Maedi-Visna beim Schaf: Gibt es züchterische Möglichkeiten der Bekämpfung?

Nathalie Hirter / Cord Drögemüller

Mittlerweile stehen genetische Marker für die Zucht auf eine geringere Empfänglichkeit von Schafen gegenüber der Maedi-Visna-Erkrankung zur Verfügung. Dieser Beitrag liefert erste Erkenntnisse zur Ausgangslage möglicher Zuchtprogramme für Schafe in der Schweiz.

Erstmals auf Island erkannt und eliminiert

Isländische Forscher haben in den 1950er Jahren erstmals die Lungenerkrankung «Maedi» beschrieben und wiesen ihre Übertragbarkeit auf gesunde Schafe nach. Zudem entdeckten sie eine weitere neurologische Form der Krankheit («Visna») mit gleichem Erreger. Durch die Einfuhr von Schafen aus Europa wurde die Krankheit einst nach Island gebracht, konnte dort jedoch mit einem radikalen Ausmerzungsprogramm und nicht zuletzt aufgrund der geografisch isolierten Lage erfolgreich bekämpft werden.

Das Virus und dessen Vorkommen

Das verantwortliche Maedi-Visna (MV) Virus, ein Lentivirus aus der Familie der Retroviren, weist eine enge Verwandtschaft mit dem Verursacher der Caprinen Arthritis-Encephalitis (CAE) bei den Ziegen auf. Beide Viren verursachen Infektionen sowohl bei Schafen wie auch Ziegen, weshalb beide unter dem Begriff Lentiviren der kleinen Wiederkäuer oder SRLV (Small Ruminant Lentiviruses) zusammengefasst werden. Diese SRLV Viren kommen weltweit vor. Schafe in einigen Ländern wie Island, Neuseeland und Australien sind jedoch derzeit MV-frei. Das Vorkommen ist in den betroffenen Ländern regional unterschiedlich und die Krankheitshäufigkeit variiert (z.B. 2.8 % England, 9 % Belgien, > 10 % Frankreich, > 60 % Spanien).

Maedi-Visna: eine heimtückische Erkrankung

Etwa 30% der MV-Virus infizierten Schafen erkranken. Hauptübertragungsweg ist die Infektion durch virushaltige Milch bei neugeborenen Lämmern. Das MV-Virus führt bei Schafen aufgrund seiner langen Inkubationszeit erst ab einem Alter von 2 bis 5 Jahren primär zu chronisch-entzündlichen Veränderungen der Lunge. Seltener beobachtet man chronische Euterentzündungen in Form knotiger Verhärtungen im



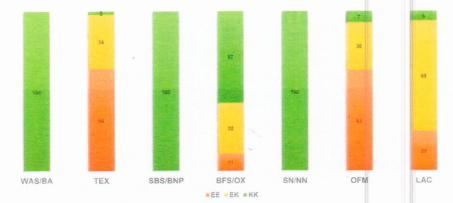
Maedi-Visna erkranktes Schwarznasenschaf. Mouton Nez Noir du Valais atteint de Maedi-Visna. (Photo: Institut für Genetik, Uni Bern)

Drüsengewebe, geringere Milchproduktion und daraus resultierend reduzierte Aufzuchtraten. Auch eher selten sind Lahmheiten aufgrund nichteitriger Gelenkentzündungen sowie Erkrankungen des Zentralnervensystems. Trotz guter Futteraufnahme verlieren erkrankte Tiere an Körpergewicht und leiden aufgrund der am Ende fleischigen bis gummiartigen Konsistenz der Lunge zunehmend an Atemnot. Betroffene Schafe bleiben hinter der Herde zurück, hecheln mit vorgestreckter Zunge oder zeigen deutliche Maulatmung. Die Krankheit kann durch eine Blutuntersuchung auf Antikörper gegen das Virus nachgewiesen werden. Diese serologische Diagnose ist jedoch nicht immer einfach.

Es gibt keinen Impfstoff und kein Medikament gegen eine SRLV-Infektion. In vielen Ländern sind bereits Ausrottungsprogramme erfolgreich etabliert, indem infizierte Tiere getötet und Lämmer mutterlos aufgezogen werden. Diese Strategien sind jedoch mit viel Aufwand und hohen Kosten verbunden. Der BGK bietet seit längerem ein freiwilliges Maedi-Visna-Sanierungsprogramm für Schafbetriebe in der Schweiz an. Zahlreiche Milchschafhaltende und seit kurzem auch einige



Illustration 1: Fréquence du génotype TMEM154 (%)



Häufigkeit der drei möglichen TMEM154 Genotypen in sieben Schweizer Schafpopulationen. Der grün dargestellte Genotyp «KK» wurde zuvor in zahlreichen Rassen mit einer geringeren Empfänglichkeit für eine Maedi-Visna-Erkrankung assoziiert.

Fréquence d'apparition des trois génotypes possibles TMEM154 dans sept populations ovines suisses. Le génotype «KK» indiqué en vert avait par le passé été associé dans de nombreuses races à une réceptivité réduite pour l'affection Maedi-Visna.

Rassen

WAS Weisses Alpenschaf

BFS Braunköpfiges Fleischschaf

SBS Schwarzbraunes Bergschaf

SN Walliser Schwarznasenschaf

TEX Texe

OFM Ostfriesisches Milchschaf

LAC Lacaune

Race

BA Blanc des alpes

OX Oxford

BNP Brun noir du pays

NN Nez noir du Valais

TEX Texel

OFM Mouton Frison

LAC Lacaune

Texelbetriebe nehmen erfolgreich daran teil. Wie bereits Ende der 1990er Jahre in einer Pilotstudie zur Bekämpfung der Maedi-Visna im Wallis gezeigt wurde, kann so das Auftreten von MV-infizierten Schafen in Herden der teilnehmenden Betriebe innerhalb weniger Jahre nahezu ausgeschlossen werden.

Maedi-Visna: Situation in der Schweiz

In der Schweiz gilt die Maedi-Visna bei Schafen als zu überwachende Seuche. In den letzten 20 Jahren wurden 149 offiziell bestätigte MV-Fälle bei Schafen in der Schweiz gemeldet, davon waren 20% im Kanton Wallis. Bei Betrieben, die erfolgreich am Maedi-Visna-Sanierungsprogramms teilgenommen haben, kommt die Krankheit nahezu nicht mehr vor. Vor 20 Jahren wurden in der Schweiz gut 500 Schafe aus über 240 repräsentativ ausgewählten Betrieben serologisch auf Maedi-Visna untersucht. Neben Schafen der vier Schweizer Hauptrassen, Braunköpfiges Fleischschaf (BFS), Schwarzbraunes Bergschaf (SBS), Walliser Schwarznasenschaf (SN), Weisses Alpenschaf (WAS), wurden unter anderem auch Milchschafe untersucht. Über alle Rassen gesehen kam damals MV bei 9% der Tiere in den kleinen und 15% in den grossen Betrieben vor. Interessanterweise variierten die Resultate zwischen den Rassen deutlich. Die SBS waren mit 0.4% am wenigsten betroffen. Es folgen die WAS mit 4% und die BFS mit 16%. Deutlich höher lag der Anteil bei den Milchschafen mit 23 % und bei den SN mit 36 %.

Genetik der Schafe bestimmt die Empfänglichkeit für Maedi-Visna

Die in der Schweiz festgestellten deutlichen Rasseunterschiede in Bezug auf das Vorkommen der Maedi-Visna sind auch international bekannt, insbesondere gelten z.B Texel- und Milchschafe als speziell gefährdet. Es gibt zahlreiche Hinweise auf eine genetische Grundlage für die MV-Empfänglichkeit sowie Unterschiede zwischen und innerhalb der Rassen. Somit könnte die Zucht auf geringere Empfänglichkeit eine neue Option zur MV-Bekämpfung bieten. Im Jahr 2012 wurden in den USA ir MV-infizierten Schafherden Zusammenhänge von sogenannten genetischen Markern mit bestimmten Merkmalen der individuellen MV-Empfänglichkeit entdeckt. Die vielversprechendste Variante wurde im TMEM154 Ger identifiziert. Die gesunden und MV-erkrankten Schafe unterscheiden sich an dieser einen Stelle des Erbguts deutlich. Die drei möglichen Genotypen eines Schafs ega welcher Rasse werden mit «EE», «EK» oder «KK» abgekürzt bezeichnet. In einer experimentellen Studie wurder MV-infizierte Mutterschafe mit dem TMEM 154 Genotyt «EK», mit «EK»-Widdern verpaart, so dass Nachkommer mit TMEM154 Genotypen «EE»: «EK»: «KK» im Verhältnis 1:2:1 in einer Umgebung mit maximaler Erregerbelastung erzeugt wurden. Das Ergebnis: Nach fünf Jahren warer fast 100% der Lämmer mit Genotyp «EK» oder «EE» MVinfiziert. Demgegenüber infizierten sich nur 10% der Lämmer mit dem Genotyp «KK» mit dem MV-Virus Tiere mit dem TMEM154 Genotyp «KK» weisen somi eine signifikant geringere Anfälligkeit für eine Infektior mit dem MV-Virus auf.

Ein zweiter interessanter Marker für die MV-Empfänglichkeit von Schafen liegt im CCR 5 Gen. Schafe mit den CCR 5 Genotyp «DD» weisen einen signifikant geringeren Virusgehalt als Schafe mit den beiden anderen möglichen Genotypen «NN» oder «DN» auf. Interessanterweise gibt es beim Menschen eine selten vorkommende CCR 5 Genvariante die im reinerbigen Zustand eine vollständige Immunität für eine HIV-Infektion erklärt. De humane AIDS Erreger gehört ebenfalls zur Gattung der Lentiviren.

Da die individuelle Krankheitsanfälligkeit ein komplexes Merkmal ist, kann nicht davon ausgegangen werden das ein «KK» und «DD» genotypisiertes Schaf vollständig vor einer MV-Infektion geschützt ist. Eher ist zu erwarten, dass es weitere, bislang unbekannte genetische Faktoren gibt, die diese Eigenschaft zusätzlich mitbestimmen.

Aktuelle Studie aus Deutschland bestätigt die züchterische Option

Im Jahr 2018 wurden an der Universität Giessen die beiden Marker TMEM154 und CCR5 in den dortigen Schafpopulationen für eine züchterische Verringerung der MV-Empfänglichkeit überprüft. Bei den als empfänglicher bekannten Rassen Texel und Ostfriesisches Milchschaf waren die Frequenzen des Genotyps «KK» viel niedriger als bei den als eher MV-resistent bekannten Rassen Schwarzköpfiges Fleischschaf, Merinolandschaf oder Kamerunschaf. Zusammenfassend wurde festgestellt, dass Schafe mit den TMEM154 Genotypen «EE» oder «EK» ein 1-3 x höheres Infektionsrisiko im Vergleich zu Tieren mit Genotyp «KK» aufweisen. Auch für die CCR5 Genotyphäufigkeiten wurde in der deutschen Studie ein signifikanter Unterschied zwischen MV-infizierten und gesunden Schafen festgestellt.

Zucht als Strategie zur MV-Bekämpfung auch in Schweiz?

Erste Untersuchungen aus der Schweiz weisen darauf hin, dass auch in der Schweiz grosse Rassenunterschiede für die beiden bekannten genetischen Marker zur individuellen MV-Empfänglichkeit bestehen. Somit können auch in Schweizer Schafpopulationen zukünftig bestimmte Genotypen für die Zucht in Betracht gezogen werden. Die Untersuchungen weisen jedoch darauf hin, dass die Ausgangslage je nach Rasse voneinander abweicht. Die ermittelten TMEM154 bzw. CCR5 Genotypfrequenzen aus sieben verschiedenen Schafrassen (SN, BFS, WAS, SBS, Texel (TEX), Ostfriesisches Milchschaf (OFM) und Lacaune (LAC)) zeigen deutliche Unterschiede. Die bei den beiden Milchschafrassen sowie bei Texelschafen beobachteten Genotypfrequenzen entsprechen weitgehend der zuvor beschriebenen höheren Empfänglichkeit für MV-Infektionen. Für TMEM154 kommen bei diesen drei Rassen vermehrt die beiden ungünstigen Genotypen «EE» und «EK» in unterschiedlicher Frequenz vor. Bei nahezu allen übrigen Schafrassen (WAS, SBS und SN) kommt der protektive (schützende) Genotyp «KK» vor oder dominiert sogar (BFS). (Abbildung 1, Seite 12).

Die vorteilhafte CCR 5-Genvariante «D» ist insgesamt relativ selten verbreitet (Abbildung 2, Seite 15). Bei der Rasse Lacaune kommt für CCR 5 vergleichsweise häufig «D» vor, bei den Ostfriesischen Milchschafen dagegen gar nicht. Somit könnte man sich zumindest für die als hochempfänglich für Maedi-Visna bekannten Texel und Milchschafe sowie evtl. auch bei der Rasse BFS eine Berücksichtigung der TMEM154 und CCR 5 Genotypen vorstellen.

Bei den Schwarznasenschafen besteht beim TMEM154 Marker keine Variation und die vorteilhafte CCR 5 Variante ist selten. Somit erklären diese Marker kaum die rassenspezifische erhöhte MV-Empfänglichkeit. Die genetische Einzigartigkeit dieser Rasse lässt eine besondere Ausganglage vermuten. Bei den offensichtlich relativ häufig an Maedi-Visna erkrankten Schwarznasenschafen erscheint daher eine gezielte Suche nach rassespezifischen Markern für einen späteren Zuchteinsatz ratsam.

Ausblick

Auch nach einer erfolgreich durchgeführten Maedi-Visna-Sanierung besteht jederzeit die Gefahr einer Neuinfektion durch MV-Viren, die z.B. bei Ziegen oder bei zugekauften infizierten Schafen vorkommen können. Die Zucht auf weniger empfängliche Schafe könnte somit einen nachhaltigen Beitrag zur Tiergesundheit liefern.

Grundsätzlich erscheint der züchterische Ansatz zur Bekämpfung von Maedi-Visna bei Schafen vielversprechend. Mit den beiden Markern in den Genen TMEM154 und CCR5 stehen für bestimmte Rassen bereits geeignete Werkzeuge für die Zucht auf genetisch resistentere Tiere zur Verfügung. Allerdings sollten mögliche Zusammenhänge zwischen den Genotypen der Schafe und anderen Zuchtmerkmalen bekannt sein bzw. begleitend überprüft werden, um negative Effekte auf andere Merkmale zu erkennen.

Die Autoren des Artikels / Les auteurs de cet article



Nathalie Hirter, Tierärztin, hat diese Studie neben ihrer Dissertation zum Thema Entropium bei Schweizer Schafen am Institut für Genetik an der Vetsuisse-Fakultät der Universität Bern durchgeführt.

Nathalie Hirter, vétérinaire, a mené cette étude en parallèle à sa thèse de doctorat sur le thème de l'entropion chez les moutons Suisse, à l'Institut de génétique de la faculté Vetsuisse de l'Université de Berne.



Cord Drögemüller, Prof. Dr. med. vet., ist Professor für Nutztiergenetik am Institut für Genetik an der Vetsuisse-Fakultät der Universität Bern.

Cord Drögemüller, Prof. Dr med. vet., est professeur de génétique des animaux de rente à l'Institut de génétique de la faculté Vetsuisse de l'Université de Berne.

Maedi-Visna: situation en Suisse

En Suisse, la Maedi-Visna des moutons reste une épizootie à surveiller. Au cours des 20 dernières années, 149 cas officiellement confirmés de MV des moutons ont été déclarés en Suisse, dont 20% en Valais. Dans les exploitations qui ont participé au programme d'éradication de la Maedi-Visna, la maladie est pour ainsi dire inexistante.

Il y a 20 ans, quelques 500 moutons provenant de plus de 240 exploitations représentatives en Suisse ont été examinés quant à la présence ou non de Maedi-Visna. En plus des moutons des quatre races suisses principales que sont l'Oxford (OX), le Brun-Noir du Pays (BNP), le Nez Noir du Valais (NN) et le Blanc des Alpes (BA), les ovins laitiers ont également été examinés. Toutes races confondues, il a été relevé des cas de MV chez 9% des animaux dans les petites exploitations et 15% dans les grandes exploitations. Fait intéressant, les résultats variaient fortement entre les races: les BNP étaient les moins touchés avec 0.4%, suivis par les BA et les OX (4% et 16% respectivement). Les ovins laitiers et les NN affichaient des incidences bien plus fortes avec 23% et 36% respectivement.

La génétique des moutons influe sur la réceptivité à la Maedi-Visna

Les nettes différences constatées entre les races en Suisse pour ce qui touche à l'incidence de la Maedi-Visna se reflètent à l'échelle internationale. Les races Texel et celles de brebis laitières sont plus menacées que les autres. Il existe de nombreux indices faisant penser à une cause génétique pour la réceptivité de la MV, de même que pour les différences relevées entre et au sein même des races. Par conséquent, la sélection en fonction d'une faible réceptivité pourrait offrir une option dans la lutte contre la MV. En 2012, on a découvert aux USA des liens entre certains marqueurs génétiques et les différences de réceptivité à la MV dans des troupeaux de moutons infectés par le virus. La variante la plus porteuse d'espoir a été identifiée dans le gène TMEM154. Les moutons sains se distinguent clairement de ceux qui développent la MV au niveau du matériel génétique à cet endroit. Les trois génotypes possibles d'un mouton, quelle que soit sa race, sont désignés par les abréviations «EE», «EK» ou «KK». Dans le cadre d'une étude expérimentale, des brebis infectées par la MV possédant le génotype TMEM154 «EK» ont été accouplées à des béliers «EK», si bien que des descendants possédant les génotypes TMEM154 «EE»:«EK»:«KK» dans un rapport 1:2:1 sont nés dans un environnement à haut risque infectieux. Résultat: cinq ans plus tard, près de 100% des agneaux avec le génotype «EK» ou «EE» étaient infectés par la MV. En revanche, seuls 10% des agneaux avec le génotype «KK» portaient le virus. Les animaux avec le génotype TMEM154 «KK» affichent ainsi une réceptivité significativement plus faible à l'infection par le virus de la MV.

Un second marqueur intéressant concernant la réceptivité de la MV des moutons se situe sur le gène CCR 5. Les moutons possédant le génotype CCR 5 «DD» présentent une teneur en virus significativement plus

Abbildung 2: CCR5 Genotypfrequenzen (%)

Illustration 2: Fréquence du génotype CCR5 (%)



Vorkommen der drei möglichen CCR5 Genotypen in sieben Schweizer Schafpopulationen. Der grün dargestellte Genotyp «DD» wurde zuvor in zahlreichen Rassen mit einer geringeren Empfänglichkeit für eine Maedi-Visna-Erkrankung assoziiert.

Fréquence d'apparition des trois génotypes possibles CCR5 pour sept populations ovines suisses. Le génotype «DD» indiqué en vert a été par le passé associé à une faible réceptivité de la maladie Maedi-Visna pour de nombreuses races.

faible que les animaux portant l'un des deux autres génotypes possibles «NN» ou «DN». Il est intéressant de constater qu'il existe chez l'être humain une variante rare du gène CCR5 qui, à l'état homozygote, garantit une immunité complète face à une infection par le VIH. Le virus responsable du SIDA humain appartient lui aussi à la même famille des lentivirus.

La réceptivité individuelle à la maladie étant une caractéristique complexe, on ne peut escompter qu'un mouton de génotype «KK» et «DD» soit intégralement protégé d'une infection par la MV. On doit plutôt s'attendre à ce que d'autres facteurs génétiques à l'heure encore inconnus définissent cette particularité.

Etude actuelle en Allemagne concernant l'option d'élevage

En 2018, les deux marqueurs TMEM154 et CCR5 ont été étudiés à l'Université de Giessen chez les populations ovines locales quant à une éventuelle diminution de la réceptivité à la MV. Pour les deux races Texel et Frison connues pour leur forte réceptivité, les fréquences d'apparition du génotype «KK» étaient nettement plus faibles que chez les autres races de moutons connues comme plutôt résistantes à la MV, tels que le mouton à viande à tête noire, le Mérinos ou le mouton du Cameroun. En conclusion, on a constaté que les moutons portant le génotype TMEM154 «EE» ou «EK» possédaient un risque d'infection 1 à 3 x plus élevé que les animaux au génotype «KK». L'étude allemande a également relevé une différence significative entre les moutons infectés par la MV et ceux en bonne santé concernant les fréquences du génotype CCR 5.