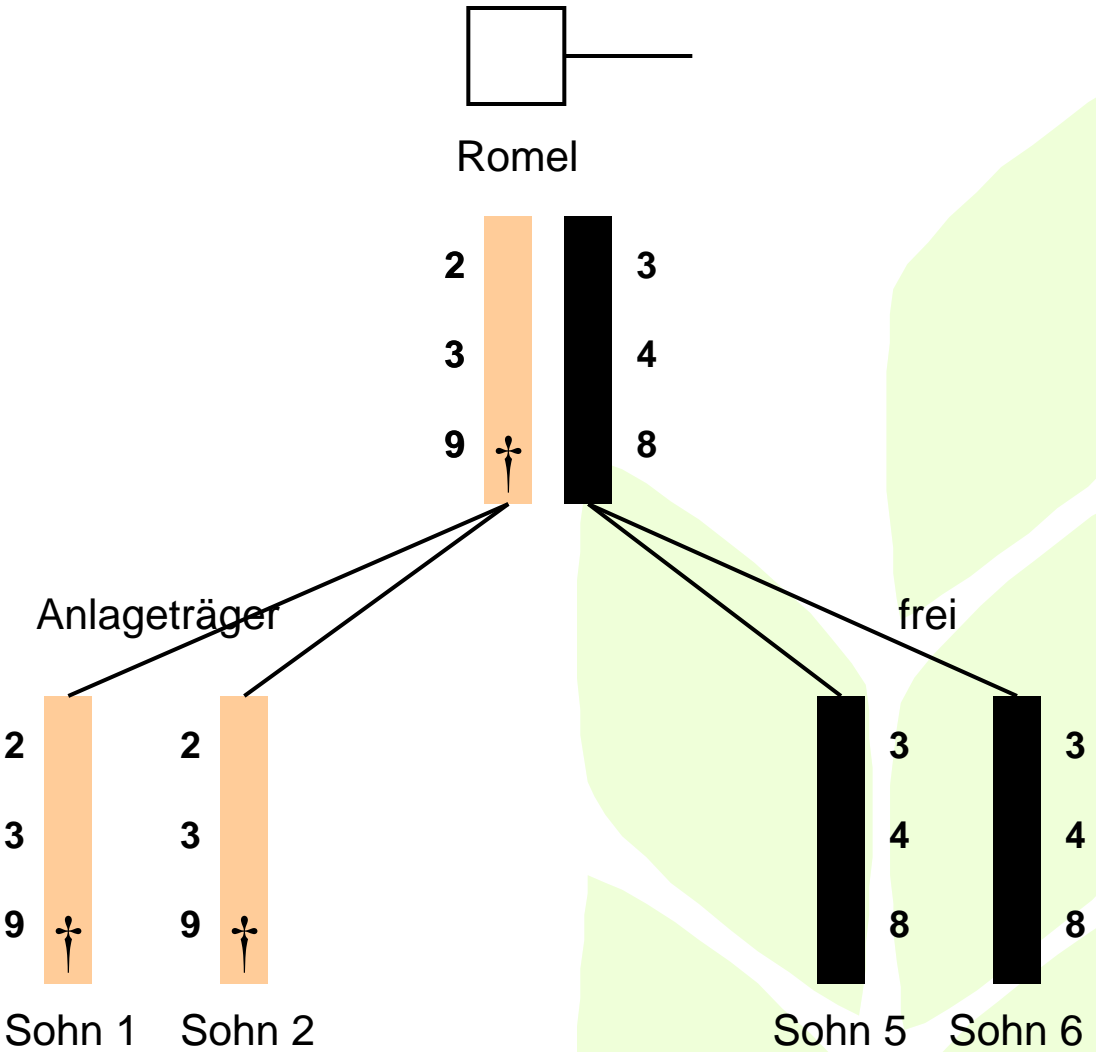
mütterlicher Haplotyp

# Indirekter Gentest

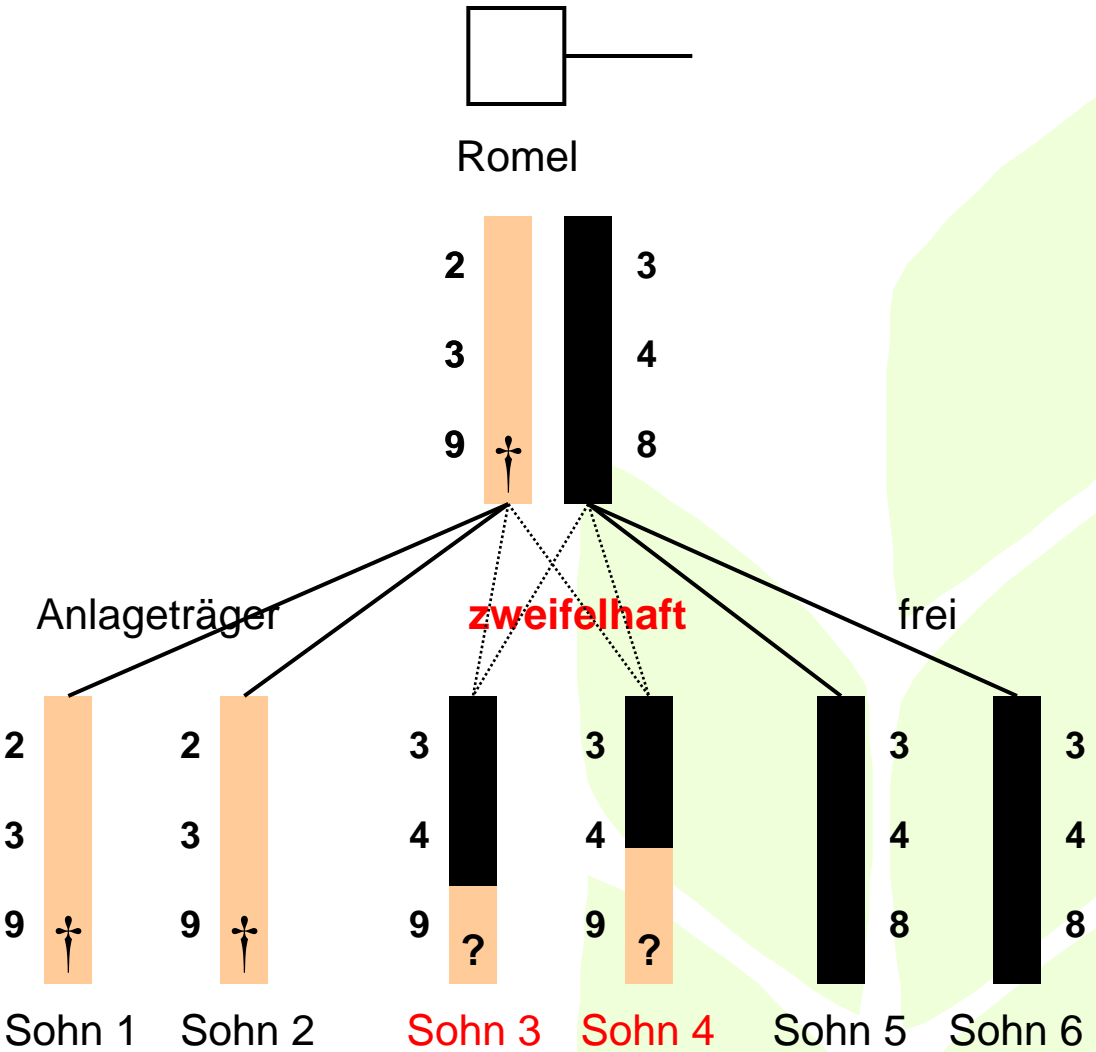




# Indirekter Gentest



# Indirekter Gentest



# Indirekter Gentest

## □ Anwendbarkeit

- ◆ innerhalb väterl. Familien, in denen bereits mehrmals Spinnengliedrigkeit aufgetreten ist

## □ Voraussetzung für die Untersuchung eines Tieres

- ◆ väterlicher Haplotyp ist bekannt
- ◆ Haaprobe vom Tier selbst
- ◆ Haarprobe von der Mutter des Tieres

# Indirekter Gentest

## □ mögliche Ergebnisse:

- ◆ Tier ist kein Anlageträger
- ◆ Tier ist Anlageträger
- ◆ es hat eine Rekombination stattgefunden => kein Ergebnis!

# Indirekter Gentest

## □ mögliche Ergebnisse:

- ◆ Tier ist kein Anlageträger ~40%
- ◆ Tier ist Anlageträger ~40%
- ◆ es hat eine Rekombination stattgefunden => kein Ergebnis! ~20%

# Indirekter Gentest

## □ mögliche Ergebnisse:

- ◆ Tier ist kein Anlageträger ~40%
- ◆ Tier ist Anlageträger ~40%
- ◆ es hat eine Rekombination stattgefunden => kein Ergebnis! ~20%

## □ Komplikationen

- ◆ Mutter nicht "sauber"

# Bisheriger Stand

- ❑ Beginn der Arbeiten im März 2006
- ❑ **Set 1:**
  - ◆ 4 Halbgeschwister-Familien
  - ◆ ROMEL, EMAIL, LANDMANN, NAAB
  - ◆ 19 betroffene Nachkommen
- ❑ 199 genetische Marker (PD Dr. Kühn, Dummerstorf)
- ❑ erste Untersuchung
- ❑ Nacharbeiten ausgefallener Typisierungen
- ❑ Nacharbeiten nicht informativer Marker
- ❑ erste Hinweise
- ❑ schwache LOD-Scores

## Set 2

- ❑ verfügbar seit Juli 2006
- ❑ 23 betroffene Nachkommen aus denselben Familien
- ❑ Untersuchung der Marker in den interessanten Regionen aus Set 1
- ❑ Ergebnis:
  - ◆ Region 1: LOD=6
  - ◆ Region 2: LOD=1,
  - ◆ Region 3: LOD=1,
- ❑ sehr einheitliches Bild innerhalb der ROMEL-Familie



# Set 3

- seit September 2006
- 15 weitere befallene Nachkommen
- Typisierung für die relevanten Regionen
- Erhärtung der Ergebnisse aus Sets 1 und 2

# Sonstiges

- Typisierung einer Zufallsstichprobe von 200 Tieren
  - ◆ Schätzung von Allelfrequenzen für Kopplungsanalyse
  - ◆ zuverlässigere Ergebnisse
- Anpaarungsversuch
  - ◆ 2 Wellen à 6 Nachkommen
  - ◆ Schlachtung im 5. bzw. 7. Trächtigkeitsmonat
  - ◆ bisher **kein** befallenes Tier
- Typisierung von 100 verdächtigen Besamungsbullen
  - ◆ Überprüfung der Brauchbarkeit des Tests
- Verfeinerung der Markerkarte in der interessantesten Region
  - ◆ bessere Haplotypen

# Ausblick

- Abschluss der Arbeiten bis Ende März
- Übergabe der Ergebnisse an Tierzuchtforschung e.V.
- Etablierung des Tests im Labor der GeneControl GmbH
  - ◆ Methodik
  - ◆ Typisierungsprogramm
- Vergleichstypisierungen
- kommerzieller Einsatz
  - ◆ vermutlich zunächst nur in der ROMEL-Familie
  - ◆ schrittweise Erweiterung auf weitere Familien
- Feinkartierung im Rahmen des FUGATO-Projekts

**PaGeMoRi**

**Ende**

# Erst ab dem 2. Kalb?

- ❑ ein Kalb gilt als Beweis der Anlageträgerschaft!
- ❑ nur, wenn dann lange nichts mehr kommt, sind Zweifel gerechtfertigt
- ❑ erst bei 100 **Risikopaarungen** lassen sich diese Zweifel statistisch absichern
- ❑ dies wird beim Prüfeinsatz niemals erreicht