

26. HÜLSENBERGER GESPRÄCHE

Effektiver Einsatz neuer DNA-Sequenzierungsmethoden bei Erbfehlern

Prof. Dr. Cord Drögemüller, Institut für Genetik, Universität Bern, Schweiz

Familiär gehäuft auftretende kongenitale Anomalien, Missbildungen sowie Krankheiten, die sich später im Leben manifestieren, werden als genetische Defekte oder Erbfehler bezeichnet. Die Struktur moderner Nutztierpopulationen offenbart immer wieder neue Ausbrüche von Erbfehlern. In der Regel kommen Träger unbekannter Mutationen insbesondere über die künstliche Besamung gehäuft zum Einsatz und je nach Erbgang kommt es unmittelbar oder erst nach wenigen Generationen zu einem massiven Auftreten eines Erbfehlers mit den entsprechenden unerwünschten Konsequenzen für Tier und Tierhalter. Nach einem Ausbruch eines rezessiven Erbfehlers hat es bis vor 25 Jahren sehr lange gebraucht, bis insbesondere Zucht-ausschlussstrategien das Auftreten begrenzt haben.

Seit 1991 erlaubte die Verfügbarkeit direkter Gentests für bestimmte Erbfehler bei Nutztieren erstmals eine gezielte Ausmerzung. Die molekulare Analyse von Erbfehlern hat sich seitdem mit Analysen von Kandidatengen, über Mikrosatelliten-Marker basierte Kopplungsstudien, zu genomweiten Assoziationsstudien mittels SNP-Genotypisierungen bis hin zur Gesamtgenom- und Transkriptomsequenzierung jeweils parallel zum Stand der technischen Möglichkeiten entwickelt. Dabei haben sich der Aufwand und die Zeitdauer vom Erkennen eines aktuellen Erbfehlerproblems bis zur erfolgreichen Entwicklung eines Gentests insbesondere in den letzten fünf Jahren erheblich reduziert. Aktuelle Beispiele wie die Cholesterin-Defizienz beim Holstein zeigen, dass mitunter ein betroffenes Tier genügt, um innerhalb weniger Wochen einen direkten Gentest für die Zuchtanwendung zu etablieren. Für rezessive Erbfehlermutationen beim Rind erlauben zudem die umfangreichen SNP-Genotypisierungsdaten aus der genomischen Selektion eine rasche Identifikation assoziierter Haplotypen für die indirekte Bestimmung von Trägern. Das Aufspüren der kausalen Mutationen bleibt jedoch trotzdem unabdingbar, da insbesondere bei Mutationen, die in der jüngsten Vergangenheit aufgetreten sind, die damit assoziierten Haplotypen in zwei Versionen, sowohl mit als auch ohne Erbfehler verursachende Mutation, in der Population vorkommen können.

Aktuelle Beispiele weisen zudem darauf hin, dass dominant vererbte Spontanmutationen bei jungen Bullen ohne traditionelle Nachkommenprüfung zu erheblichen wirtschaftlichen Verlusten führen können. Daher ist zukünftig eine systematische Erfassung von Erbfehlern sowie anderen genetischen Besonderheiten in Kombination mit einer detaillierten Phänotypbestimmung und einer unmittelbaren Einlagerung von geeignetem Probenmaterial, das eine spätere DNA- und RNA-Analyse erlaubt, anzustreben. Somit ließe sich das Potential der neuen Sequenzierungsmethoden bei Verfügbarkeit ausreichender Bioinformatikkapazität effizient für die praktische Zuchtarbeit nutzen.