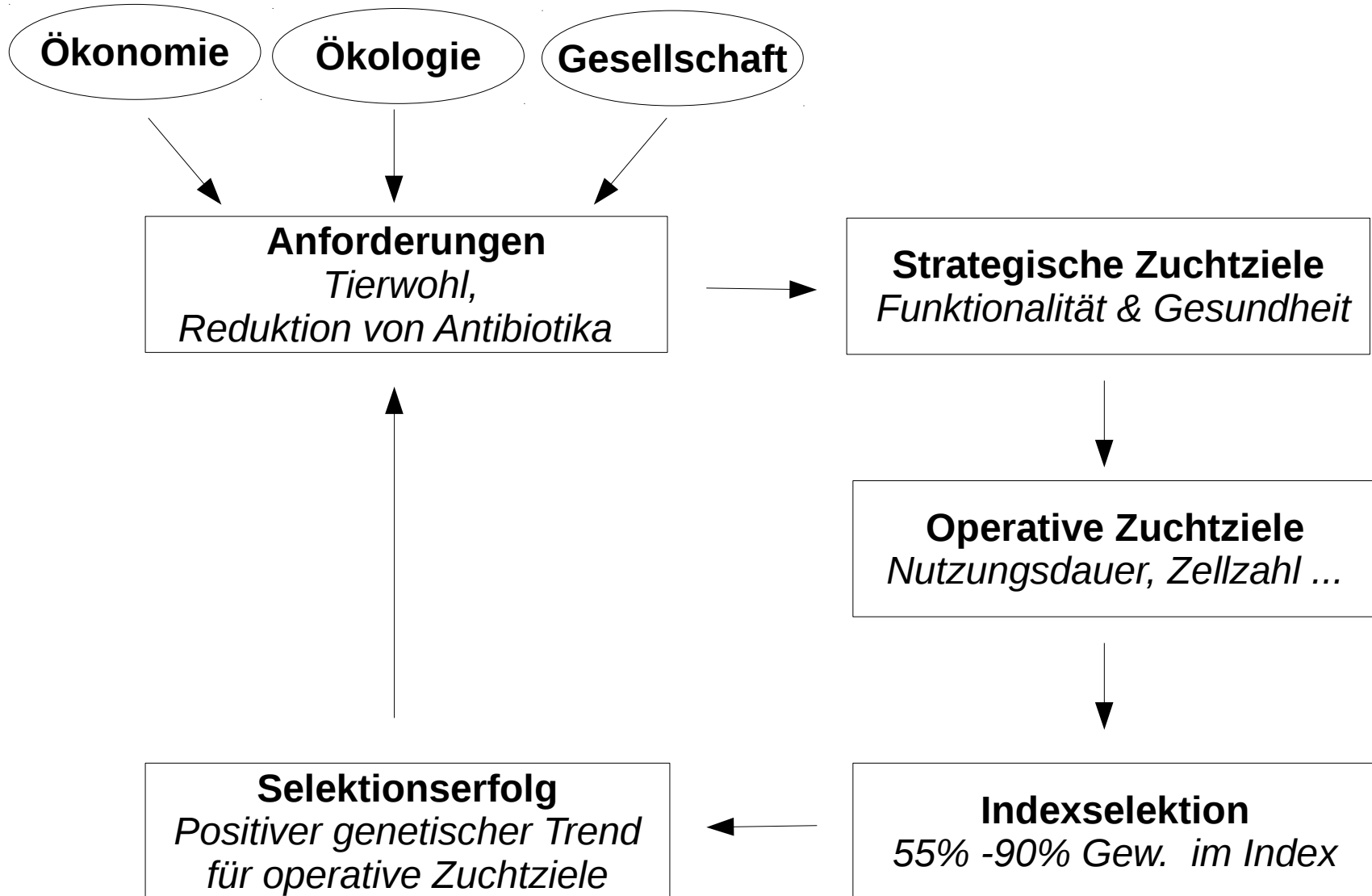


Größer, schneller, präziser: Die Versprechen der genomischen Tierzucht – und wie wir sie einlösen

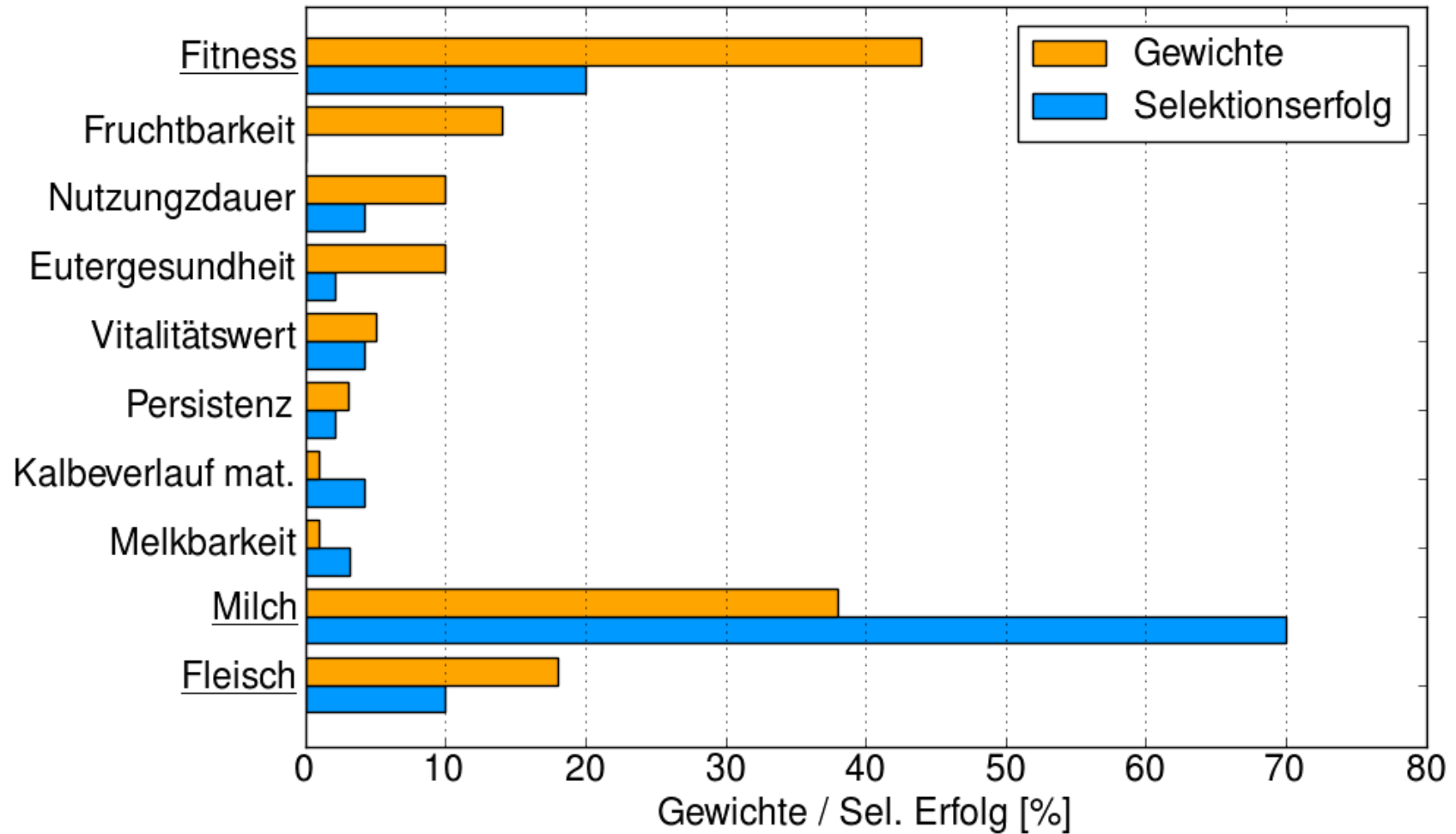
Ruedi Fries, Lehrstuhl für Tierzucht
Technische Universität München



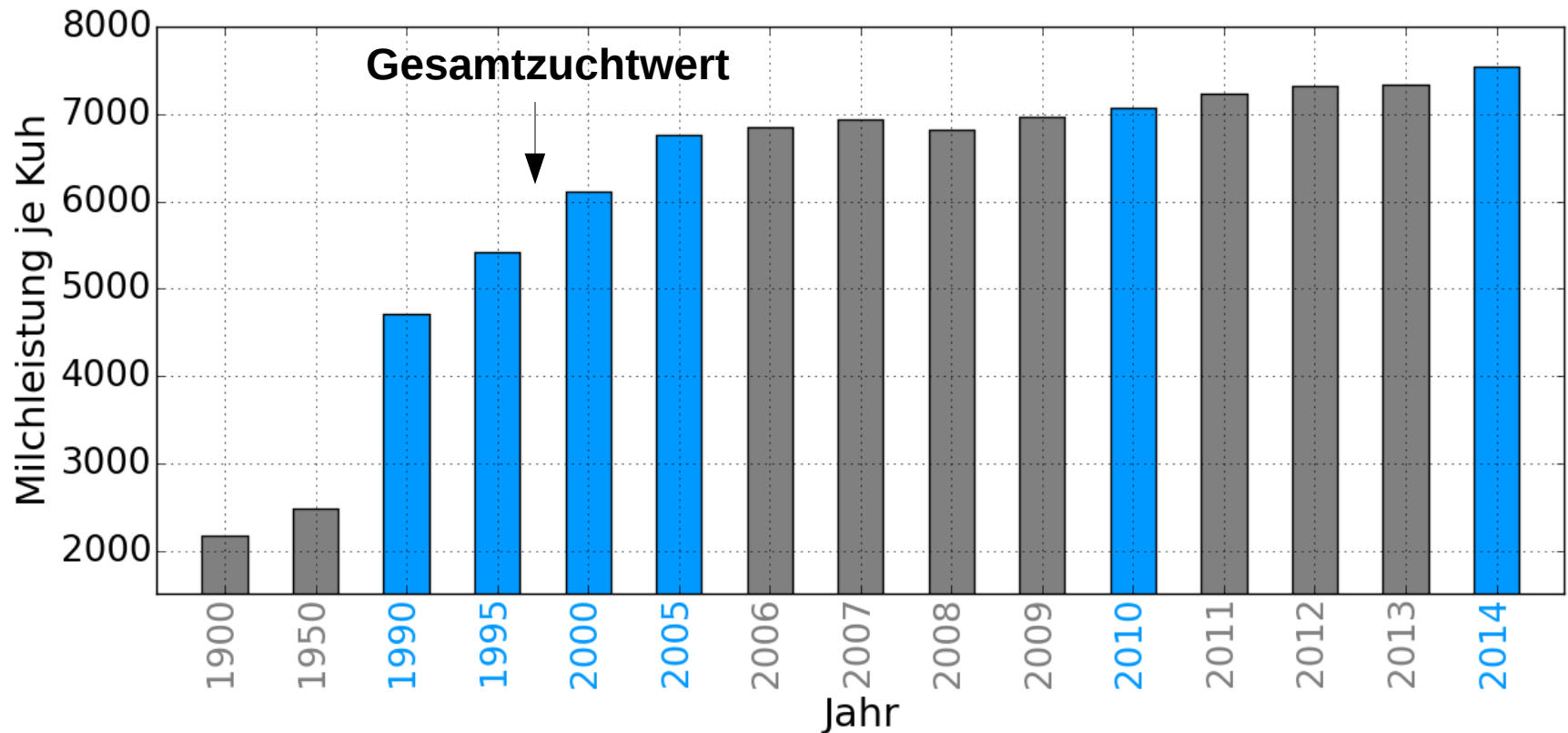


GZW Fleckvieh 2016

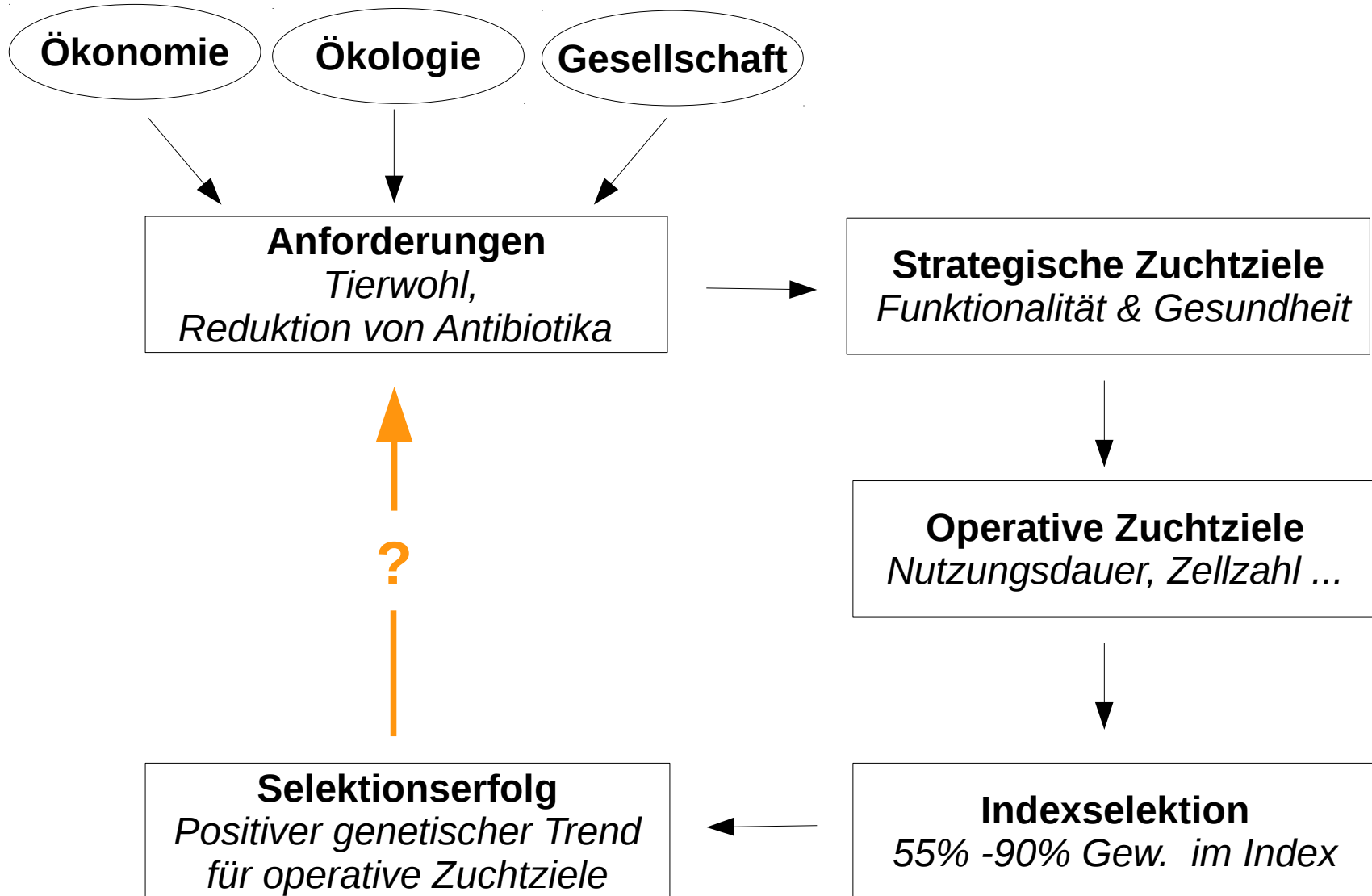
„fit, vital und leistungsstark“



„Wirkung der Zucht“ Milchleistung je Kuh in Deutschland 1900-2014



Quelle: de.statista.com, BLE



NGO: Politik & Gesellschaft

Januar 2016



80% der Milchkühe werden mit Antibiotika behandelt!

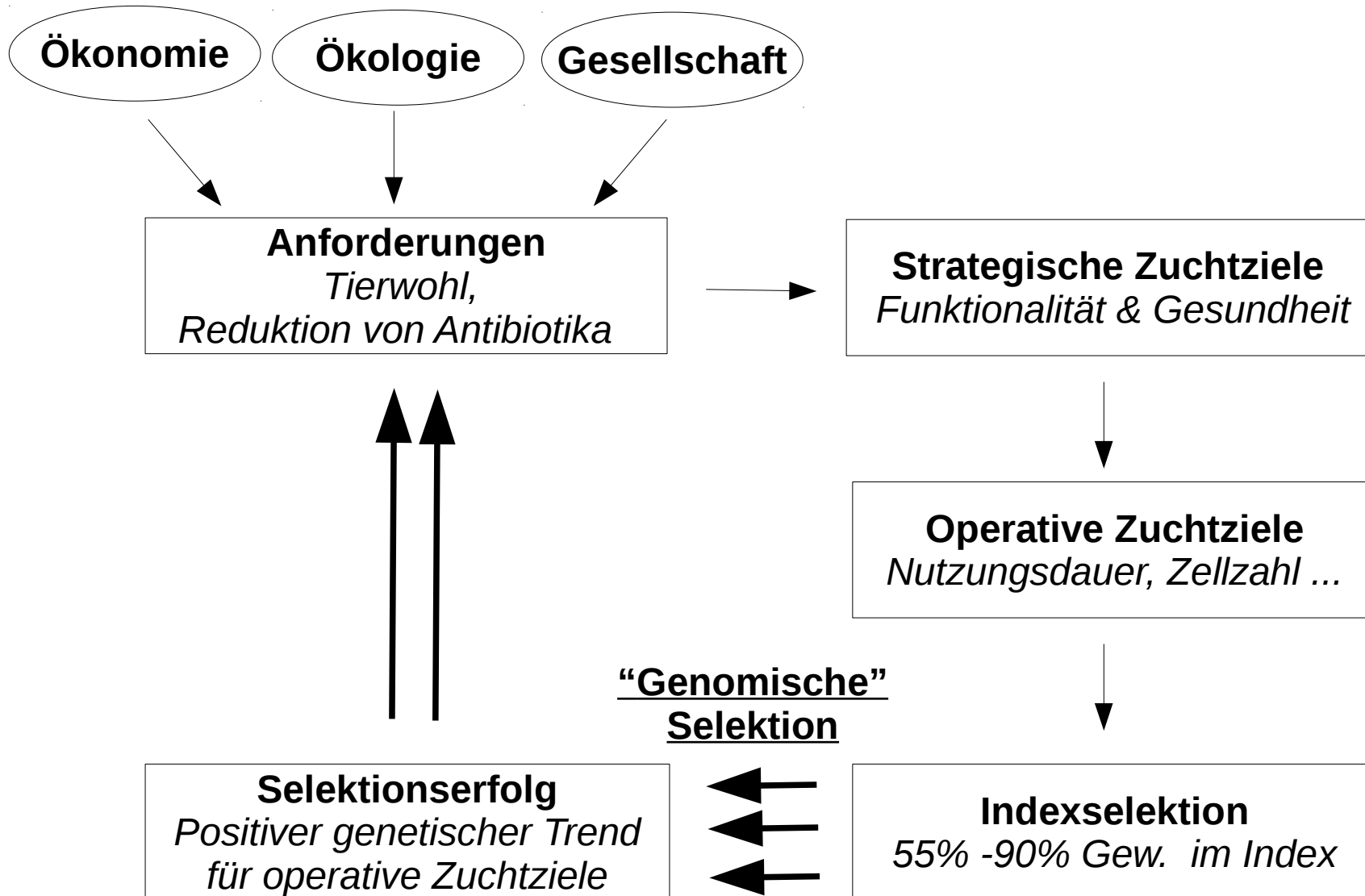
7.5 Zuchtziele müssen auf den Prüfstand

Alle staatlichen Zucht-Beihilfen und Regeln (auch Forschung und Exportbeihilfen für Zuchttiere) müssen auf den Prüfstand. Die Zucht muss künftig einen messbaren Beitrag leisten zur Reduktion des Bedarfes an Arzneimitteln und insbesondere an Antibiotika in der Tierhaltung. Zuchtziele gilt es entsprechend zu korrigieren zugunsten gesunder, langlebiger Kühe statt Hochleistungszucht mit Kühen, die nur noch vier bis fünf Jahre alt werden.

M. Roffeis, LVL Brandenburg und B. Waurich, M. Luther Univ. Halle-Wittenberg
 Brandenburger Milchrindertag 2013 - 47 Betriebe, > 3000 Kühe, seit 2007

Erkrankungshäufigkeit und Leistungsniveau

Leist.-Gr. nach 100T-Milch-kg	Erkrankungshäufigkeit je Kuh u. Jahr			Anteil Gesunder (%)
	ges.	EU	BW	
< 3000	2,98 ^a	0,52 ^a	0,91 ^a	13,0
>=3000 <3500	2,90 ^a	0,53 ^a	0,94 ^a	11,9
>=3500 <4000	3,10 ^{ab}	0,60 ^b	0,93 ^{ab}	10,6
>=4000	3,48 ^c	0,61 ^a	1,12 ^{bc}	8,6

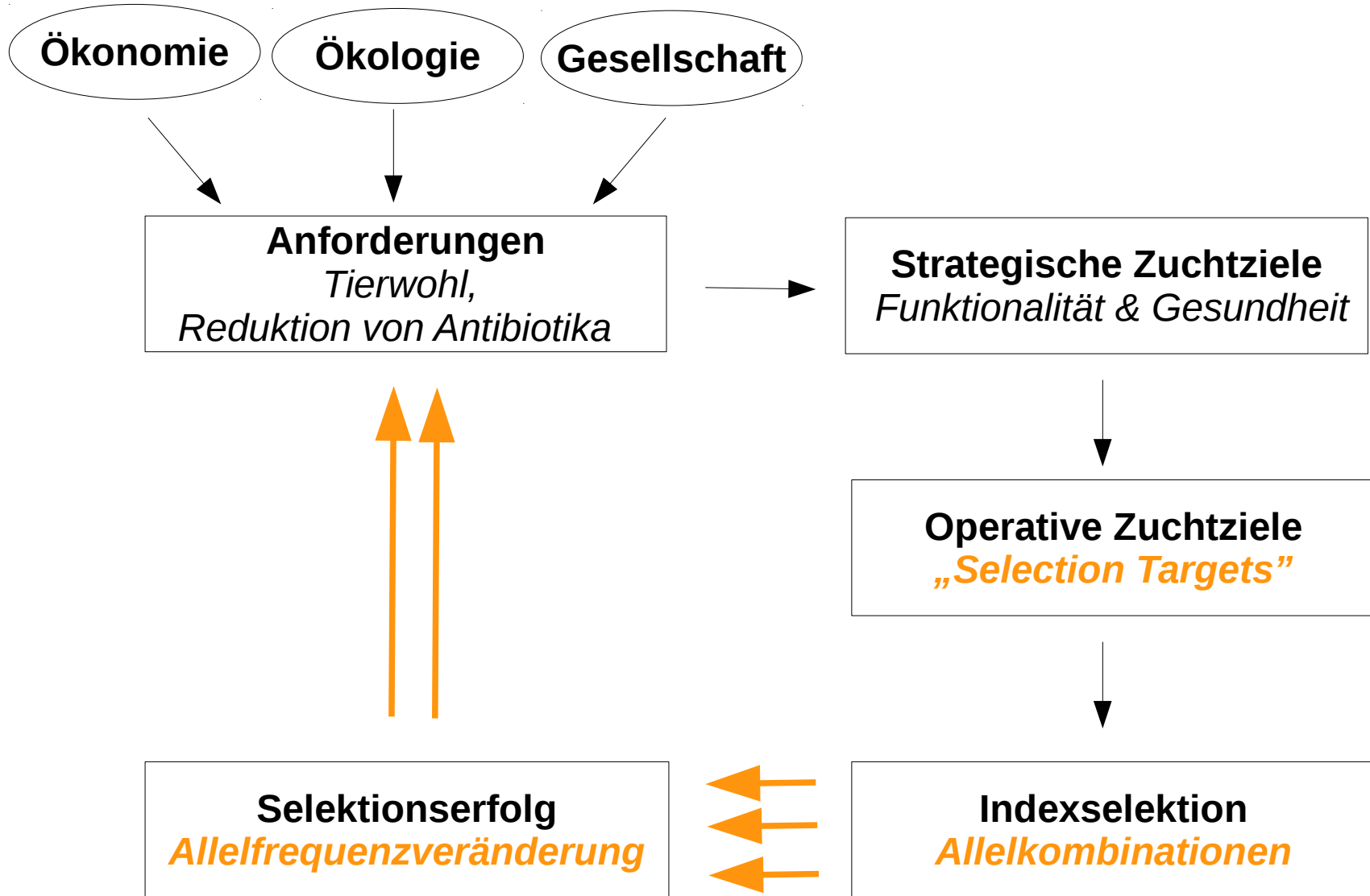


„Genomische“ Selektion

- Phänotypisch! – Anonyme Stellen in Genom (SNPs) ermöglichen eine bessere Erfassung der Verwandtschaft für die Zuchtwertschätzung.
- Genomische Information beschleunigt Selektionserfolg vor allem durch kürzeres Generationsintervall.
- Für sehr niedrig erbliche Merkmale ist auch die „genomische“ Selektion wenig effizient.
- Problematik der Unzulänglichkeiten operativer Zuchtziele wird nicht gelöst.

Genomische! Selektion

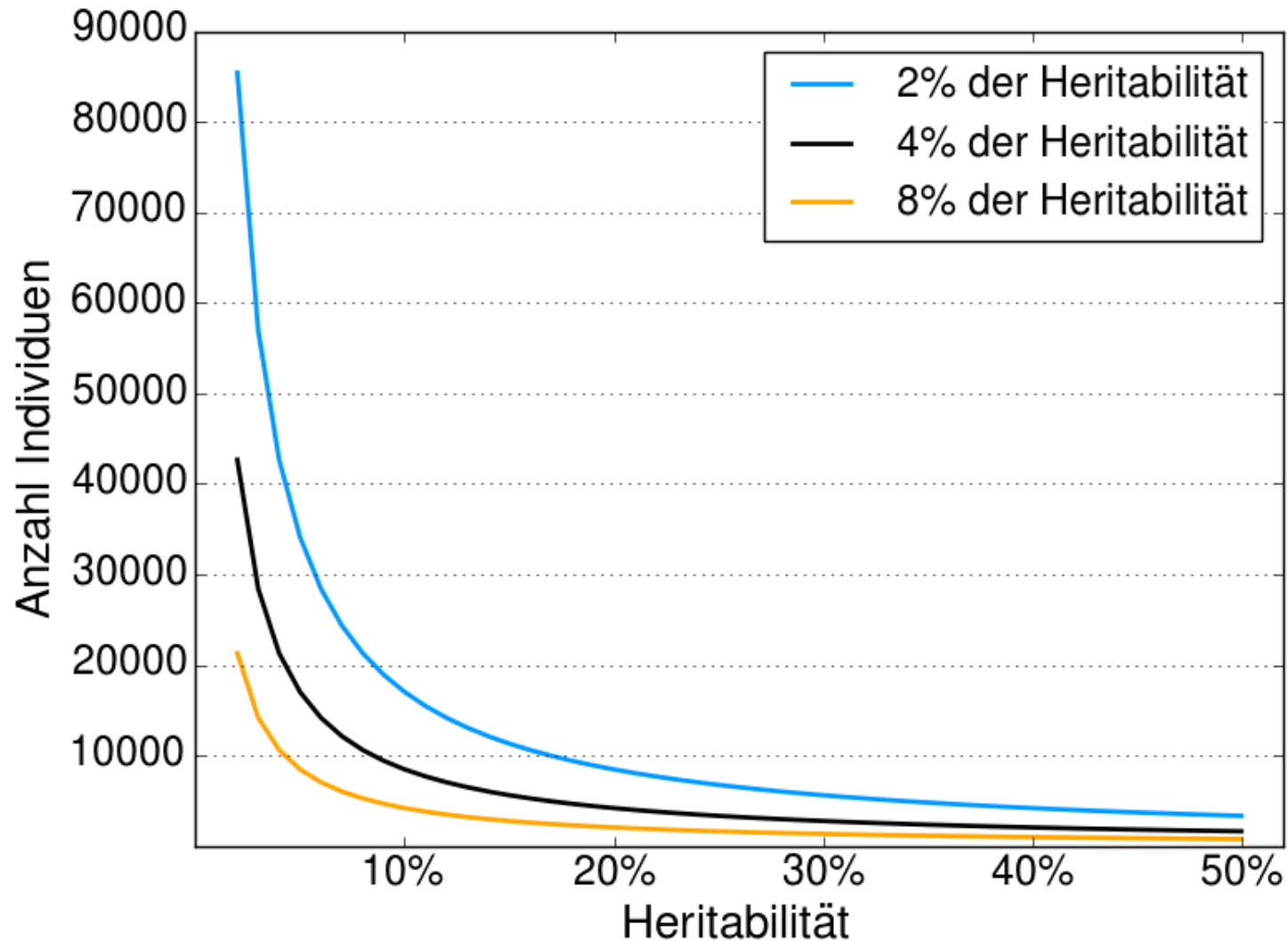
- Selektion an kausalen Stellen im Genom („Selection Targets“).
- Direkte Abbildung der strategischen Zuchtziele.
- Ermöglicht effiziente und präzise Selektion bei niedrig erblichen Merkmalen.
- Erfordert sehr große Datensätze, um niedrige Erblichkeit “auszuhebeln”.

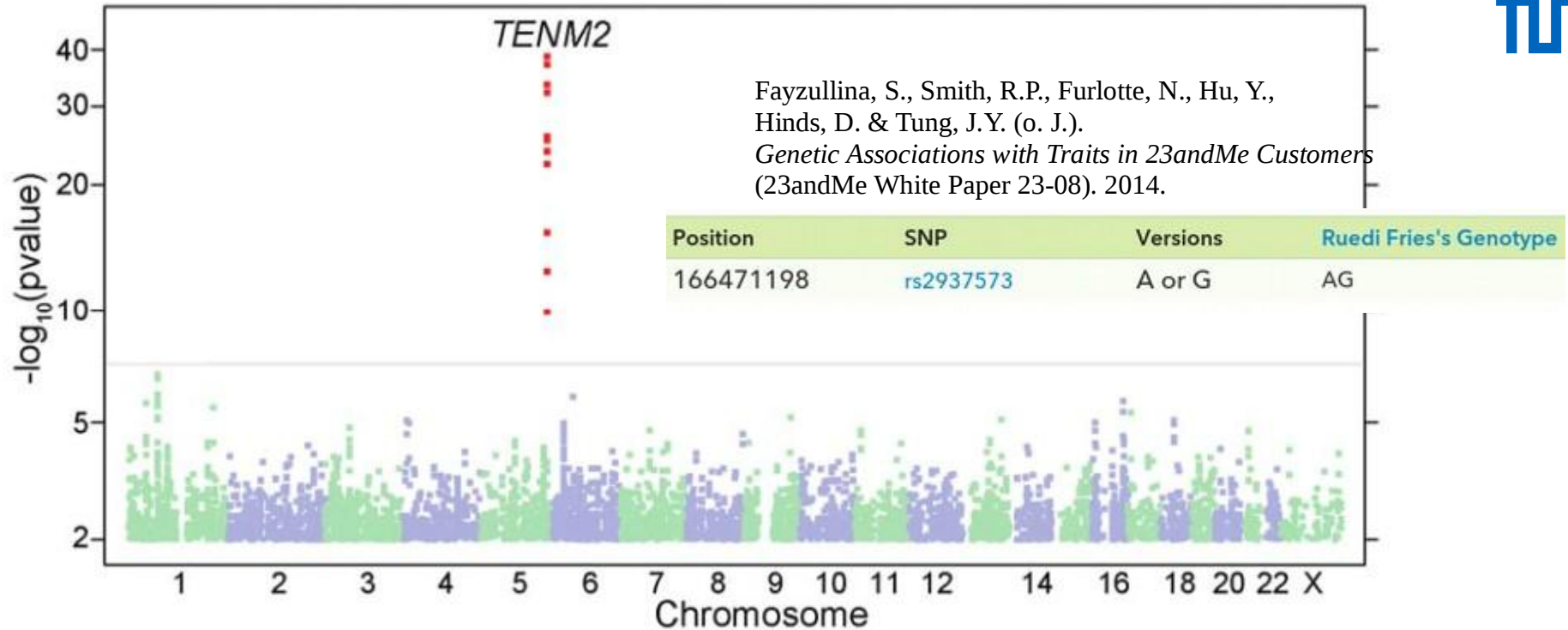


Identifizierung und Charakterisierung von “Selection Targets”

- Genomweite Assoziationsstudien in möglichst großen mehr oder weniger gut phänotypisierten Kohorten.
- Sequenzbasierte Präzisionskartierung Aufklärung des Ursache-Wirkung-Pfades.
- Charakterisierung der Allelwirkung und -interaktion (Epistasie).

Power of GWAS - "Bigger is better"





“Does the sound of other people chewing fill you with rage?” (Yes/No/Not Sure)

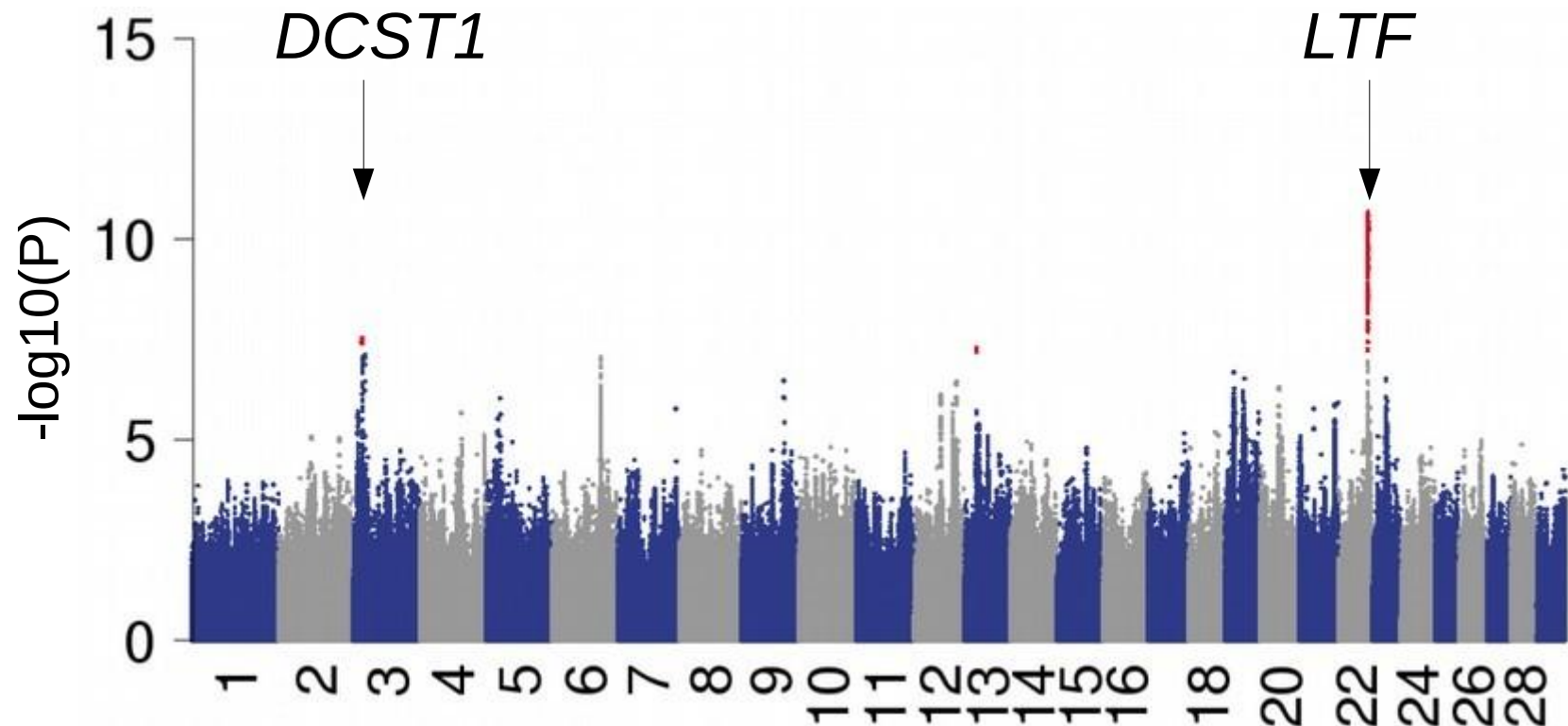
A total of 17,606 participants (22%) answered “Yes” and 63,001 participants (78%) answered “No”. Participants who answered “Not Sure” were excluded.

We identified one genomic locus that passed criteria for genome-wide association significance (summarized in Figure 3, detailed data in Table 1). The index SNP for the significant locus, rs2937573, lies near the gene *TENM2* in chromosomal region 5q34. The G allele of rs2937573 ($p = 2.0 \times 10^{-39}$, OR = 1.2) is associated with higher odds of being sensitive to the sound of chewing.

Identifizierung von „Selection Targets“ für Zellzahl – Mastitis beim Milchrind

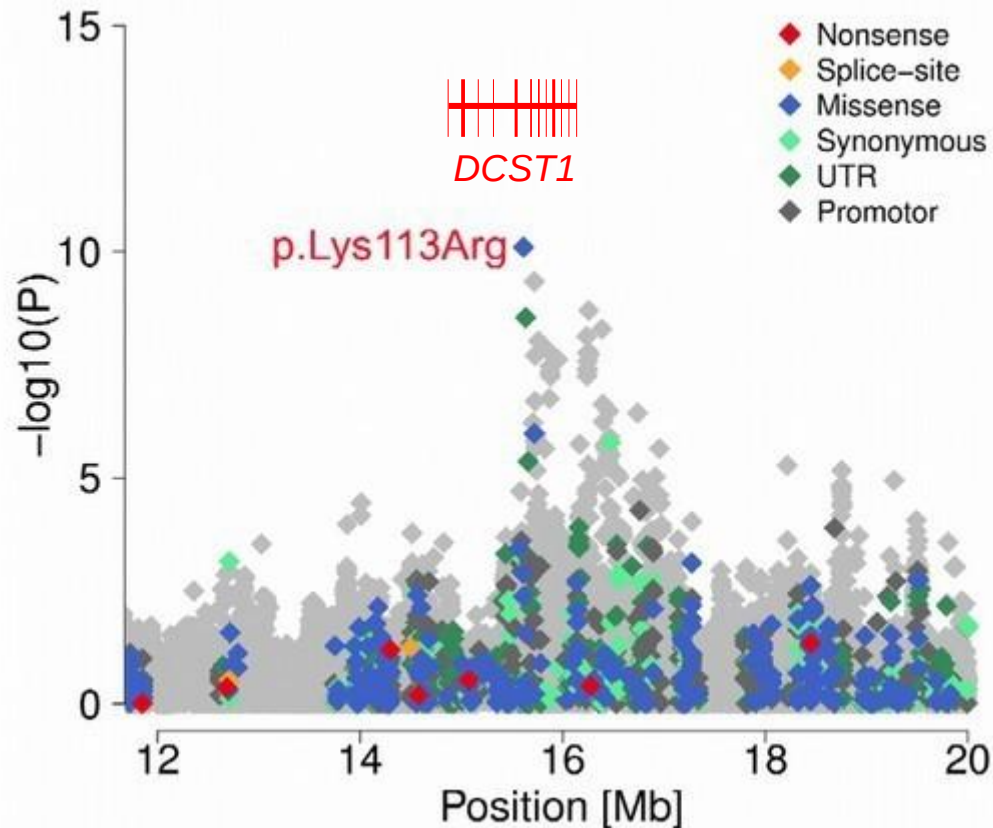
- In die Milch abgeschiedene somatische Zellen = „im Krieg der Kuh gegen Bakterien im Euter gefallene Immunsoldaten“.
- Hilfsmerkmal für Eutergesundheit.

Genomweite Assoziationsstudie (GWAS)
mit Zuchtwert Zellzahl, 5500 Fleckviehbullen,
21 Millionen (imputierte) Varianten



DCST1 (“antigen presenting”)

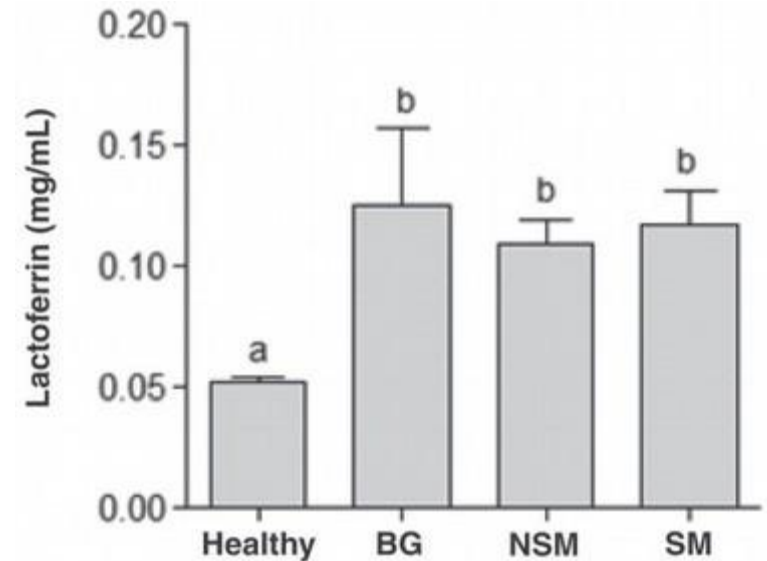
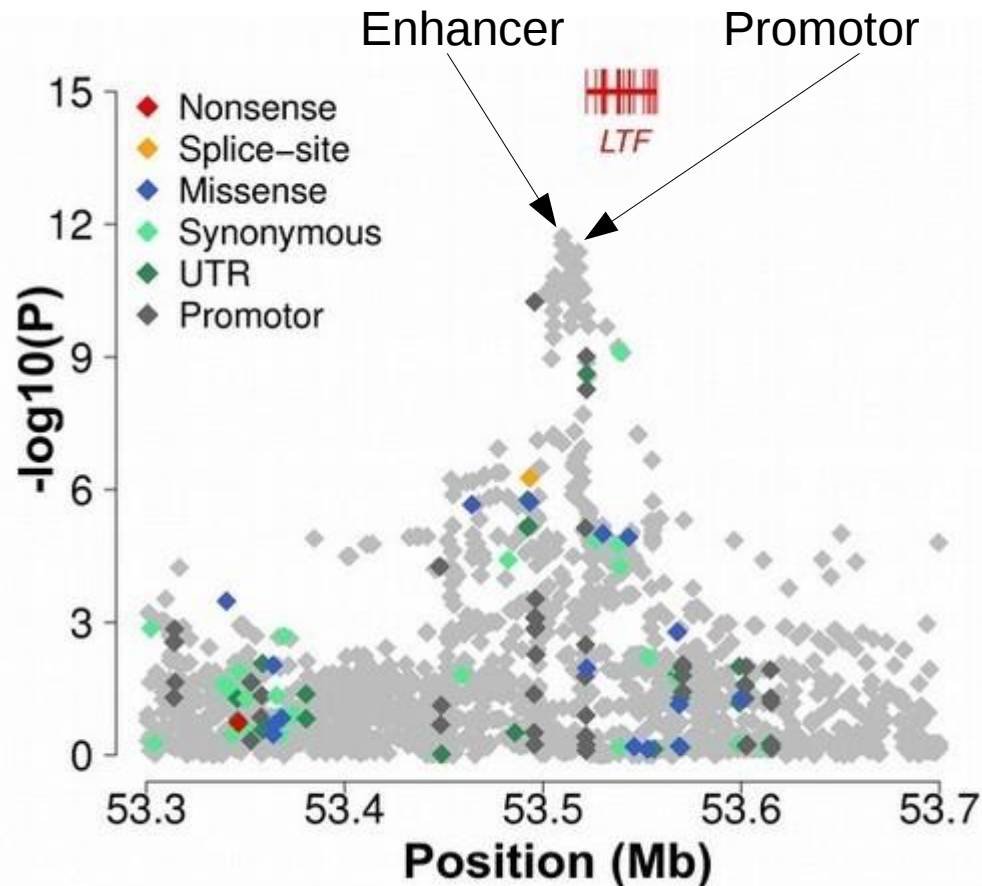
Defekt-Allel → niedrige Zellzahl!



p.Lys113 Arg *

HSA	LL	LVP	KML	GK	EG	RLF	V	LG	YA										
	LL	LVP	KML	GK	EG	RLF	V	LG	YA										
	LL	LIP	KML	GK	EG	RLF	V	LG	YA										
	LL	LVP	KML	GK	EG	RLF	V	LG	YA										
	LL	LVP	KML	GK	EG	RLF	V	LG	YA										
	LL	LVP	KML	GK	EG	RLF	V	LG	YA										
DME	LL	LVP	KML	GK	EG	RLF	I	M	G	YA									
	LL	I	F	V	A	L	V	C	K	S	C	R	T	Y	L	R	A	V	A
	A	L	C	W	V	G	F	F	G	K	A	G	R	N	L	L	K	T	L
BTA	LL	LIP	KML	GK	EG	RLF	V	LG	YA										
	LL	LVP	KML	GK	EG	RLF	V	LG	YA										
	LL	LVP	KML	GK	EG	RLF	V	LG	YA										
	LL	LIP	KML	GK	EG	RLF	V	LG	YA										

LTF (“antimicrobial”) Hochregulierung bei Infektion

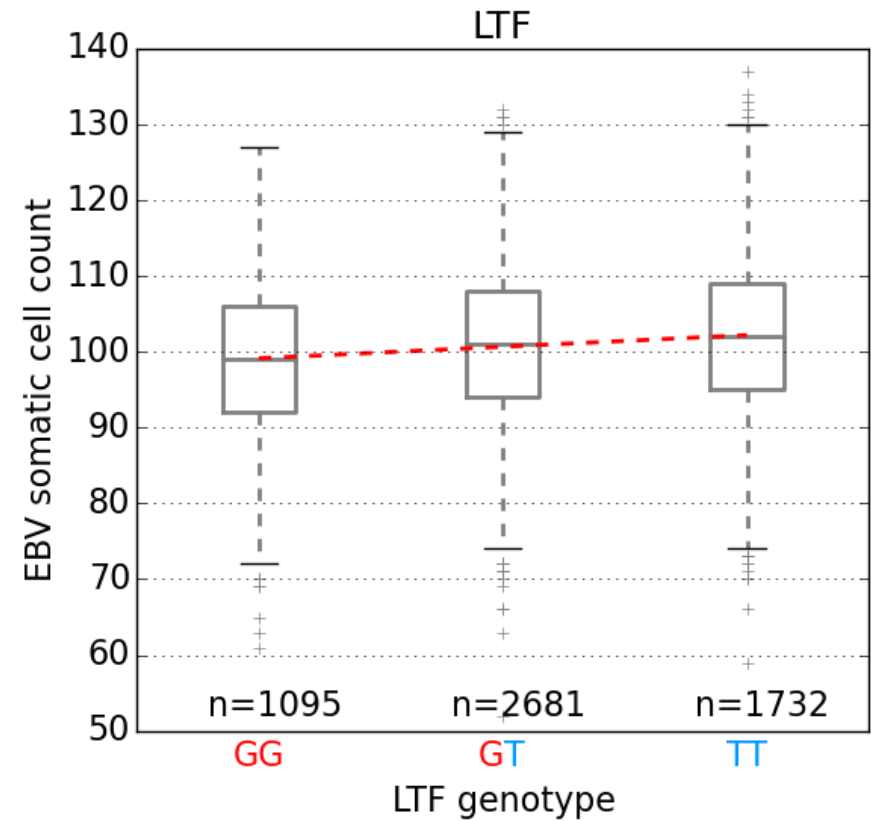
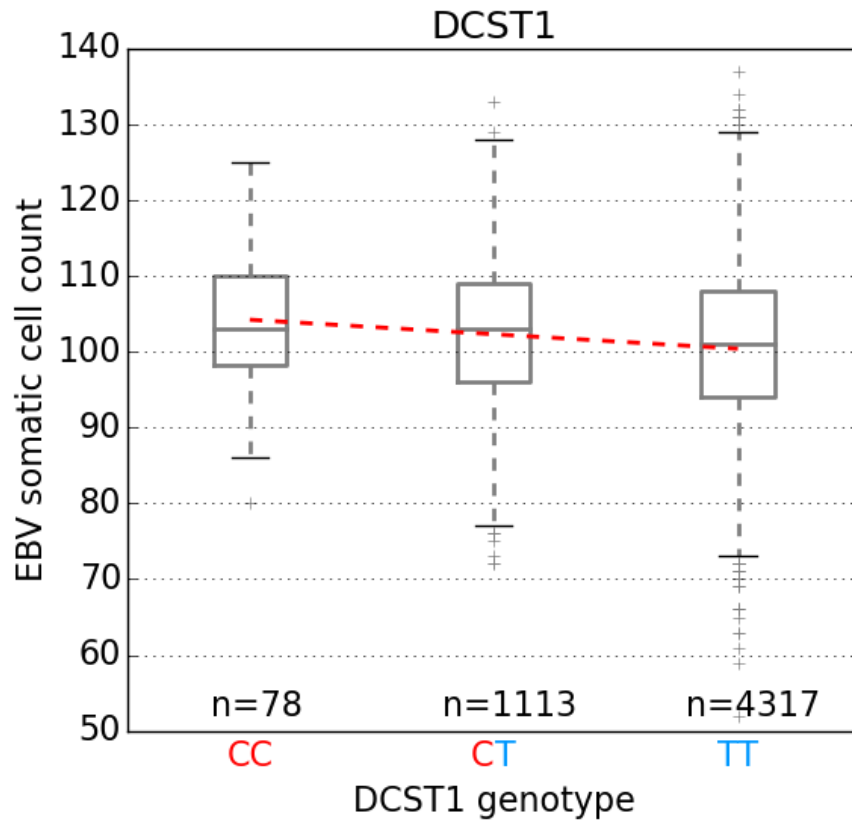


Chaneton et al., J. Dairy Sci. 96: 4977-4982, 2013

BG: Bacterial growth
NSM: Nonspecific mastitis
SM: Subclinical mastitis

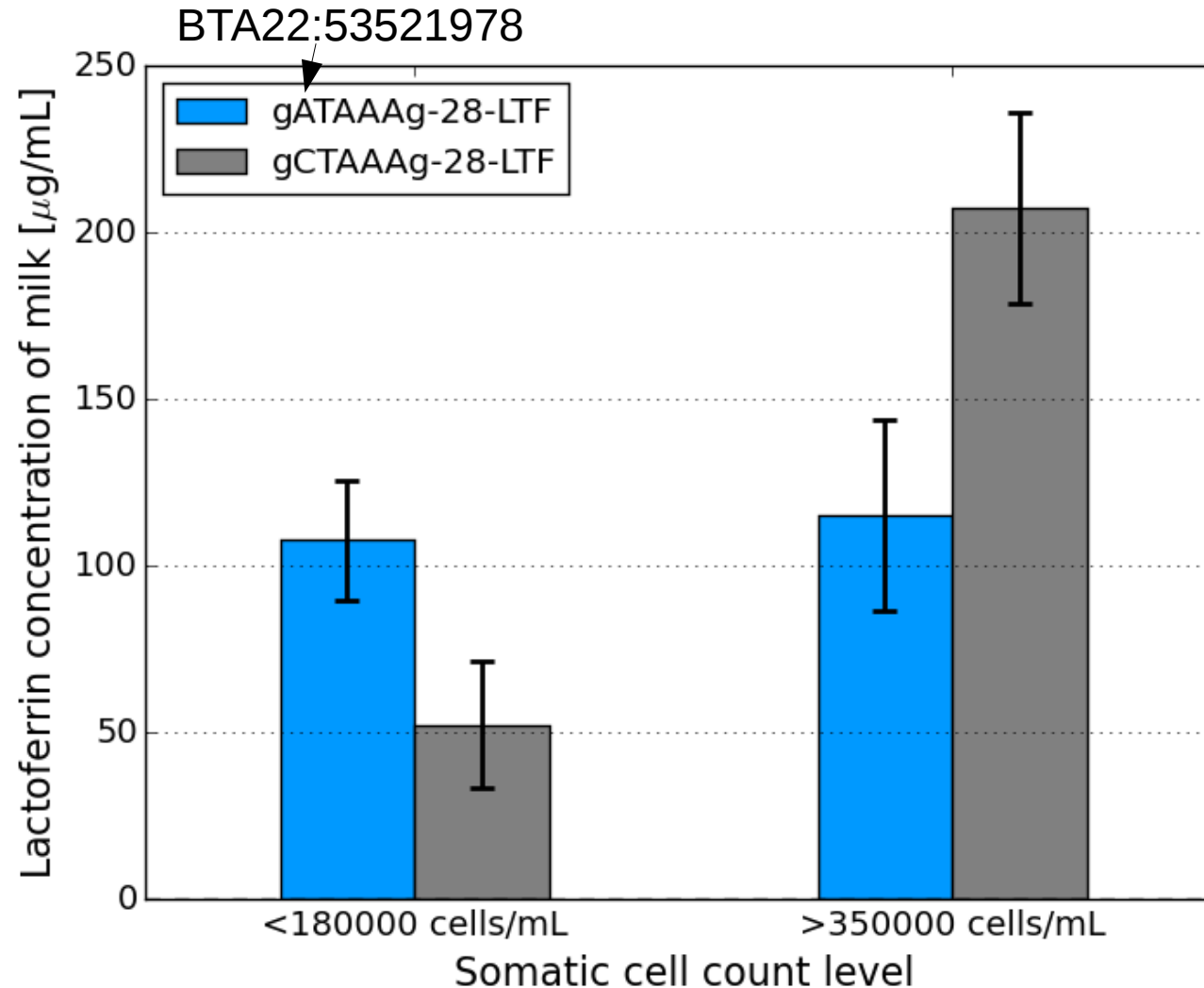
Allelwirkungen

Low somatic cell count



High somatic cell count

Genotyp-Umwelt-Interaktion



Quelle:
Zabolewicz et al.
Polish J. Vet. Med.
17: 633-641, 2014

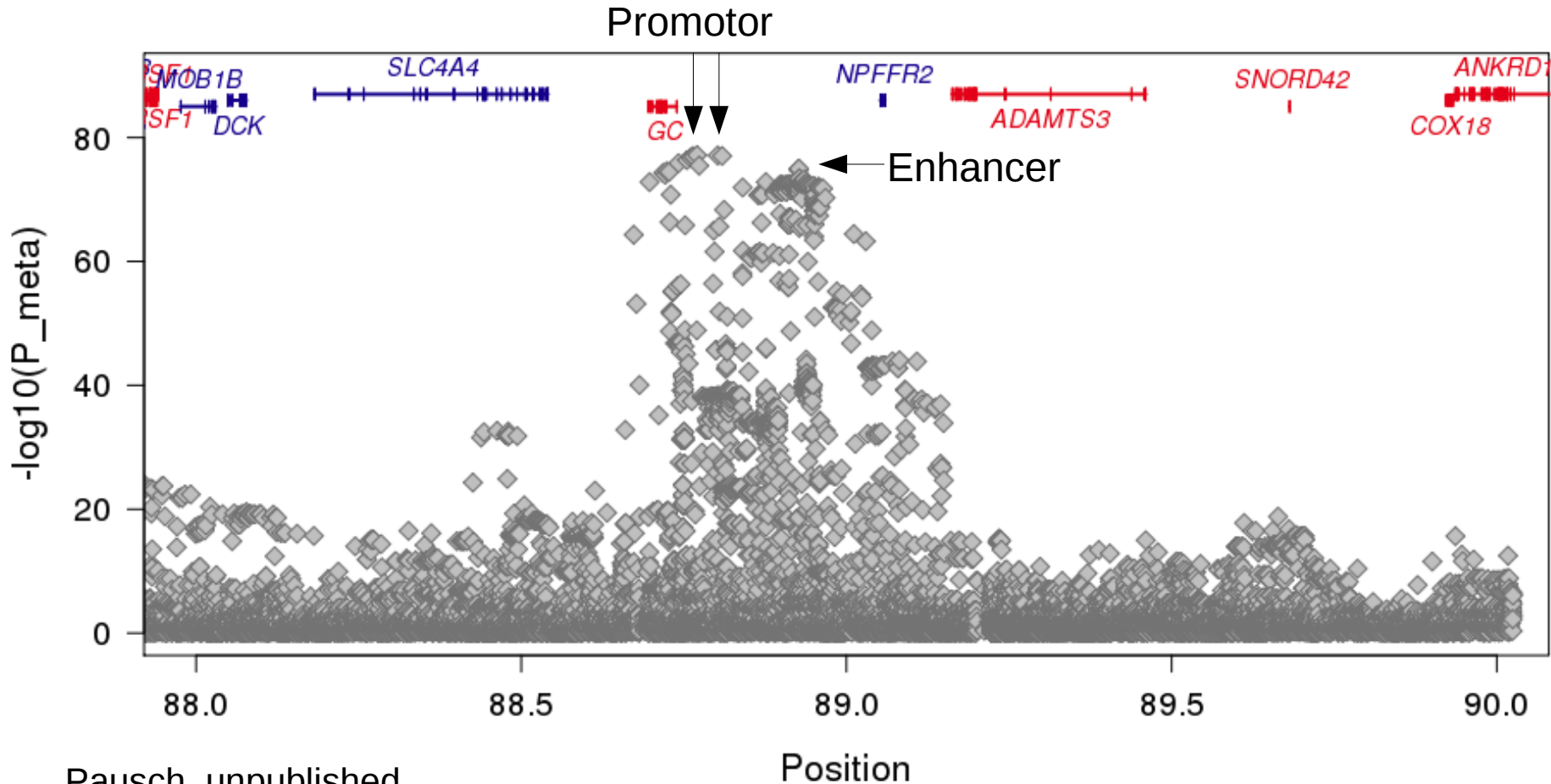
Schon bald?

- 100.000 Holstein-Kühe genotypisiert
- 100.000 Fleckvieh-Kühe genotypisiert
- Landwirte werden gefragt: Wurde Kuh vom Tierarzt wegen Mastitis behandelt?
 - *Ja*
 - *Nein*
 - *Weiß nicht (mehr)*
 - *Will keine Angaben machen*
- GWAS mit imputierter Sequenz

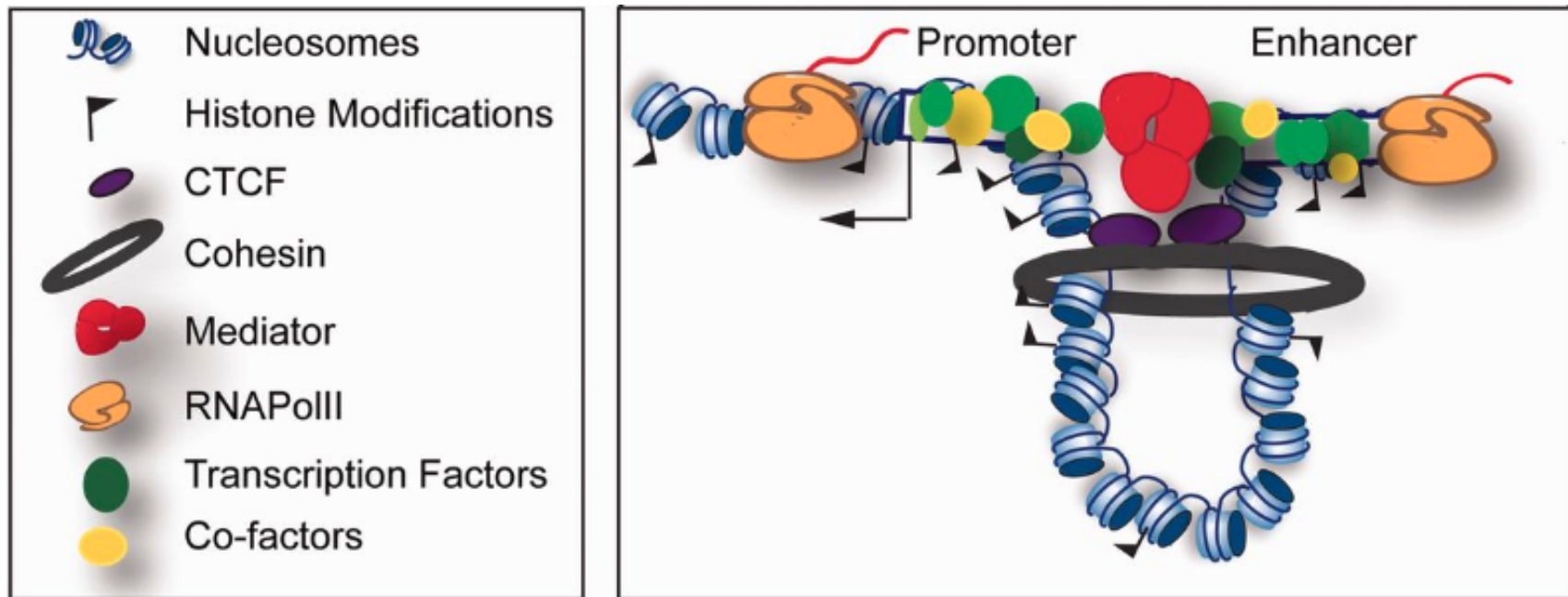


“Big meta²-GWAS”

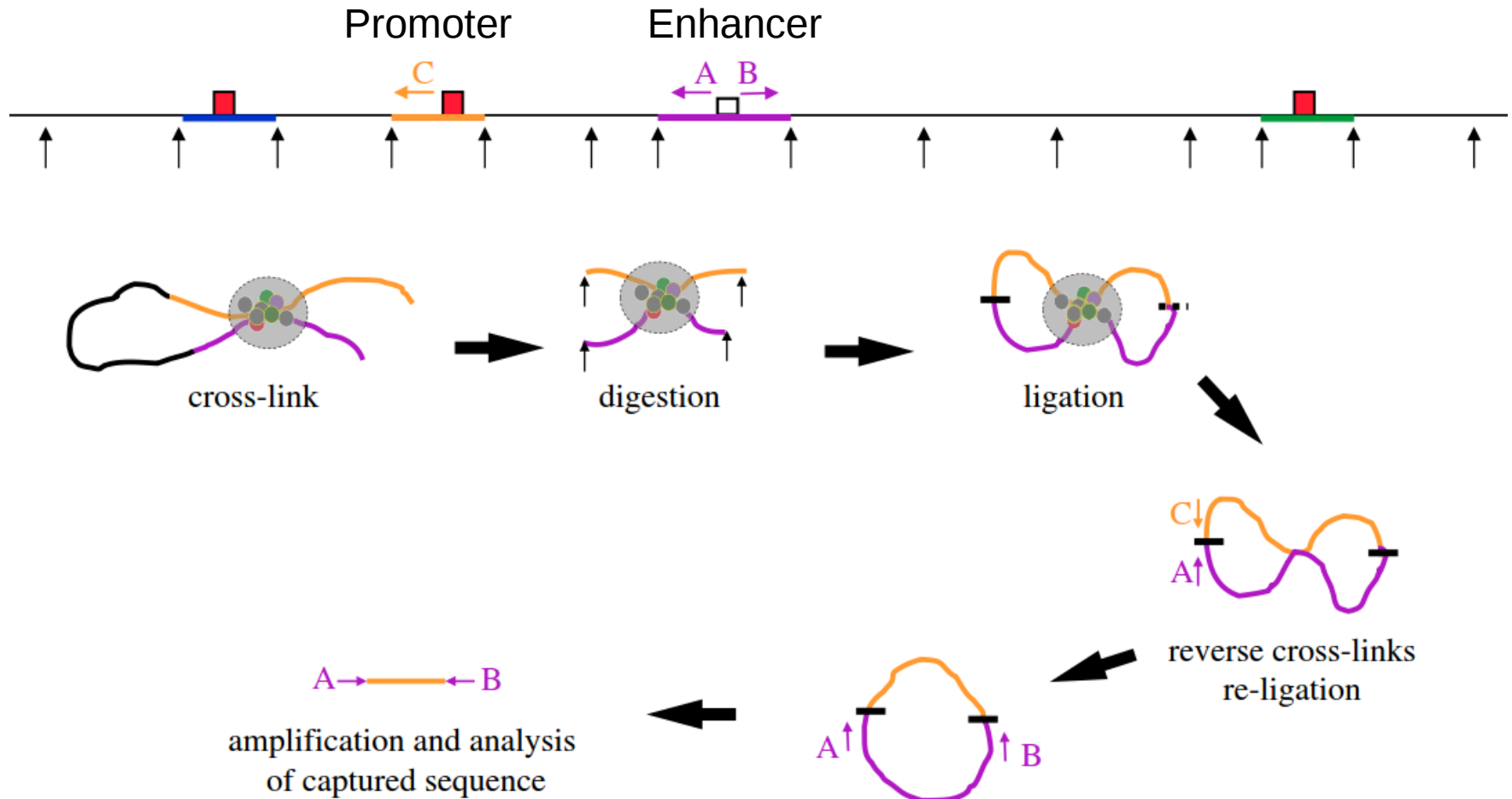
29 Merkmale; 15.000 Tiere (FV, HF);
15 Mio Marker



Enhancer-promoter-interaction *via* chromatin loops



4C-seq



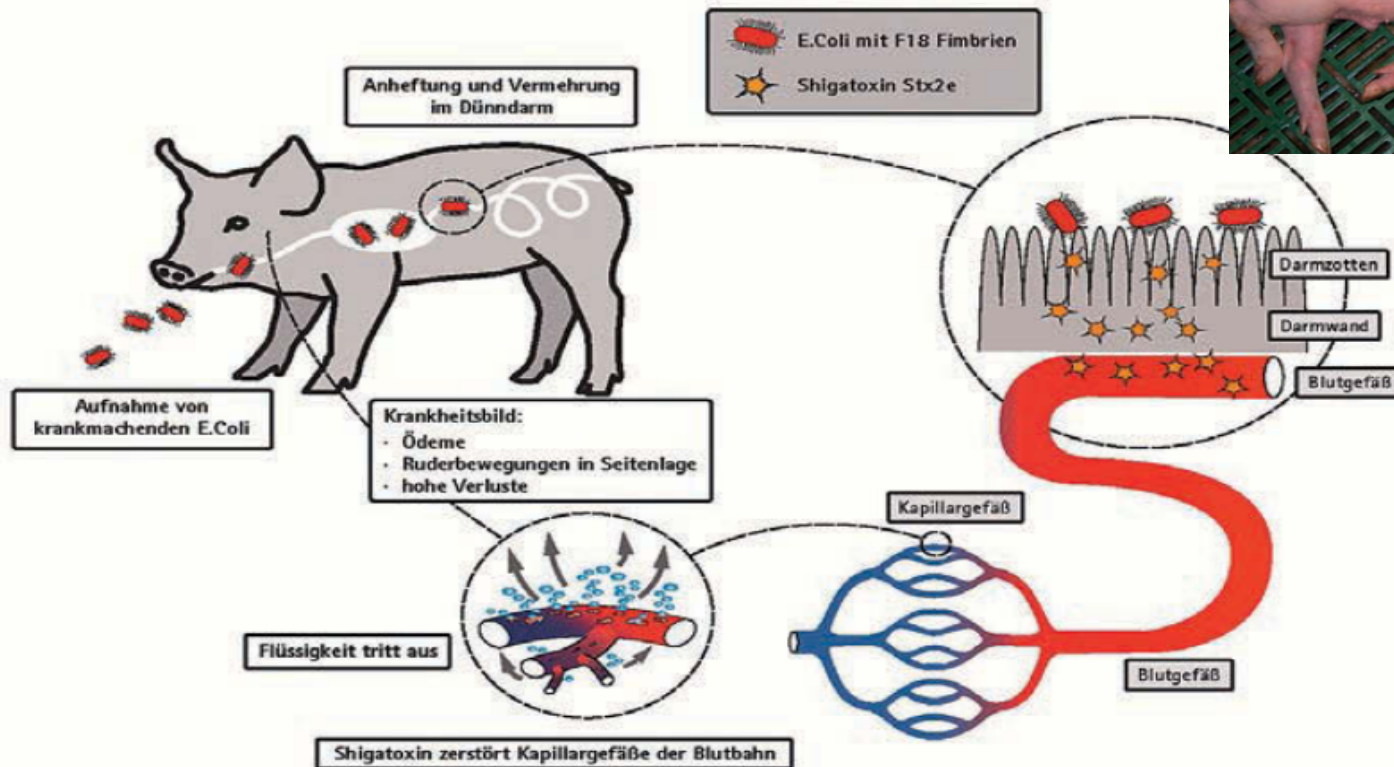
*Genotypen, Genotypen, Genotypen ...
Phänotypen, Phänotypen, Phänotypen ...*

- Genomik im Big Data Dschungel auswildern.
- Kleinere und mittlere Betriebe müssen für den Umgang und Nutzung von Big Data fit gemacht werden.
- Kluge Regulierung durch den Staat. Big Data nicht für Cross-Compliance-Kontrollen missbrauchen!
- Zukünftige staatliche Unterstützung der Tierzucht: initialer Beitrag an Genotypisierungskosten, Non-Profit-Databroker.

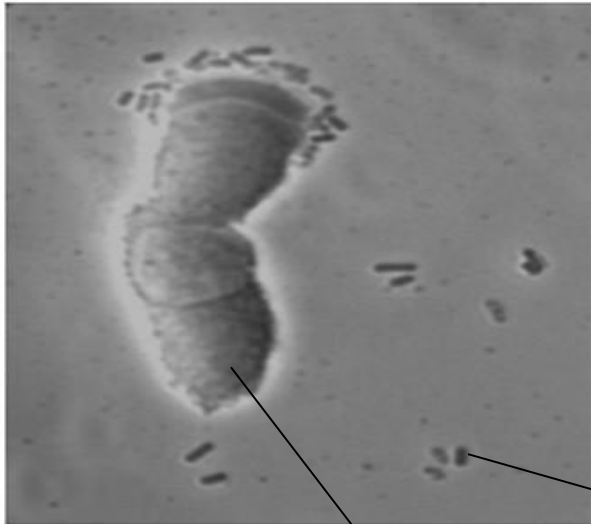
Lesen und Editieren von „Selection Targets“ „Genome Editing“ mit CRISPR-Cas9 / NgAgo

- Wichtiges Instrument der Tierzuchtforschung für die “cause – effect – path” Analyse
- „Rewilding“ – Einbringen von verlorenen Allelen
- Auflösen von Merkmalsantagonismen, Erstellung von Genomen mit überlegenen Allelkombinationen (“Designer Animal Breeding”)

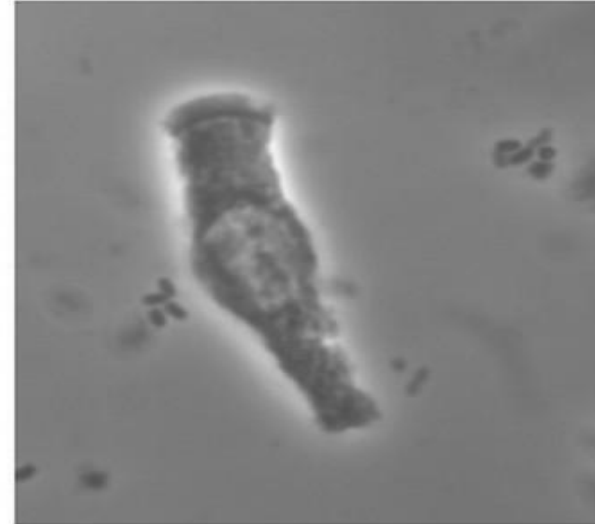
Die Ödemkrankheit – eine todbringende Variante der E. coli-Erkrankung



Anfällig (FUT1: A/G, G/G)



Resistent (FUT1:A/A)



Enterozyt (Darmzelle) E. coli

Diss. Stefan Binder (2004)

Tabelle 24: Aus informativen Haplotypen geschätzte Frequenzen und Ergebnisse der entsprechenden Chi-Quadrat-Tests

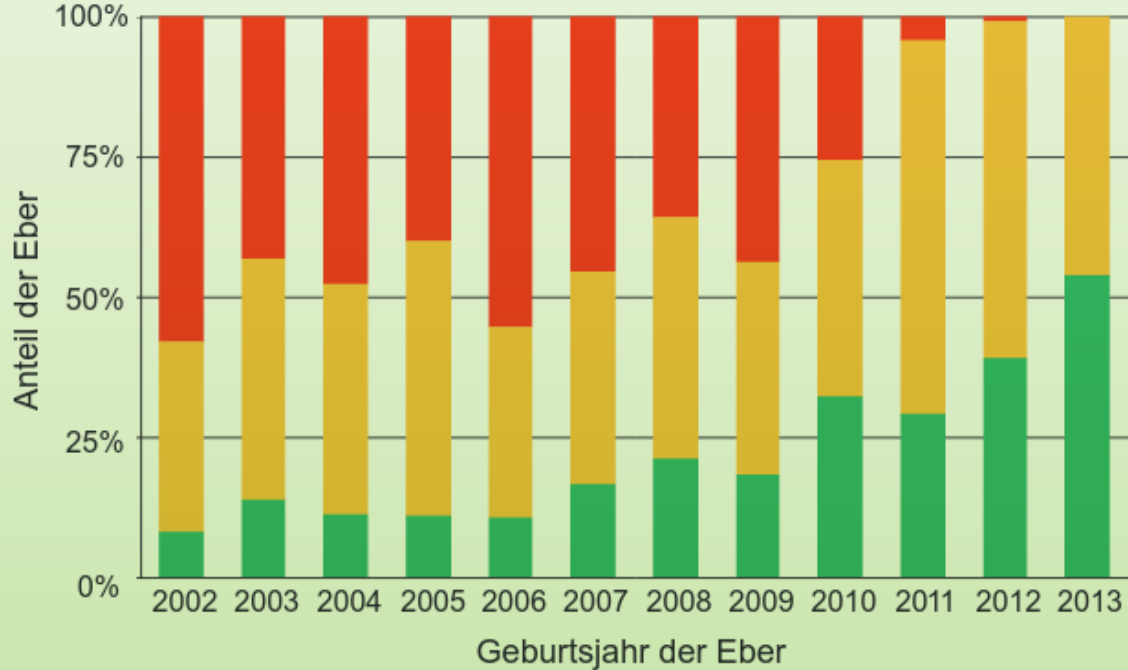
Tiere:	N:	Haplotypfrequenzen:				$\chi^2_{(1FG)}$	p-Wert	
		FUT1 (resist.) RVR1 (N)	A C	A T	G C			G T (anfällig) (P)
Prüftiere	1704	Beobachtet:	0,03	0,15	0,29	0,53	53,08	< 0,001 ***
		Erwartet:	0,07	0,15	0,27	0,51		
Eber	384	Beobachtet:	0,00	0,22	0,26	0,52	37,41	< 0,001 ***
		Erwartet:	0,07	0,18	0,22	0,53		

***: p < 0,001 (hoch signifikant)

Diss. Stefan Binder (2004)

PREMO® Eber im KB-Einsatz

Angekaufte PREMO® KB-Eber nach CF18-Genotyp und Geburtsjahr



- reinerbig resistent (A/A)
- mischerbig anfällig (A/G)
- reinerbig anfällig (G/G)

- ▶ kein Ankauf reinerbig anfälliger Eber (G/G)
- ▶ bevorzugter Ankauf reinerbig resistenter Eber (A/A)
- ▶ 1/3 aller PREMO® KB-Eber sind bereits reinerbig resistent



Genomische Tierzucht

“Big Data” & “Genome Editing”

- Größer – ganze Population einbeziehen
- Schneller - Umgehend auf die Bedürfnisse der Stakeholder reagieren
- Präziser – Genauere Vorhersage, Selektion
 - Auf das Individuum / Betrieb abgestimmt
 - Grundlage für Präzisionstiermedizin
 - Weniger Nebenwirkungen der Selektion

TUM