

Maedi-Visna beim Schaf - gibt es züchterische Möglichkeiten der Bekämpfung?

Gesine Lühken

Institut für Tierzucht und Haustiergenetik, Justus-Liebig-Universität Gießen

Einleitung

Eine alternative Strategie zur Bekämpfung von MV beim Schaf könnte die Selektion auf eine geringere genetische Empfänglichkeit für eine Infektion durch das Virus und/oder die Entwicklung von Krankheitssymptomen sein. Es gibt deutliche Hinweise auf eine genetische Grundlage für die MV-Empfänglichkeit beim Schaf und auf eine Variabilität dieses Potentials innerhalb und vor allem auch zwischen Rassen [1, 2].

In U.S.-amerikanischen MV-infizierten Schafherden wurden bereits Assoziationen von einigen genetischen Markern mit Parametern der MV-Empfänglichkeit (Serologie, Provirus-Gehalt, klinische Symptome) festgestellt (Übersichten bei [3, 4]). Die vielversprechendste Genvariante ist ein Aminosäureaustausch (E>K) an Position 35 des Transmembranproteins 154 (TMEM154). Zudem korrelieren die Frequenzen des als empfänglich bzw. unempfindlich geltenden Allels (E bzw. K) bei einer Reihe von untersuchten Schafrassen mit der für die entsprechende Rasse beobachteten Grad der Empfänglichkeit gegenüber MV [5]. Eine weitere interessante Genvariante ist eine Deletion von 4 Basenpaaren (aatg) in der Promotorregion des C-C-Motiv Chemokinrezeptor 5-Gens (CCR5), die mit einer niedrigeren Provirus-Belastung bei MV-infizierten Schafen in Verbindung gebracht werden konnte [6]. Menschen mit einer Deletion in einem anderen Bereich dieses Gens sind resistent gegenüber einer Infektion durch HIV [7].

Für Länder außerhalb Nordamerikas wurden bisher keine Studien zur Assoziation von Genvarianten mit der MV-Empfänglichkeit von Schafen publiziert. Ziel dieses Projekts war es daher, Hinweise auf eine mögliche Eignung der beiden Varianten in den Genen TMEM154 und CCR5 für eine züchterische Verringerung der MV-Empfänglichkeit in deutschen Schafpopulationen zu erhalten.

Material und Methoden

Im Rahmen der Untersuchung auf den MV-Status von Schafherden wurden präferenziell von den ältesten, mindestens aber 3 Jahre alten Schafen EDTA-Blutproben genommen. Im Plasma wurde mit dem IDEXX CAEV- MVV Total Ab ELISA der MV-Antikörpertiter bestimmt. Die Einteilung des MV-Status erfolgte nach Herstellervorgaben (negativ: OD < 110, positiv: OD ≥ 120). In die Assoziationsanalysen bezüglich MV-Status wurden nur die Proben aus MV-positiven Schafherden einbezogen. Weiterhin standen zur Ermittlung von Genotypfrequenzen in 10 verschiedenen Schafrassen DNA-Proben reinrassiger Schafe aus deutschen Herdbuchbetrieben zur Verfügung (16 bis 40 Proben pro Rasse). Die Genotypisierung der beiden Varianten in den Genen TMEM154 und CCR5 erfolgte nach Extraktion von DNA aus Blut mit PCR-basierenden Methoden (TMEM154: allelspezifische PCR, CCR5: Fragmentlängenanalyse).

Die Analyse der Assoziation zwischen Genotypen und serologischem MV-Status wurde zum einen für alle Proben aus den einbezogenen MV-positiven Schafherden und zum anderen für Gruppen mit einem vergleichbaren Rasse-Hintergrund durchgeführt. Mittels Chi-Quadrat bzw. Fischer's exact test wurde auf signifikante Unterschiede der Genotypfrequenzen zwischen MV-positiven und MV-negativen Schafen getestet.

Ergebnisse und Diskussion

In 17 von 23 untersuchten Schafherden wurden serologisch MV-positive Schafe identifiziert. Bezogen auf den Rasse-Hintergrund ergaben sich folgende Gruppierungen: Texelschafe und

Texelschafkreuzungen, TEX-x (15 Herden), Schwarzköpfige Fleischschafe, SKF (1 Herde), Merinolandschafe und Merinlandschafkreuzungen, MLS-x (1 Herde) und Ostfriesisches Milchschaaf, Lacaune und deren Kreuzungen, OMS-LAC (1 Herde).

Die Anzahl der genotypisierten Schafe (insgesamt und pro Gruppe) sowie die Genotypfrequenzen MV-negativer und –positiver Schafe in allen Proben und für die einzelnen Rassegruppen finden sich in Tab 1. Über alle Proben hinweg und innerhalb aller Rasse-Gruppen war die Frequenz des Genotyps KK bei serologisch MV-negativen Schafen höher als bei MV-positiven Schafen. Im Gegensatz dazu war bei MV-positiven Schafen die Genotypen EK und EE über alle Proben hinweg und innerhalb aller Rasse-Gruppen häufiger zu finden als bei MV-negativen Schafen. Diese Unterschiede konnten für die SKF-Herde und die ML-x-Herde nicht statistisch abgesichert werden. Bei der SKF-Herde könnte die niedrige Anzahl MV-positiver Schafe ursächlich sein. Bei der ML-x-Herde sind andere Gründe zu suchen. Eine Möglichkeit wäre die Infektion dieser Herde mit einer anderen MVV-Subgruppe. Es wurde bereits nachgewiesen, dass es von der MVV-Subgruppe abhängen kann, welches der beiden Allele an Position 35 von TMEM154 eine höhere Empfänglichkeit vermittelt [8]. Auch könnten bei dieser Herde und/oder diesem Rasse-Hintergrund zusätzliche genetische Faktoren den Effekt von TMEM154 E35K überlagern.

Für die Variante in der Promotorregion von CCR5 wurden nur über alle Proben hinweg signifikant unterschiedliche Genotypfrequenzen zwischen MV-negativen und –positiven Schafen beobachtet. Innerhalb der Rasse-Gruppen war dies nicht mehr abzusichern. Das als protektiv geltende Allel (Deletion) war überhaupt nur bei wenigen Schafen in reinerbiger Form vorhanden. Um sicher auszuschließen, dass diese Genvariante einen Einfluss auf die MV-Empfänglichkeit in deutschen Schafpopulationen haben, wären ausgewogenere Frequenzen beider Allele oder eine deutlich höhere Probenzahl notwendig.

Die Ergebnisse der Genotypisierung von TMEM154 E35K bei Schafen 10 verschiedener Rassen aus deutschen Herdbuchbetrieben zeigt Abb. 1. Die bei den einzelnen Rassen beobachteten Genotypfrequenzen entsprechen weitgehend dem Grad der MV-Empfänglichkeit, der je nach Rasse mehr oder weniger gut belegt ist (z. B. bei [1]). Bei den empfänglicheren Rassen (Kamerunschaf, Ostfriesisches Milchschaaf, Texelschaf) waren die Frequenzen des Genotyps KK erwartungsgemäß niedrig, beim Kamerunschaf sogar bei 0%.

Schlussfolgerungen

Auch in deutschen Schafpopulationen scheint der Aminosäureaustausch an Position 35 von TMEM154 mit der MV-Empfänglichkeit assoziiert zu sein. Für die Deletion in der Promotorregion des CCR5-Gens kann keine sichere Aussage getroffen werden.

Vor einer züchterischen Nutzung von TMEM154 E35K sollte jedoch unbedingt durch Untersuchung weiterer Herden mit unterschiedlicher Rassen-Grundlage und durch Analyse der Variabilität des Erregers in MV-positiven Schafherden überprüft werden, ob der protektive Effekt des K-Allels rasseübergreifend und unabhängig von eventuell vorhandenen unterschiedlichen Virus-Subgruppen ist.

Literaturverzeichnis

1. Straub OC. Maedi-Visna virus infection in sheep. History and present knowledge. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2004;27:1-5
2. Houwers DJ, Visscher AH, Defize PR. Importance of ewe/lamb relationship and breed in the epidemiology of maedi-visna virus infections. *Res Vet Sci.* 1989;46:5-8
3. Larruskain A, Jugo BM. Retroviral infections in sheep and goats: small ruminant lentiviruses and host interaction. *Viruses.* 2013;5:2043-61

4. White SN, Knowles DP. Expanding possibilities for intervention against small ruminant lentiviruses through genetic marker-assisted selective breeding. *Viruses*. 2013;5:1466-99
5. Heaton MP, Clawson ML, Chitko-Mckown CG, Leymaster KA, Smith TP, Harhay GP, et al. Reduced lentivirus susceptibility in sheep with TMEM154 mutations. *PLoS Genet*. 2012;8:e1002467
6. White SN, Mousel MR, Reynolds JO, Lewis GS, Herrmann-Hoesing LM. Common promoter deletion is associated with 3.9-fold differential transcription of ovine CCR5 and reduced proviral level of ovine progressive pneumonia virus. *Anim Genet*. 2009;40:583-9
7. Kaslow RA, Dorak T, Tang JJ. Influence of host genetic variation on susceptibility to HIV type 1 infection. *J Infect Dis*. 2005;191 Suppl 1:S68-77
8. Sider LH, Heaton MP, Chitko-McKown CG, Harhay GP, Smith TP, Leymaster KA, et al. Small ruminant lentivirus genetic subgroups associate with sheep TMEM154 genotypes. *Vet Res*. 2013;44:64

Kontaktadresse

Prof. Dr. med. vet. Gesine Lühken, Institut für Tierzucht und Haustiergenetik, Gießen,
Gesine.Luehken@agrar.uni-giessen.de

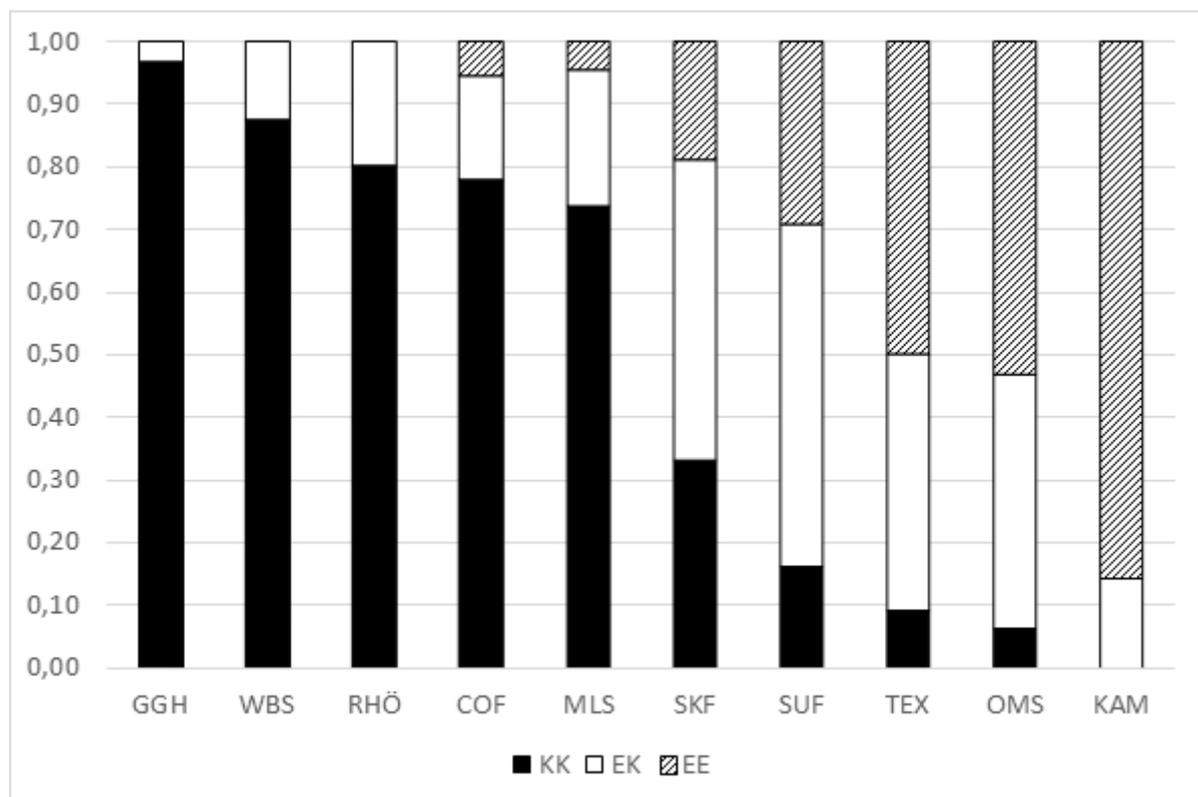


Abb. 1: Genotypfrequenzen von TMEM154 E35K bei reinrassigen Schafen 10 verschiedener Rassen (16 bis 40 Schafe pro Rasse). GGH = Graue Gehörnte Heidschnucke, WBS = Weißes Bergschaf, RHÖ = Rhönschaf, COF = Coburger Fuchsschaf, MLS = Merinolandschaf, SKF = Schwarzköpfiges Fleischschaf, SUF = Suffolk, TEX = Texel, OMS = Ostfriesisches Milchschaaf, KAM = Kamerunschaf.

Tabelle 1: Anzahl genotypisierter serologisch MV-negativer und –positiver Schafe sowie Genotypfrequenzen der Varianten in den Genen TMEM154 und CCR5 für alle untersuchten Proben aus 17 MV-positiven Schafherden sowie innerhalb von Rasse-Gruppen

Gruppe (n Schafe)	MV-Status (n Schafe)	Genotypfrequenzen (n Schafe)			p-Wert
		TMEM154			
		KK	EK	EE	
Alle (529)	negativ (208)	0.48 (100)	0.33 (68)	0.19 (40)	0.000
	positiv (321)	0.15 (47)	0.43 (139)	0.42 (135)	
TEX-x (343)	negativ (97)	0.30 (29)	0.35 (34)	0.35 (34)	0.000
	positiv (246)	0.04 (9)	0.45 (112)	0.51 (125)	
SKF (39)	negativ (35)	0.40 (14)	0.51 (18)	0.09 (3)	0.140
	positiv (4)	0.00 (0)	0.75 (3)	0.25 (1)	
MLS-x (125)	negativ (62)	0.74 (46)	0.21 (13)	0.05 (3)	0.183
	positiv (63)	0.59 (37)	0.33 (21)	0.08 (5)	
OMS-LAC (22)	negativ (14)	0.79 (11)	0.21 (3)	0.00 (0)	0.001
	positiv (8)	0.13 (1)	0.37 (3)	0.50 (4)	
		CCR5			
		del/del	del/wt	wt/wt	
Alle (523)	negativ (208)	0.04 (8)	0.30 (62)	0.66 (138)	0.039
	positiv (315)	0.03 (10)	0.21 (65)	0.76 (240)	
TEX-x (339)	negativ (98)	0.02 (2)	0.24 (23)	0.74 (73)	0.281
	positiv (241)	0.01 (2)	0.19 (45)	0.80 (194)	
SKF (39)	negativ (35)	0.11 (4)	0.52 (18)	0.37 (13)	0.449
	positiv (4)	0.50 (2)	0.25 (1)	0.25 (1)	
MLS-x (125)	negativ (62)	0.02 (1)	0.30 (19)	0.68 (42)	0.179
	positiv (63)	0.10 (6)	0.30 (19)	0.60 (38)	
OMS-LAC (20)	negativ (13)	0.08 (1)	0.15 (2)	0.77 (10)	0.681
	positiv (7)	0.00 (0)	0.00 (0)	1.00 (7)	

TX-x = Texelschafe und Texelschaf-Kreuzungen; SKF = reinrassige Schwarzköpfige Fleischschafe; MLS-x = reinrassige Merinolandschafe und Merinolandschafkreuzungen; OMS-LAC = Osfriesische Milchscheafe, Lacaune und deren Kreuzungen; del = Deletion; wt = Wildtyp