



**LEIBNIZ-INSTITUT
FÜR NUTZTIERBIOLOGIE**

Angeborenes und erworbenes Immunsystem – wichtige Modulatoren der Tiergesundheit?

Christa Kühn

*Leibniz-Institut für Nutztierbiologie (FBN),
Institut für Genombiologie, Dummerstorf*

***26. Hülsenberger Gespräche, 07./08. Juni 2016,
Postgenomische Ära: Die Renaissance des Phänotyps***



**LEIBNIZ-INSTITUT
FÜR NUTZTIERBIOLOGIE**

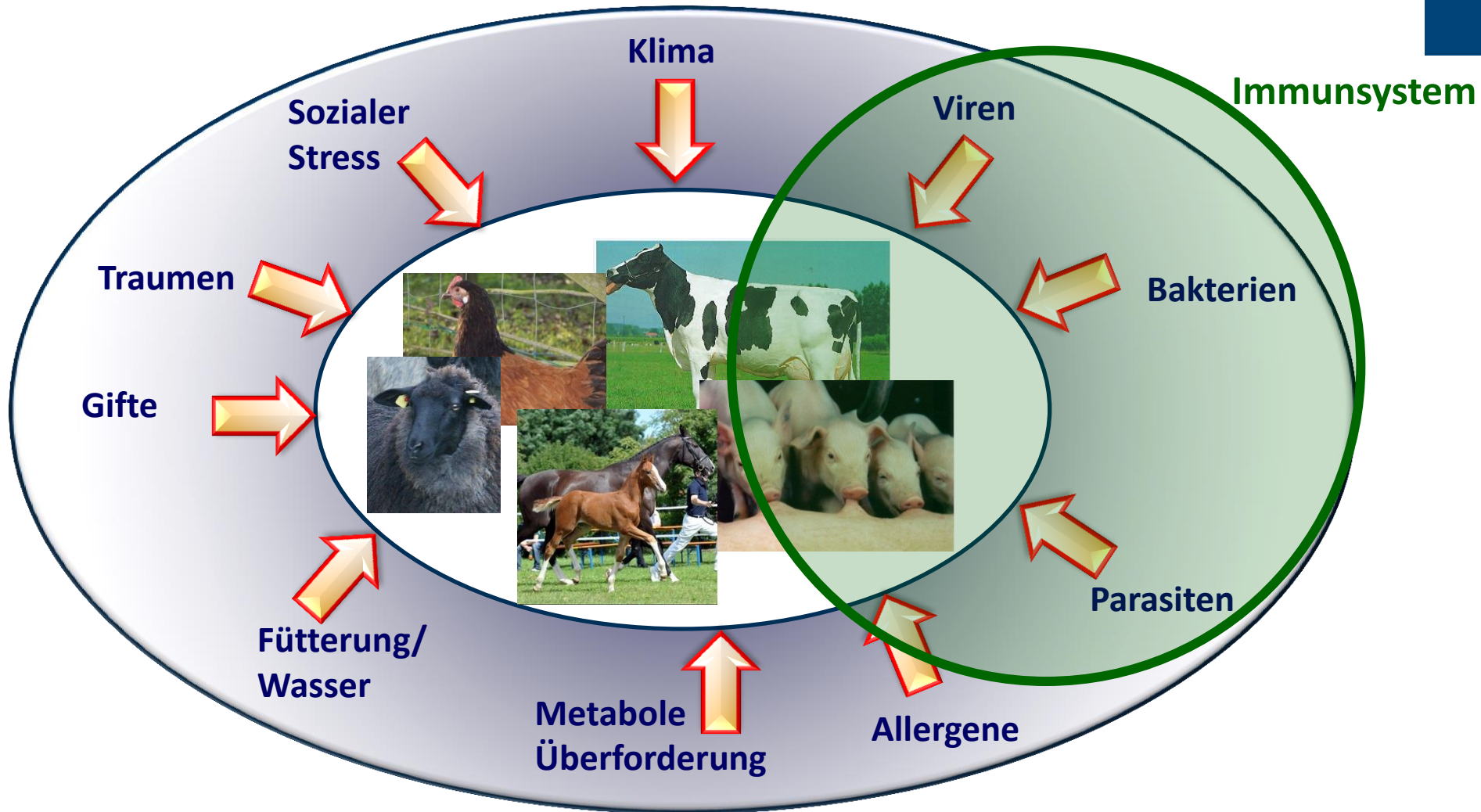
Überblick:

Angeborenes – erworbenes Immunsystem

**Genetische Variabilität des Immunsystems
und der Tiergesundheit**

Modulatoren des Immunsystems

Beispiele für Abwehrmechanismen der Nutztiere gegenüber potentiell pathogenen Faktoren



Immunsystem

angeboren

erste Verteidigungslinie
unspezifisch, schnelle Generalisten

erworben

zweite Verteidigungslinie
spezifisch, langsame Spezialisten

Pathogen

wenig spezifische Reaktion

spezifische Reaktion

**Physische
Barriere**

Zellantwort

B-Zellen

T-Zellen

HCl
Antibiotika

Granulozyten
Makrophagen
NK Zellen

Complement

Plasma-
zellen

Memory
B-Zellen

Memory
T-Zellen

T Helfer
Zytotoxisch

*Bakterien-
Lyse*

Antikörper

*Inaktivierung
von Invasoren*

Zelltod

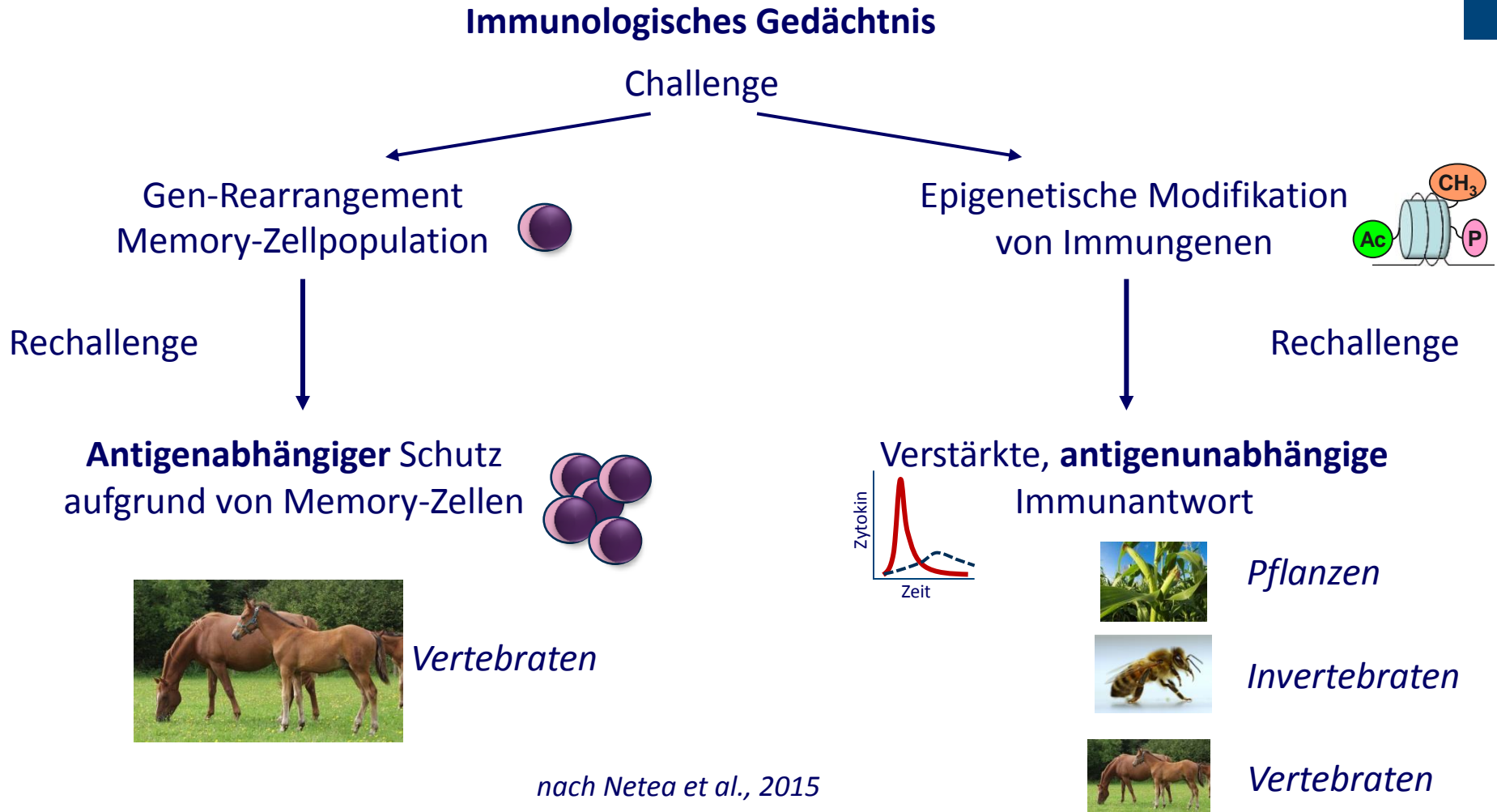
*Schutz vor
Invasoren*

*Abtöten von
Invasoren*



Immunsystem

Auch das angeborene Immunsystem hat ein Gedächtnis und ist semi-spezifisch



Überblick:

Angeborenes – erworbenes Immunsystem

**Genetische Variabilität des Immunsystems
und der Tiergesundheit**

Modulatoren des Immunsystems



Krankheitsresistenz - Begriffsbestimmung

● Im engeren Sinn:

„Angeborener, artspezifischer Zustand der Unempfindlichkeit eines Organismus für einen bestimmten Krankheitserreger“ (*Lexikon der Veterinärmedizin, 2000*)

● Im weiteren Sinn:

“The capacity of an organism to defend itself against pathological processes or the agents of those processes (*The Cochrane library, 2012*)

● Auf der Ebene von:

- ▶ Art: Eigenschaft aller Individuen einer Art → nutzbar über Gentransfer
 - ▶ Rasse: Eigenschaft aller Individuen einer Rasse
 - ▶ Population: Eigenschaft aller Individuen einer Population
 - ▶ Individuum: Individuen-spezifische Eigenschaft
- } nutzbar über Selektion

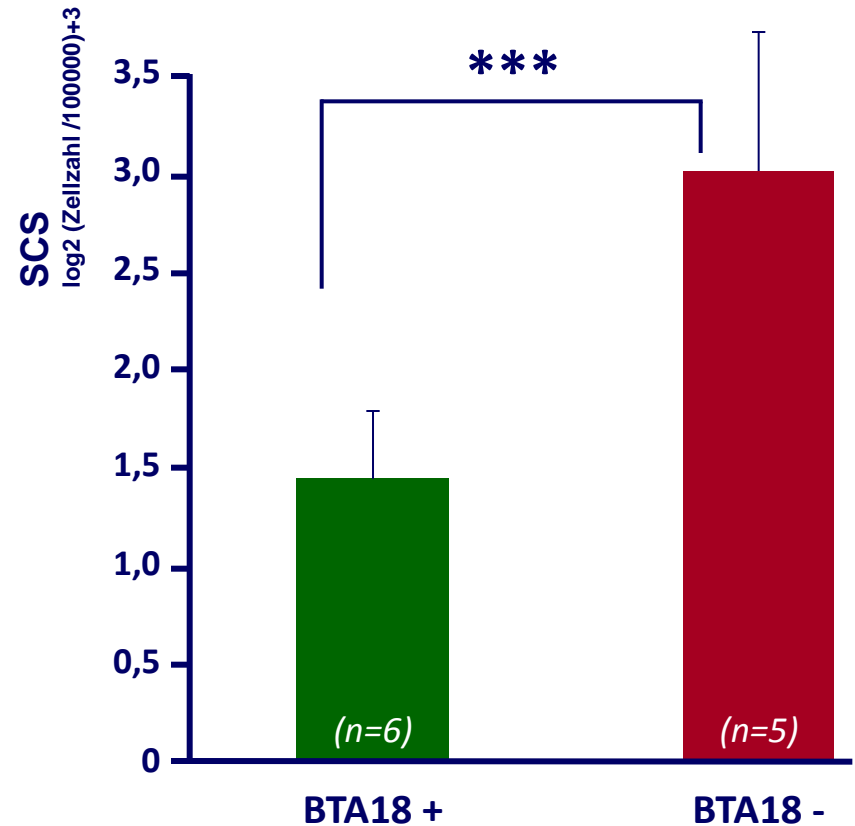
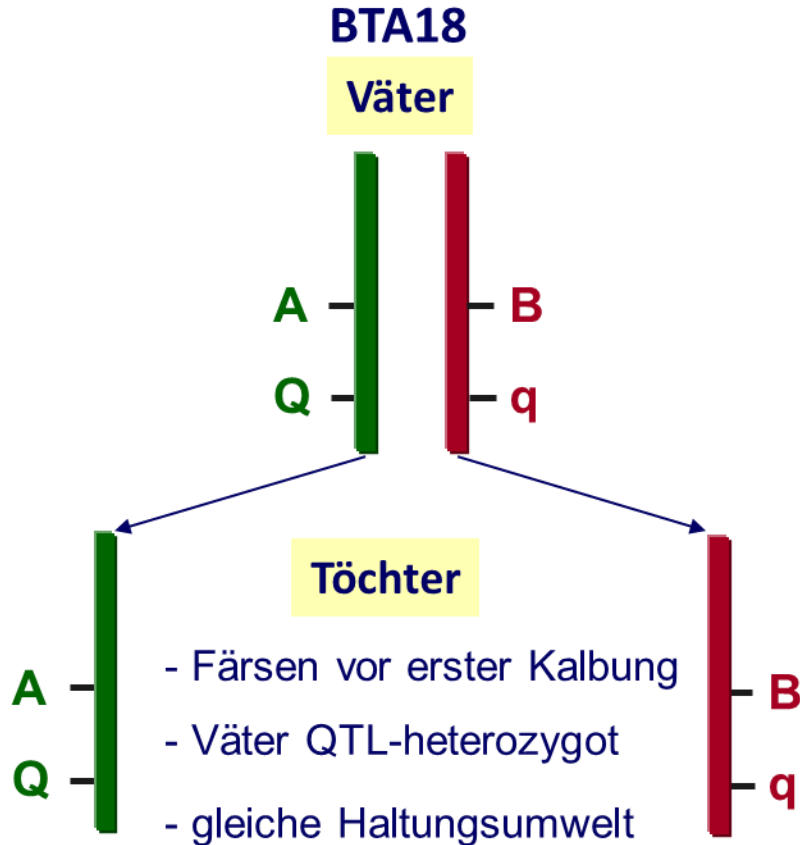
Zucht auf Krankheitsresistenz gegenüber pathogenen Organismen

- **Viren** (PRRV, Maedi/Visna, Leukose, Marek, Newcastle)
umfangreiche Resistenzforschung
Virusreplikation vom Wirt abhängig > Variation im Wirt potentiell mit mehr Effekt
- **Bakterien** (E. coli, S. aureus, Campylobacter, M. tuberculosis)
aktuell wieder gestiegene Bedeutung der Resistenzforschung
Hintergrund: Beschränkung des AB-Einsatzes (Resistenzen, Anwendungsbeschränkungen, Wartezeiten, Behandlungsverbote)
- **Pilze** (Candida, Aspergillus): bislang wenig beachtet
- **Protozoen** (Trypanosoma, Babesia): wenig erfolgreich trotz intensiver Forschung
- **Endo-/Ektoparasiten** (Helminthen, Zecken): wenig erfolgreich trotz intensiver Forschung
zukünftig wieder neue Herausforderung in extensiven Haltungssystemen
- **Andere** (Scrapie, BSE): Selektion auf Prion-Proteingenotypen

Heritabilität der Krankheitsanfälligkeit bei Nutztieren

| Tierart | Merkmal | Heritabilität (h^2) | |
|---------|---|-------------------------|---------------------------------|
| Rind | Mastitis-Inzidenz | 0,05 – 0,09 | <i>Mrode et al., 2012</i> |
| | Leukose-Empfänglichkeit | 0,08 | <i>Abdalla et al., 2013</i> |
| Schwein | Virusmenge PRRS-Virus | 0,31 | <i>Boddicker et al., 2012</i> |
| | Postpartale Dysgalaktie | 0,09 | <i>Preissler et al., 2012</i> |
| Huhn | E.coli-Überlebensrate | 0,17 | <i>Cavero et al., 2009</i> |
| | Coccidiose - Mortalität | 0,10 | <i>Mathies et al., 1984</i> |
| Schaf | Eizahl im Kot (Parasitenresistenz) | 0 - 0,25 | <i>Laurenson et al., 2012</i> |
| | Vliesverschmutzung (Fliegenmadenresistenz) | 0,31 - 0,37 | <i>Pickering et al., 2012</i> |
| Forelle | Bacterial cold water disease (<i>F.psychrophilum</i>) | 0,35 | <i>Silverstein et al., 2009</i> |
| | Infektiöse hämatopoetische Nekrose | 0,1 - 0,38 | <i>Brieuc et al., 2016</i> |

Genetischer Hintergrund für Somatische Zellzahl in der Milch



Kühn et al., 2008

Zellzahl 42. Tag der Laktation

Variabilität des Immunsystems und der Immunantwort

Genetische Variation des erworbenen Immunsystems

– Beispiel Marek-Erkrankung –

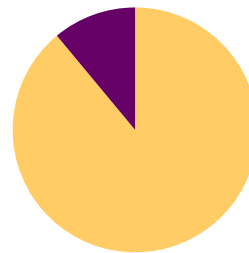
- Beginn der Immunogenetics/-genomics: serologische Typisierung von Blutgruppen und Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC)
- Marek-Erkrankung: aviäres Herpesvirus
- Down-Regulation von MHC Klasse I durch Herpes-Viren
- MHC-Klasse I Allele: Effekt auf Marek-Erkrankung



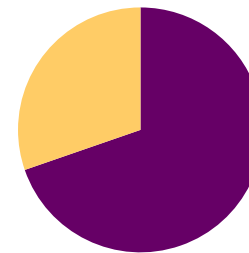
W.E. Briles



R.K. Cole

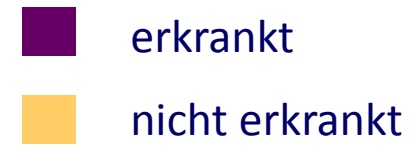


B¹⁹/B²¹



B¹⁹/B¹⁹

MHC-Klasse I Genotyp



Briles et al., 1977

Variabilität des Immunsystems und der Immunantwort

Genetische Variation des erworbenen Immunsystems

- Beispiel zell (CMIR) - und antikörpervermittelte (AMIR) Immunantwort -

DIE BESTE ART DER KRANKHEITSBEKÄMPFUNG

SEMEX
Genetics for Life®



ERBLICHKEIT DER IMMUNREAKTION 30%



| Trait | Heritability (%) |
|--------------------------|------------------|
| LEISTUNGSMERKMALE | ~28 |
| EXTERIORMERKMALE | ~10 |
| IMMUNREAKTION | 30 |
| NUTZUNGSDAUER | ~8 |
| KALBVERLAUF | ~5 |
| TRÄCHTIGKEITSRATE | ~5 |
| ERKRANKUNGSEIGENSCHAFTEN | ~5 |

Die exklusiven, patentierten Immunity+™ Vererber von Semex wurden geprüft und es hat sich bestätigt, dass sie über eine hohe Immunreaktion verfügen. Studien belegen, dass Immunity+™ Vererber ihre natürliche Abwehrkraft an ihre Töchter und an künftige Generationen weitergeben.

Fragen Sie nach Immunity+™ Vererbern und nutzen Sie die Vorteile dieser neuen Technologie, um die Gesundheit Ihrer Herde zu beeinflussen. Kein anderes Unternehmen hat etwas Vergleichbares zu bieten.

Semex macht den Unterschied!

Immunity+™ KRANKHEITSRESISTENTE GENETIK

www.semex-deutschland.de www.bestgenetics.at 

Holstein International 06/2016

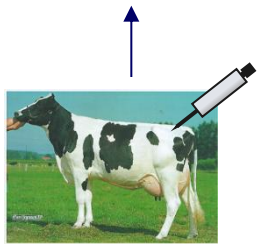
Variabilität des Immunsystems und der Immunantwort

Genetische Variation des erworbenen Immunsystems

- Beispiel zell- (CMIR) und antikörper- (AMIR) vermittelte Immunantwort -



CMIR



AMIR

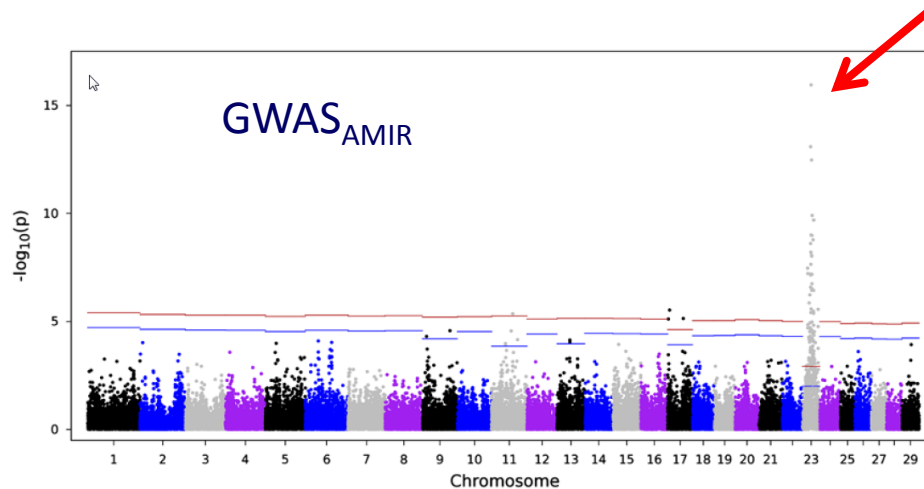


$$h^2=0.14-0.38$$

Thompson-Crispi et al., 2012

TABLE 2 ICRM per 100 cow-years by high, average, and low immune response category based on EBV for AMIR for 458 Holstein dairy cows from 41 herds across Canada *Thompson-Crispi et al., 2013*

| Pathogen or mastitis severity group | ICRM (per 100 cow-yrs) by AMIR category ^a | | | |
|-------------------------------------|--|-----------------|-----------------|-------------|
| | Low (n = 86) | Avg (n = 289) | High (n = 83) | All cows |
| <i>Escherichia coli</i> | 6.15 | 4.53 | 4.26 | 4.77 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 1.54 | 4.97 | 0.71 | 3.54 |
| <i>Streptococcus</i> spp. | 2.31 | 2.37 | 3.55 | 2.59 |
| Contagious ^b | 2.31 | 6.26 | 1.42 | 4.63 |
| Environmental ^c | 14.60 | 12.52 | 9.95 | 12.40 |
| Culture negative | 5.38 | 6.04 | 2.84 | 5.31 |
| Overall ICRM | 30.7 (A) | 27.9 (A) | 17.1 (B) | 26.3 |



Thompson-Crispi et al., 2014



Variabilität des Immunsystems und der Immunantwort

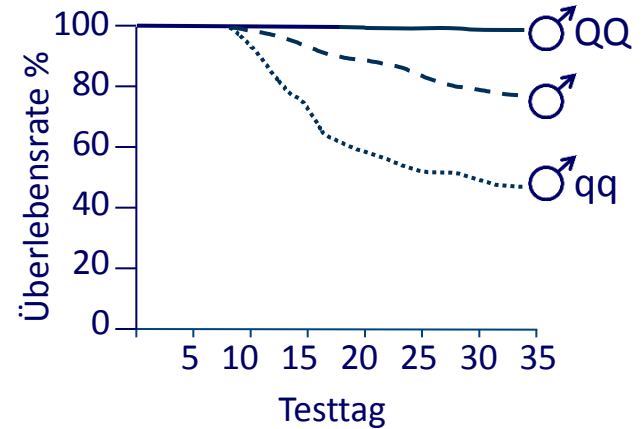
Genetische Variation des angeborenen Immunsystems Infektiöse Pankreasnekrose (IPN) beim Lachs

Breeding salmon for resistance to infectious pancreatic necrosis

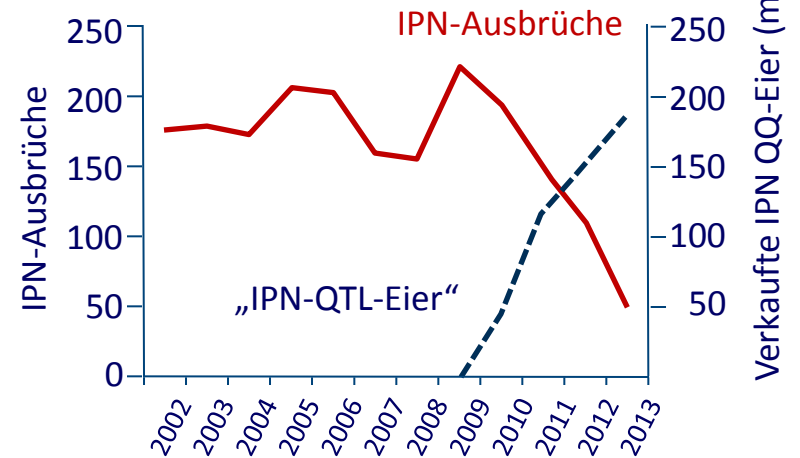
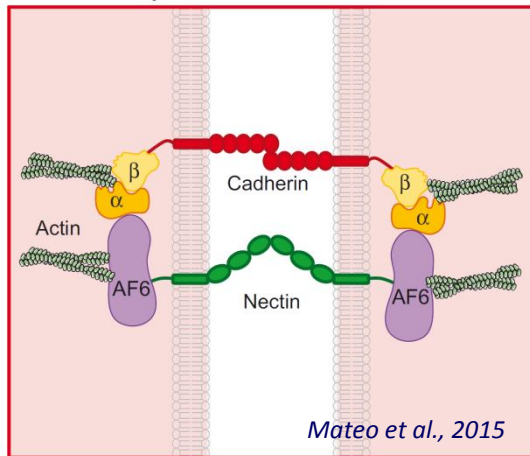
Researchers have found a new way to identify salmon that are resistant to infectious pancreatic necrosis, benefiting the fish farming industry in Scotland and globally.

The viral disease infectious pancreatic necrosis (IPN) has been a major constraint on salmon aquaculture. Research funded by the Biotechnology and Biological Sciences Research Council (BBSRC), led by Professors Stephen Bishop, John Woolliams and Chris Haley at the University of Edinburgh's Roslin Institute, demonstrated that host resistance is a heritable trait and that observed genetic differences are almost entirely due to variation in a single quantitative trait locus (QTL) of the salmon genome.

The large effect of the QTL on resistance was consistent in seawater cages and in controlled freshwater experiments. Fish inheriting two copies of the resistant variant of the QTL have negligible mortality, whereas those receiving the susceptible variant from both parents have mortality levels higher than 50% during epidemics.



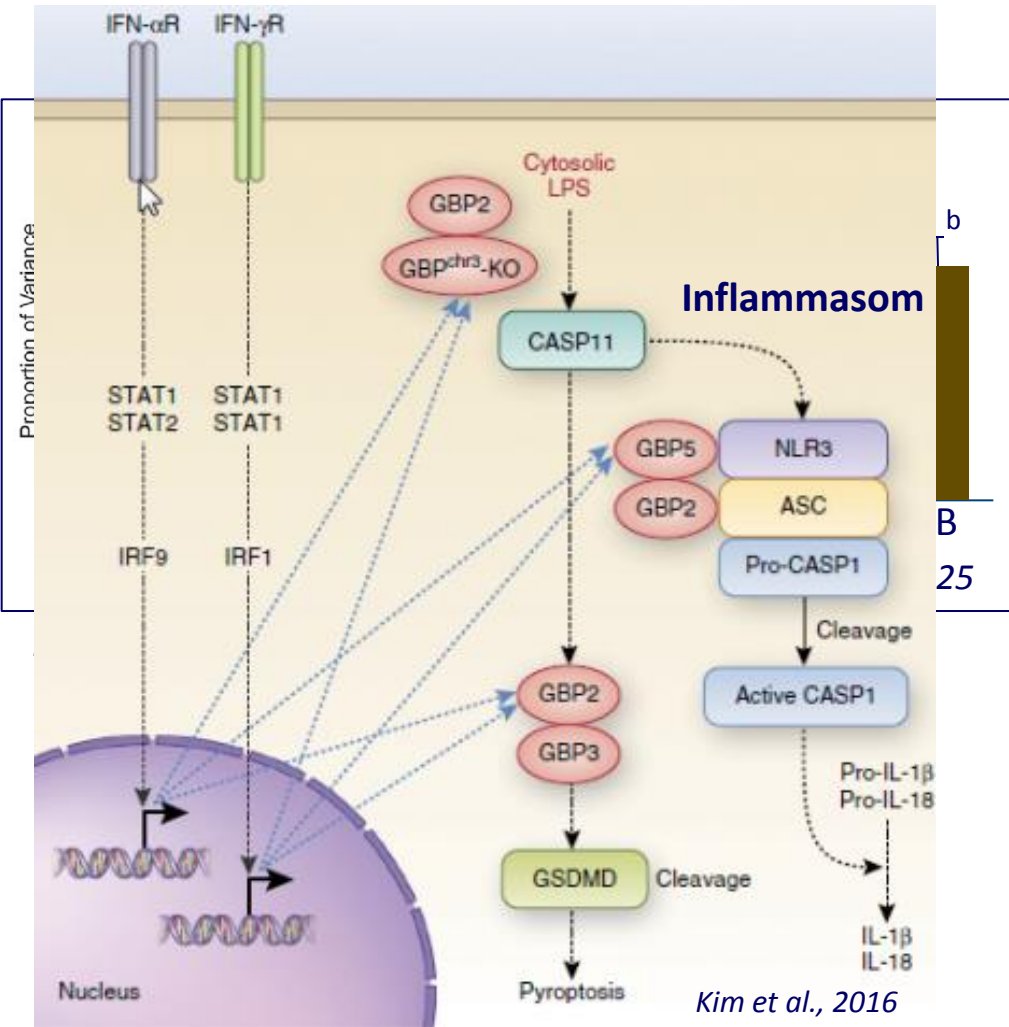
E-Cadherin



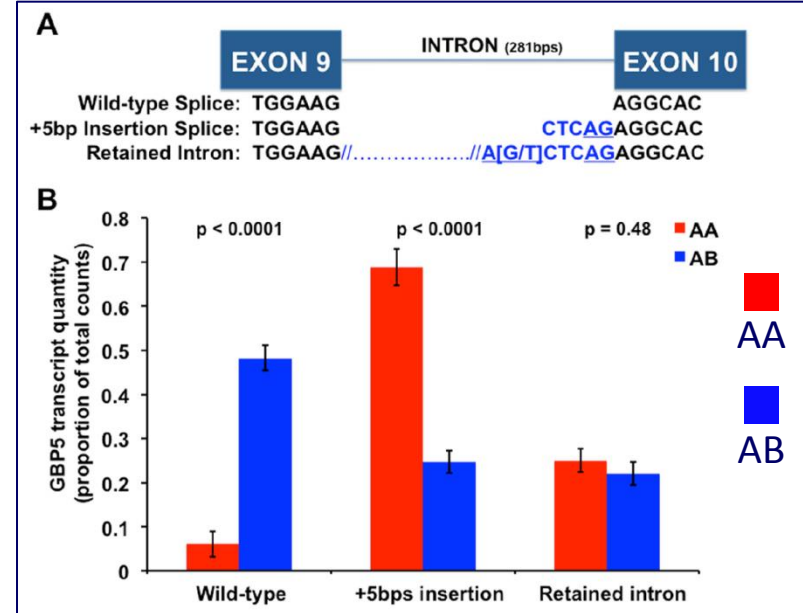
Moen et al., 2015

Variabilität des Immunsystems und der Immunantwort

Genetische Variation des angeborenen Immunsystems Porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS)



Guanylate binding protein 5 (GBP5)



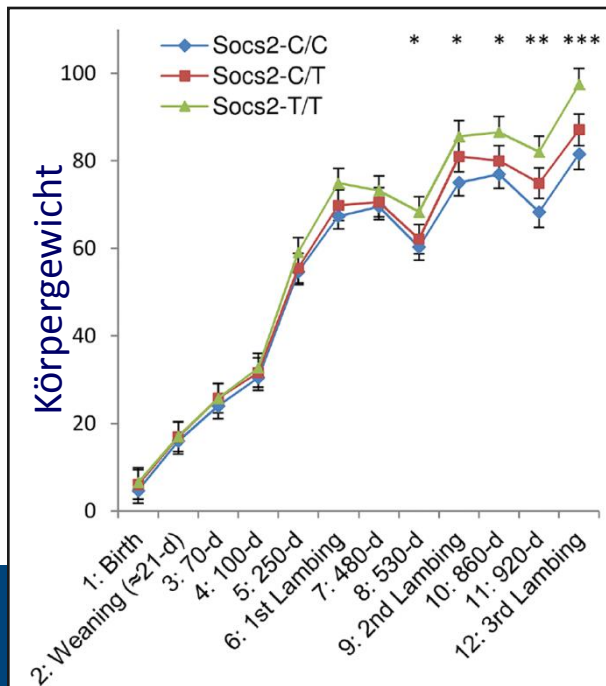
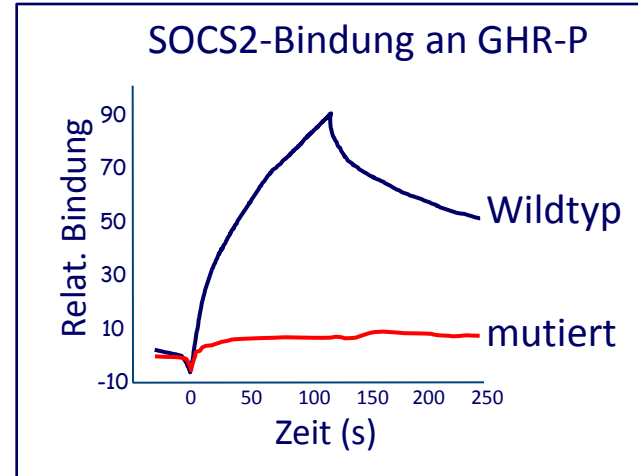
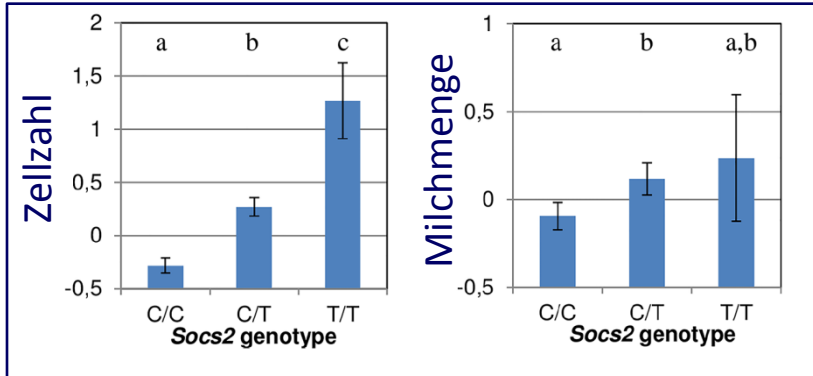
Koltes et al., 2015

Variabilität des Immunsystems und der Immunantwort

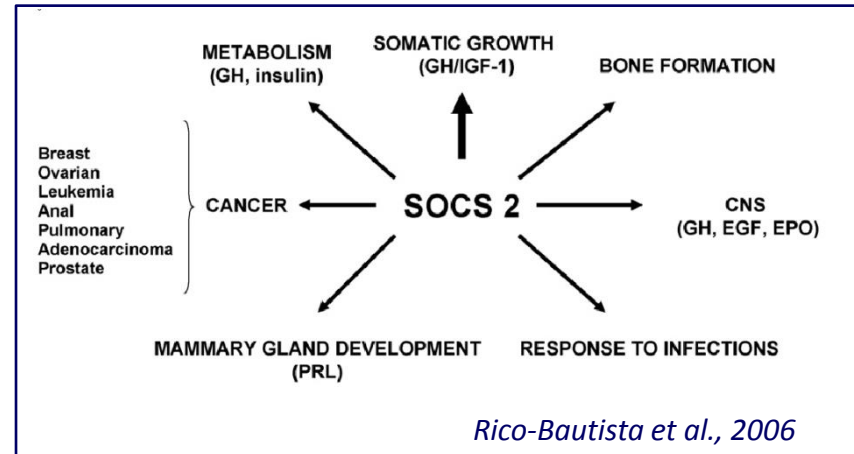
Genetische Variation des angeborenen Immunsystems

Mastitis beim Schaf

Suppressor of cytokine signalling 2 (SOCS2)



Rupp et al., 2015
(mod.)



Selektion auf Immunantwort: **CAVE!**

- Auch überschießende Reaktion: COPD, Sommerräude, unerwünschte Impfreaktionen (MKS, BNP)
 - ⇒ Optimum-Selektion, noch wichtiger als für andere Merkmale: Kenntnis der Nebenwirkungen >> exakte Phänotypen & physiologische Mechanismen

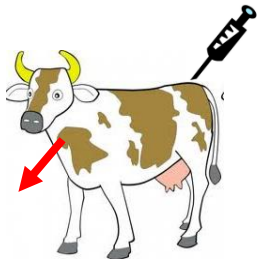
Unerwünschte Nebenwirkungen starker Immunantwort

Beispiel Bovine neonatale Panzytopenie (BNP)

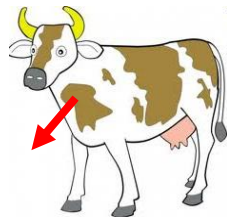


- Tödlich verlaufende Kälbererkrankung
- Ausgelöst durch Kolostrumaufnahme BVD-geimpfter Mütter
- Genetische Prädisposition der Kühe für BNP-Kolostrum

Booster-Impfung



day 0



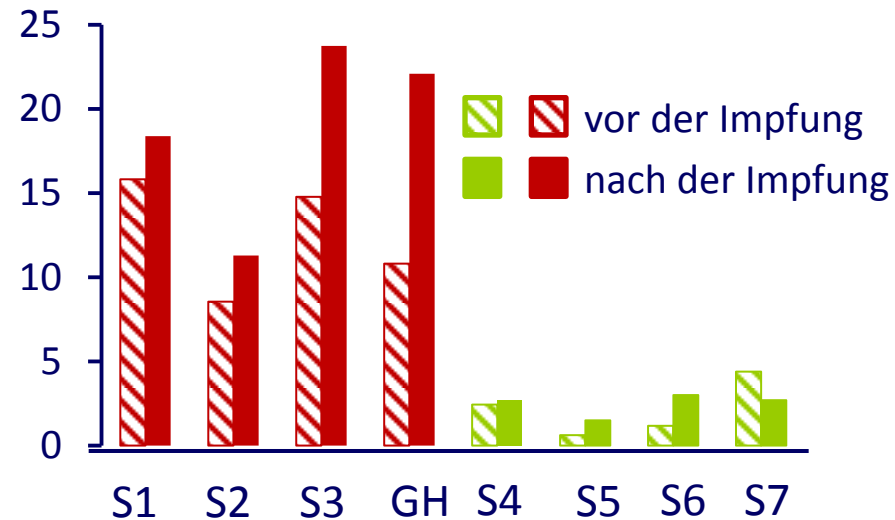
day 14

Kalb mit klin. BNP

Kalb ohne klin. BNP

[cpm]

IL8



S1 – S7: F₂-Vollschwestern

Demasius et al., 2013, 2016

Selektion auf Immunantwort: **CAVE!**

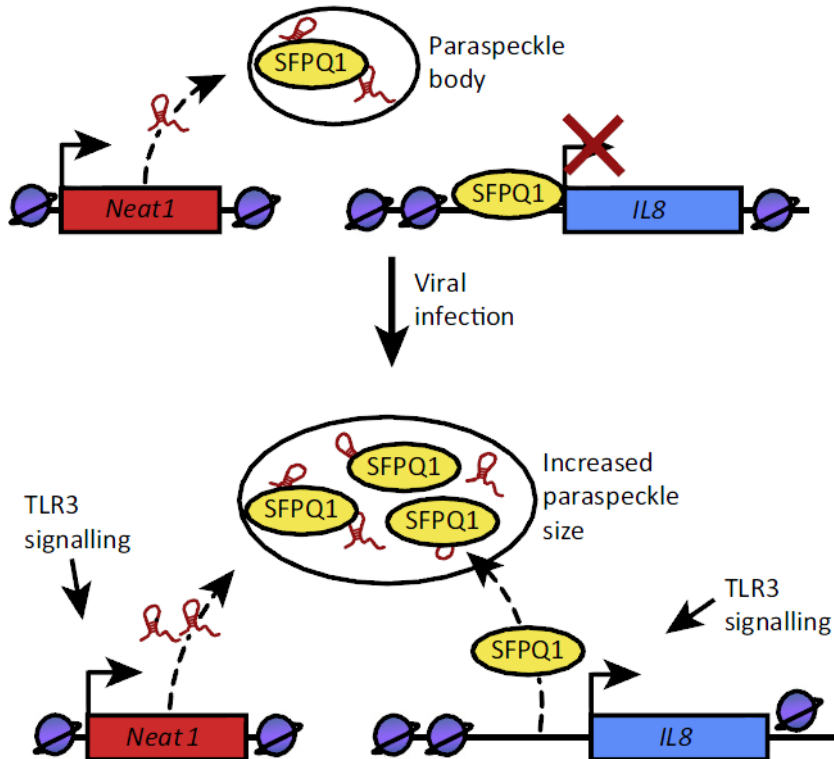
- Auch überschießende Reaktion: COPD, Sommerräude, unerwünschte Impfreaktionen (MKS, BNP)
 - ⇒ Optimum-Selektion, noch wichtiger als für andere Merkmale: Kenntnis der Nebenwirkungen >> exakte Phänotypen & physiologische Mechanismen
- Molekulare Mechanismen der variable Immunantwort/Krankheitsanfälligkeit oft noch unklar
 - ⇒ Unbekannte Genwirkungen und nicht annotierte Elemente im Genom: z.B. lncRNA, endogene dsRNA-Modulatoren der Immunantwort, neue Zytokine
 - ⇒ funktionale Annotation der Nutztiergenome noch sehr unzureichend, bislang meistens Fokus auf Mutationen in proteincodierenden Genen

Neue immunmodulierende funktionale Elemente im Genom

Nicht-codierende RNAs mit immunmodulierender Wirkung

lncRNAs

lincRNA Neat1



Heward und Lindsay, 2014

dsRNAs



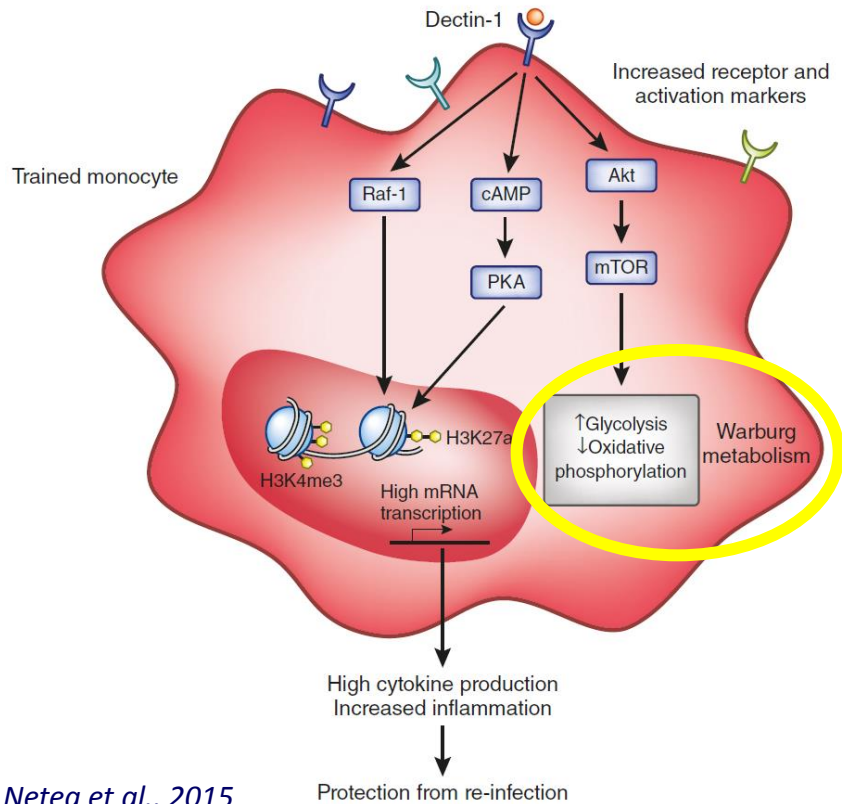
Blango & Bass, 2016

Selektion auf Immunantwort: **CAVE!**

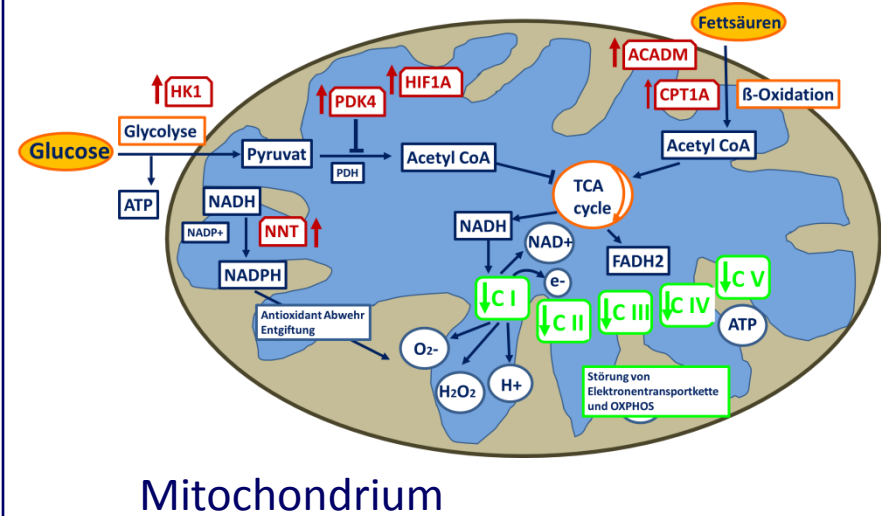
- Auch überschießende Reaktion: COPD, Sommerräude, unerwünschte Impfreaktionen (MKS, BNP)
 - ⇒ Optimum-Selektion, noch wichtiger als für andere Merkmale: Kenntnis der Nebenwirkungen >> exakte Phänotypen & physiologische Mechanismen
- Molekulare Mechanismen der variable Immunantwort/Krankheitsanfälligkeit oft noch unklar
 - ⇒ Unbekannte Genwirkungen und nicht annotierte Elemente im Genom: z.B. lncRNA, endogene dsRNA-Modulatoren der Immunantwort, neue Zytokine
 - ⇒ funktionale Annotation der Nutztiergenome noch sehr unzureichend, bislang meistens Fokus auf Mutationen in proteincodierenden Genen
- Wechselwirkung Immunantwort – andere physiologische Regelkreise
 - ⇒ Wechselwirkung Immunantwort - Energiemetabolismus

„Gedächtniswirkung“ im angeborenen Immunsystem

Modell „Trainierte“ Monozyte



Impfresponse in Leukozyten



Weikard et al., 2015

Überblick:

Angeborenes – erworbenes Immunsystem

**Genetische Variabilität des Immunsystems
und der Tiergesundheit**

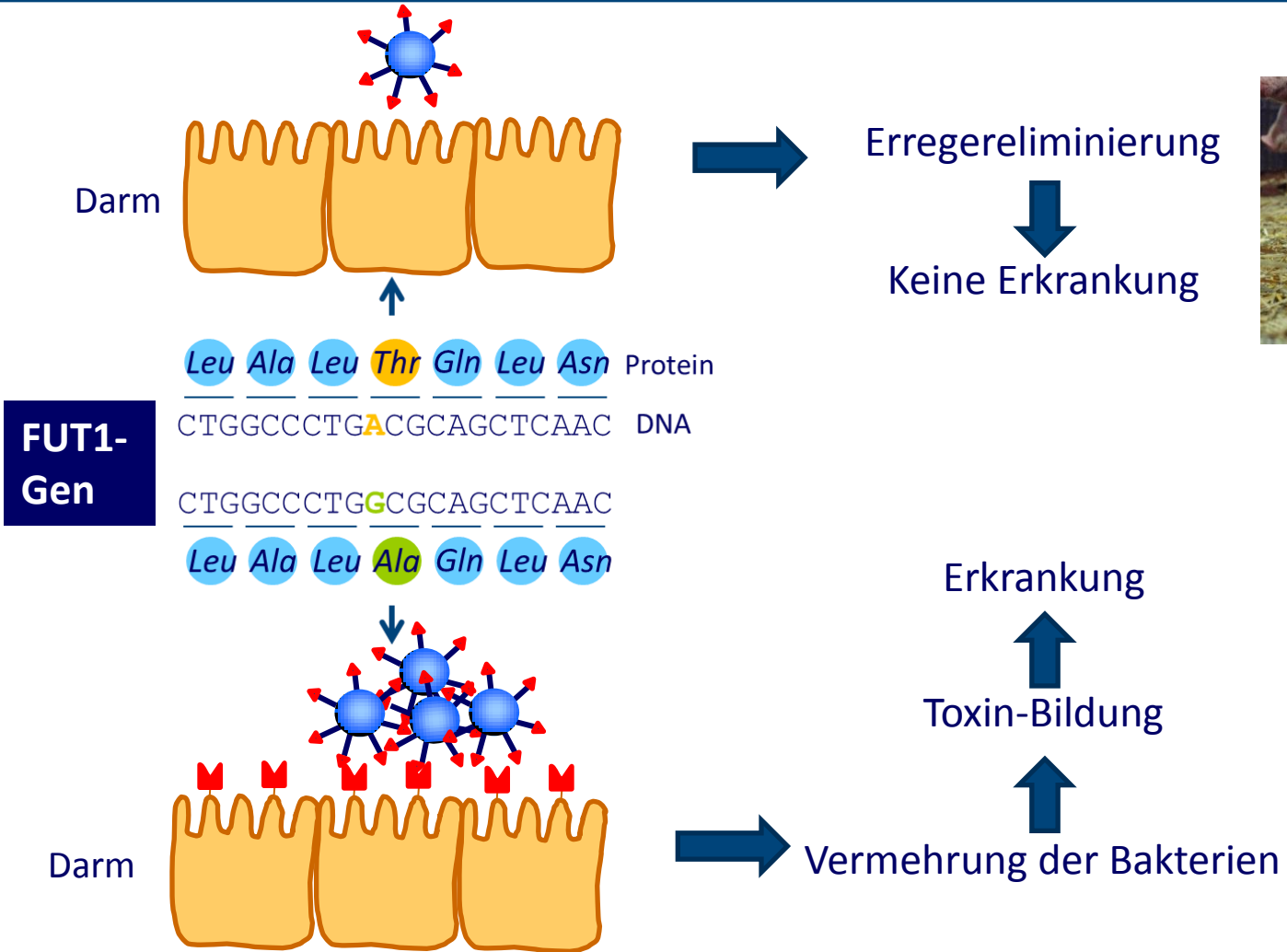
Modulatoren des Immunsystems

Immunantwort:

- Spezifisch je nach Pathogen(subtyp)
- Spezifisch für Wirt-Pathogen-Interaktion

Spezifische Wirt-Pathogen-Interaktion

Beispiel: Anfälligkeit gegenüber E.coli F18-Ödemkrankheit beim Schwein

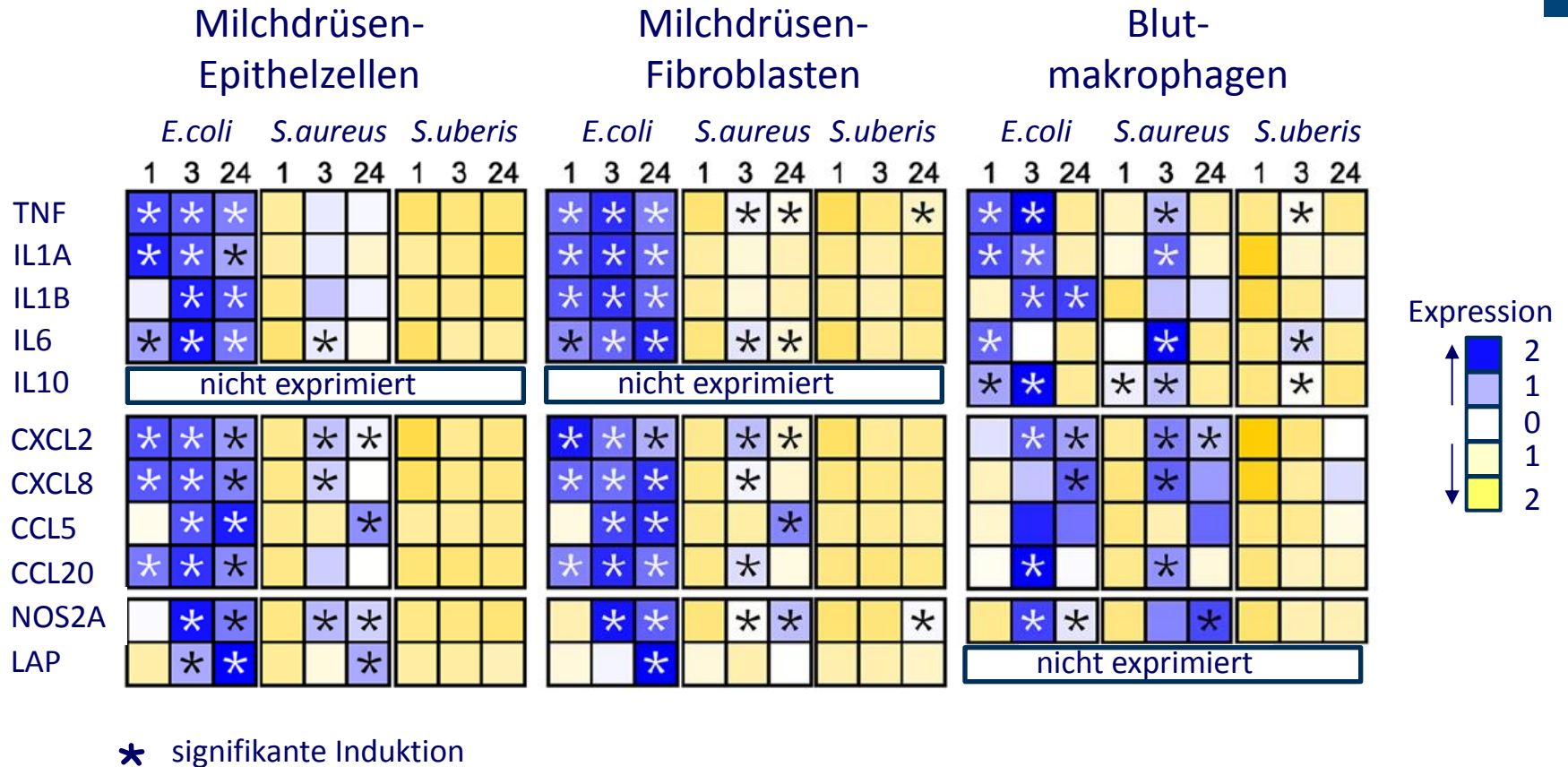


Meijerink et al., 1997, 2000

Immunantwort:

- Spezifisch je nach Pathogen(subtyp)
- Spezifisch für Wirt-Pathogen-Interaktion
- Spezifisch für Gewebe/Zelltyp

Zelltyp- und erregerspezifische Immunantwort



Günther et al., Vet. Res. 2016 (mod.)

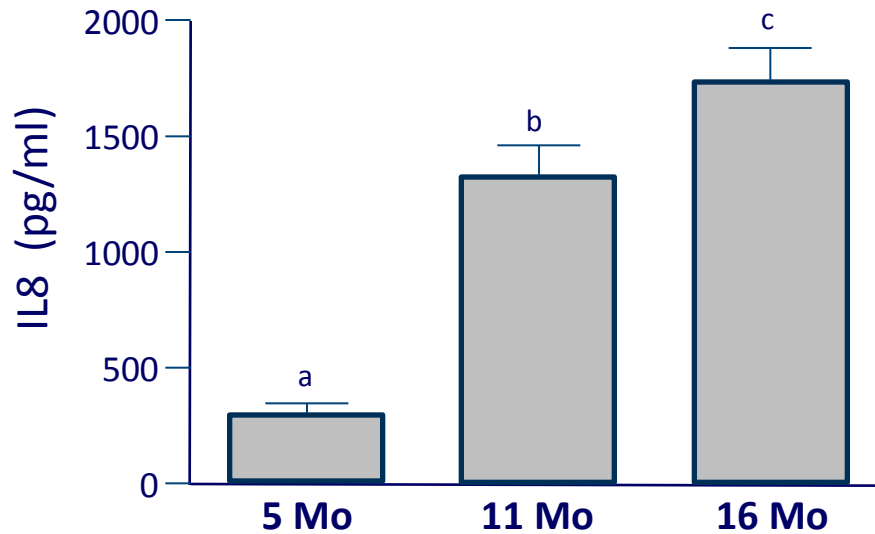
Immunantwort:

- Spezifisch je nach Pathogen(subtyp)
- Spezifisch für Wirt-Pathogen-Interaktion
- Spezifisch für Gewebe/Zelltyp
- Abhängig von:
 - Alter
 - Laktationsstand
 - Stoffwechseltyp

Alters- und laktationsabhängige Immunantwort

Alter

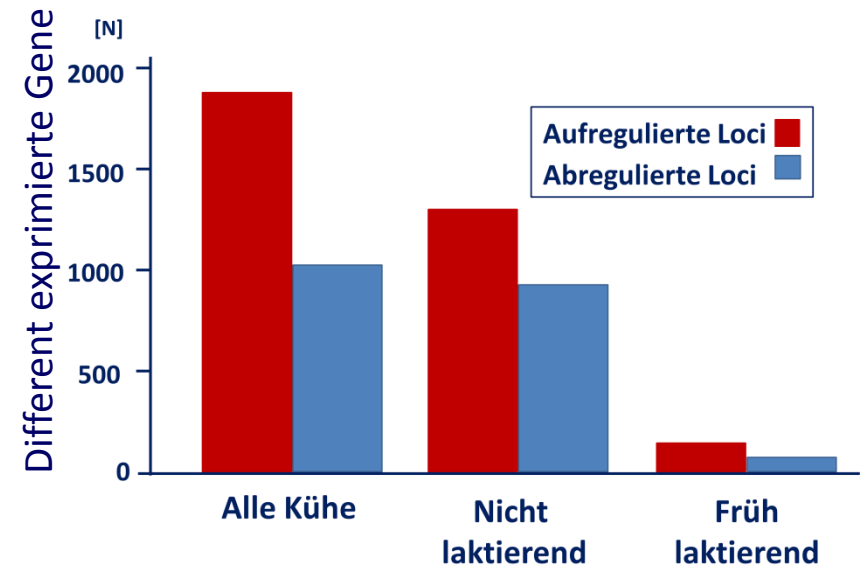
Fibroblastenresponse auf LPS-Challenge



Green et al., 2011

Laktation

Blutzellresponse auf Impfung



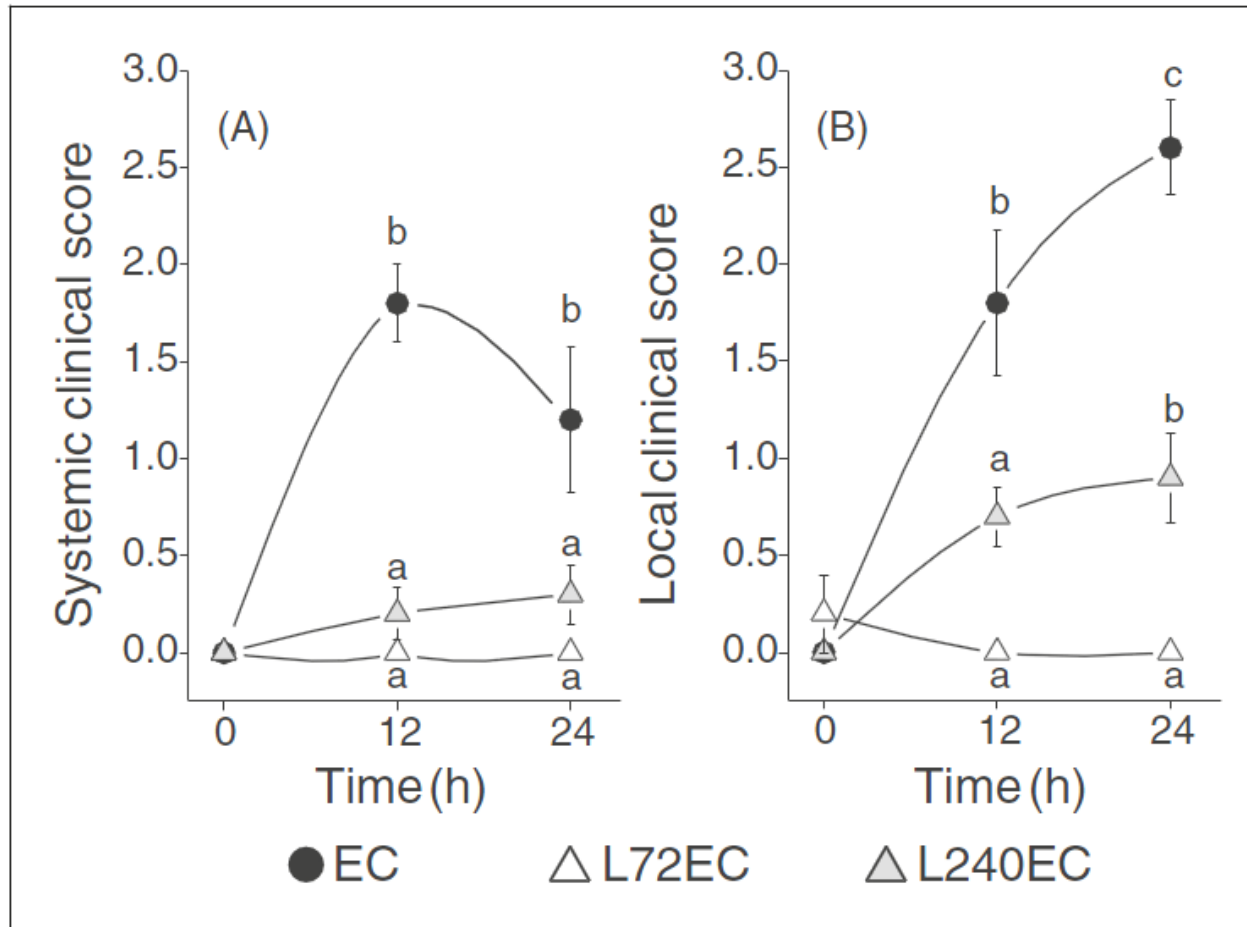
Weikard et al., 2015

Immunantwort:

- Spezifisch je nach Pathogen(subtyp)
- Spezifisch für Wirt-Pathogen-Interaktion
- Spezifisch für Gewebe/Zelltyp
- Abhängig von:
 - Alter
 - Laktationsstand
 - Stoffwechseltyp
 - Priming
 - Prägung
 - ...

Priming der Immunantwort

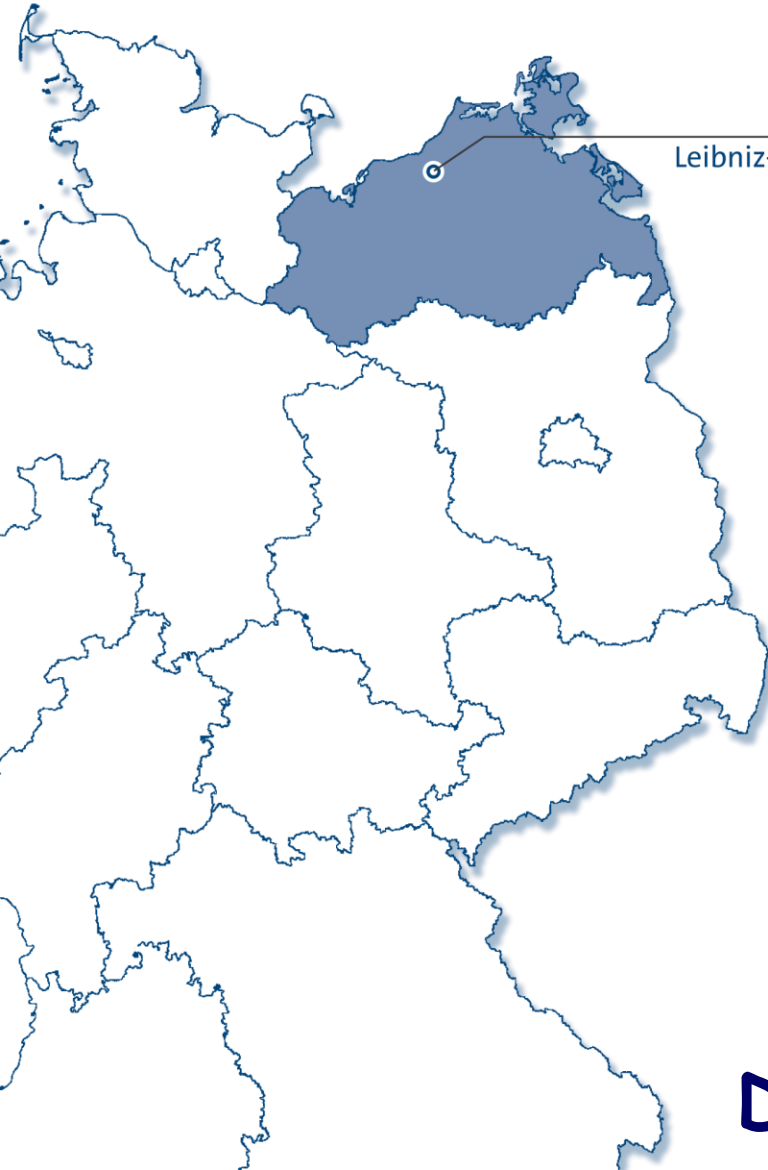
Beispiel LPS-Priming vor experimenteller E.coli-Infektion des Euters



Petzl et al., 2012

Zusammenfassung

- ➔ Grenzen zwischen angeborenem und erworbenem Immunsystem verlaufen fließend
- ➔ Immunantwort ist tier-, zelltyp- und erregerabhängig
- ➔ Genetische Variation im angeborenen und erworbenen Immunsystem mit Effekten auf Tiergesundheit beschrieben
- ➔ Exakte physiologische und molekulare Mechanismen variabler Immunantwort bei Nutztieren in der Regel noch unklar
- ➔ Funktionale Elemente und deren Effekte auf Immunantwort in Nutztiergenomen unzureichend beschrieben
- ➔ Immunsystem eng verflochten mit anderen physiologischen Mechanismen (insbesondere Energiestoffwechsel)
- ➔ Detaillierte Kenntnis erforderlich über Haupt- und Nebenwirkungen von Maßnahmen zur Verbesserung der Tiergesundheit (Selektion, Prophylaxe) durch Immunmodulation



Dummerstorf

Leibniz-Institut für Nutztierbiologie FBN

Leibniz-Institut für Nutztierbiologie FBN

Wilhelm-Stahl-Allee 2
18196 Dummerstorf

Kontakt

Prof. Dr. Christa Kühn

Telefon: +49 38208 68 709

Telefax: +49 38208 68 702

E-Mail: kuehn@fbn-dummerstorf.de

Internet: www.fbn-dummerstorf.de

Danke für die Aufmerksamkeit!