

# Einzeltätern auf der Spur : auf der Suche nach molekularen Ursachen seltener genetisch bedingter Erkrankungen

Autor(en): **Drögemüller, Cord**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin / Vereinigung der Schweizerischen Hochschuldozierenden  
= Association Suisse des Enseignant-e-s d'Université**

Band (Jahr): **41 (2015)**

Heft 1-2

PDF erstellt am: **22.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-894006>

## **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

## **Haftungsausschluss**

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

titis oder dem Atopischem Ekzem (Neurodermitis) beim Menschen.

Die Atopische Dermatitis ist eine multifaktorielle Erkrankung, wobei der genetische Hintergrund, das Immunsystem, Aeroallergene und andere Umweltfaktoren eine zentrale Rolle spielen. Hunde leben in der direkten Umgebung der Menschen und haben deshalb vergleichbare Lebensbedingungen. An der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich wurde nun in Zusammenarbeit mit der Dermatologischen Klinik des Universitätsspitals Zürich eine prospektive Studie zur Untersuchung der Entwicklung von Atopischer Dermatitis beim Hund gestartet. Das Ziel ist, den Einfluss der Umgebung auf das Immunsystem und die Entwicklung der Krankheit zu eruieren. In Vorbereitung zu dieser Studie konnte festgestellt werden, dass Hunde mit Atopischer Dermatitis in Vergleich zu gesunden Hunden Veränderungen in FoxP3<sup>+</sup> regulierenden T-Zellen aufweisen. In einer anderen früheren Studie konnten Umweltfaktoren identifiziert werden, welche bei der Entwicklung von Atopischer Dermatitis eine mögliche Rolle spielen.

#### 7.4. Pemphigus vulgaris beim Hund und Menschen

Die Molekulare Dermatologie, die hauptsächlich von Zellbiologen betrieben wird, untersucht seit

vielen Jahren die Haut- und Haarfollikelstammzellen, die epidermale Differenzierung und den Verlust von Zell-Zell Adhäsion in *Pemphigus vulgaris* mittels vergleichenden Studien in der Zellkultur, in der Maus und an Biopsien von Hund und Mensch. Die etablierten *in vitro* und *in vivo* Modelle sowie die Labor-techniken und Kenntnisse, die daraus gewonnen wurden, sind für die weiterführende Erforschung anderer Genodermatosen beim Hund essentiell und werden bereits erfolgreich in verschiedenen Zusammenarbeiten des *DermFocus* angewandt.

#### 8. Zusammenfassung

Die über 10-jährige Erfahrung der Veterinärdermatologie als Mitglied des *DermFocus* zeigt, dass interdisziplinäre Zusammenarbeiten zwischen Klinikern, Dermatopathologen, Genetikern, klinischen Immunologen, Grundlagenforschern und Humandermatologen es möglich macht, die klinische Veterinärdermatologische Forschung auf allen Ebenen erfolgsversprechender und effizienter vorwärts zu treiben und somit die Translationale Medizin inklusive der Entwicklung neuer Therapien gezielt zu fördern. ■

## Einzelgängern auf der Spur – Auf der Suche nach molekularen Ursachen seltener genetisch bedingter Erkrankungen

Cord Drögemüller\*

### Zusammenfassung

Die Molekulargenetik spielt eine zunehmende Rolle in der Tierzuchtwissenschaft, einer Disziplin, die traditionell sowohl in der Agronomie als auch in der Veterinärmedizin beheimatet ist. Die Struktur moderner Nutztierpopulationen offenbart immer wieder Ausbrüche vererbter Krankheiten, sogenannter Erbfehler. Wenn zum Beispiel bedeutende Zuchttiere als unbekannte Träger einer häufig monogen rezessiv vererbten Mutation mit hoher Frequenz eingesetzt werden, kann es wenige Generationen später zu einem massiven Auftreten eines Erbfehlers kommen. Nach einem Ausbruch hat es in der Vergangenheit mehrere Jahre gebraucht, bis traditionelle Selektionsstrategien das Auftreten eines Erbfehlers begrenzt haben. Seit 25 Jahren werden DNA-Tests zur raschen und nachhaltigen Selektion gegen Erbfehler entwickelt. Lange war deren Verfügbarkeit bei landwirtschaftlichen Nutztieren beschränkt, was insbesondere aus Sicht des Tierschutzes unbefriedigend war. Die Methoden der molekularen Analyse von Erbfehlern

haben sich in dieser Zeit parallel zum jeweiligen Stand der Genomanalyse entwickelt. Somit haben sich der Aufwand und die Zeitdauer vom Erkennen eines Erbfehlerproblems bis zur Entwicklung eines Gentests insbesondere in den letzten 5 Jahren erheblich reduziert. Mehrere Beispiele zeigen, dass bereits 3 bis 10 erkrankte Tiere genügen, um die Lokalisation der verantwortlichen Mutation im Genom zu erreichen. Die seit gut 3 Jahren bestehende Möglichkeit der Sequenzierung des gesamten Genoms einzelner Tiere mit Hilfe von hochparallelen Sequenzierungsmethoden hat sich dabei als sehr effizient und geeignet erwiesen. Diese neuen Methoden erlauben zudem erstmals auch sporadisch und nur vereinzelt auftretende angeborene Erkrankungen bei einzelnen Tieren aufzuklären. Die Identifikation der für diese seltenen Erkrankungen verantwortlichen, in der Regel dominant wirkenden Spontanmutationen ermöglicht somit eine genetisch basierte klinische Diagnostik. Es bleibt abzuwarten, ob die absehbar sinkenden Kosten für die Entschlüsselung einzelner Genome ei-

\*Prof. Dr. med. vet., Institut für Genetik, Vetsuisse-Fakultät Bern, <http://www.genetics.unibe.ch>.

nen breiteren Einsatz in der klinischen Veterinärmedizin ermöglichen. Da die Genomsequenzierung sehr grosse Datenmengen liefert, erfordert deren komplexe Analyse ausserdem eine hohe Kompetenz in Bioinformatik. Trotz allen technischen Fortschritts stellt das Aufspüren kausaler Genmutationen nach wie vor in jedem einzelnen Fall eine grosse Herausforderung dar.

### 1. Altbekannte Erbfehler im Licht neuer Methoden

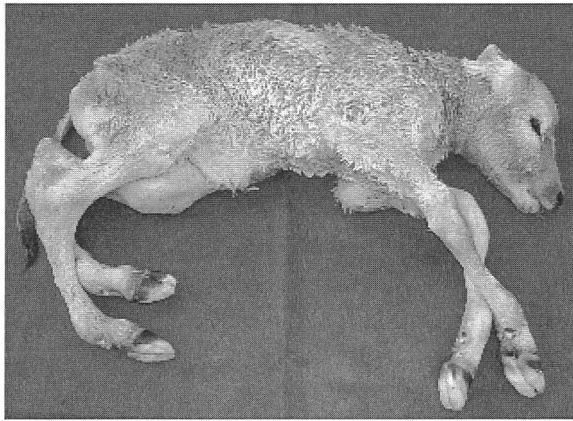
Die Tierzucht hat in den letzten 100 Jahren beeindruckende Fortschritte erzielt. So stieg zum Beispiel die durchschnittliche jährliche Milchleistung von Kühen in diesem Zeitraum von weniger als 2'000 kg auf heute mehr als 8'000 kg. Nur durch diesen Zuchtfortschritt kann die weltweit steigende Nachfrage nach qualitativ hochwertigen tierischen Nahrungsmitteln gedeckt werden. Der Erfolg der Rinderzucht beruht auf der konsequenten Selektion (Auslese) der jeweils leistungsstärksten Tiere für die Zucht innerhalb einer Rasse. Dabei kann insbesondere auf der väterlichen Seite sehr streng selektiert werden, da wenige Stiere genügen, um mit Hilfe der künstlichen Besamung sehr viele Nachkommen zu erzeugen. Auf der mütterlichen Seite ist die Selektion weniger streng, da immer eine genügend hohe Anzahl an Kühen benötigt wird, um die Kälber auszutragen. In der modernen Milchviehzucht wird heute international fast ausschliesslich die künstliche Besamung eingesetzt, und es ist nicht ungewöhnlich, wenn ein besonders leistungsstarker Besamungsstier mehr als 10'000 direkte lebende Nachkommen in der ganzen Welt hat.

Die Beschränkung auf wenige Besamungsstiere führt aber auch zu einem Verlust an genetischer Vielfalt und birgt das Risiko, dass sich mitunter unerwünschte oder sogar schädliche Mutationen im Genom extrem schnell in einer Population ausbreiten können. Eine derartige schädliche Mutation führt beispielsweise zur so genannten Arachnomelie oder Spinnengliedrigkeit beim Braunvieh. Betroffene Kälber kommen tot und mit überlangen missgebildeten Gliedmassen sowie charakteristischen Schädelmissbildungen auf die Welt (Abb. 1). Die Arachnomelie wird monogen autosomal rezessiv vererbt, das heisst sie tritt nur dann auf, wenn ein Kalb die Mutation sowohl von seinem Vater als auch von seiner Mutter vererbt bekommt und somit reinerbig (homozygot) für die Mutation ist. Vermutlich hat das ursächliche Mutationsereignis hierfür bei einem 1957 geborenen Braunviehstier stattgefunden. Diese Mutation blieb zunächst natürlich unbemerkt, da ja eine Kopie des mutierten Genomabschnitts (Heterozygotie) völlig unschädlich für den sogenannten Anlageträger ist. Zahlreiche Söhne und Enkel dieses Gründerstiers dominierten die internationale Braunviehzucht in

den 1960er und 1970er Jahren, die Frequenz von Anlageträgern in der Population stieg stetig und es kam kurz darauf nach der zufälligen Anpaarung von zwei Anlageträgern zur Geburt der ersten betroffenen Kälber. Erst zu diesem Zeitpunkt konnte erkannt werden, dass eine neue Erbkrankheit beim Braunvieh existiert. Im Jahr 1995 wurde sieben Generationen später in Italien ein Stier geboren, welcher ebenfalls ein Anlageträger für die Arachnomelie war. Dieser Stier wurde aufgrund weit überdurchschnittlicher Leistungen seiner Töchter und überragender Exterieurwertwerte ein international stark nachgefragter Besamungsstier, und gemäss den Mendelschen Regeln hat er den mutierten Genomabschnitt an die Hälfte seiner mehreren Tausend direkten Nachkommen weitergegeben und so die schädliche Mutation in der Braunviehpopulation in jüngster Zeit nochmals stark weiter verbreitet.

In der Schweizer Braunviehzucht kam die Arachnomelie schon früher vereinzelt vor, ohne dass sie besonders beachtet wurde. Erst das gehäufte Auftreten seit 1984 gab Anlass, der Erbkrankheit nachzugehen und Gegenmassnahmen zu suchen. Die Zuchtverantwortlichen haben darauf schnell reagiert und zur Bekämpfung der Erbkrankheit ein Zuchtverbot für alle bekannten Anlageträger, das heisst Eltern von betroffenen Kälbern verhängt. Durch diese Massnahmen konnte die Anzahl der Arachnomelie-Fälle in der Schweiz stark zurückgedrängt werden, und in den letzten Jahren wurden in der Schweiz fast keine Fälle mehr gemeldet. Diese konventionelle Bekämpfung einer rezessiven Erbkrankheit war zwar ohne Zweifel recht erfolgreich, jedoch können heute mit den modernen Werkzeugen der Molekulargenetik noch bessere Zuchtstrategien realisiert werden. Einerseits ist es mit der konventionellen Bekämpfung nicht möglich, alle Anlageträger, insbesondere auf der weiblichen Seite, zu identifizieren, und somit besteht immer das Risiko, dass zukünftig noch weitere Fälle auftreten können. Ein vielleicht noch schwerer wiegender Nachteil des konventionellen Bekämpfungsprogramms besteht darin, dass die wertvolle Genetik von bekannten Anlageträgern für die Zucht völlig verloren geht. So war zum Beispiel der erwähnte italienische Stier einer der besten seiner Zeit und seine Nachkommen wurden pauschal alle von der Zucht ausgeschlossen, obwohl nur die Hälfte von ihnen tatsächlich die schädliche Mutation für Arachnomelie trägt.

Vor kurzem konnten wir die verantwortliche Mutation für die Arachnomelie identifizieren. Unter Einsatz moderner Methoden der Molekulargenetik haben wir die molekulare Ursache dieser Erbkrankheit erforscht. Dieses gelang, obwohl uns für unsere For-



**Abbildung 1.** Totgeborenes Braunviehkalb mit Spinnengliederigkeit.

sung nur 15 Proben von betroffenen Kälbern zur Verfügung standen, da diese totgeborenen Kälber oft vor einer Meldung entsorgt werden und damit für die Forschung verloren gehen. Die von uns identifizierte Mutation zerstört die physiologische Funktion eines Gens, welches zuvor nicht im Zusammenhang mit der Knochenentwicklung bekannt war. Der Nachweis der Mutation stellt den daraus entwickelten direkten Gentest für die Zuchtpraxis dar. Hierzu genügt wenig DNA-haltiges Material, welches z.B. aus einzelnen Haarwurzeln extrahiert wird. Mit Hilfe des Gentests können bereits sehr früh im Leben erbgesunde Rinder ohne die Anlage für die Arachnometrie identifiziert werden und somit gezielt in der Zucht eingesetzt werden.

## 2. Genomsequenzierung nimmt Spontanmutationen ins Visier

Knapp ein Jahrzehnt nach der Entschlüsselung des Erbguts der Haustiere hält die Genomsequenzierung im Moment langsam Einzug in die klinische Veterinärmedizin. Beim Menschen ist bekannt, dass einige häufig vorkommende Krankheiten, sogenannte *common diseases*, durchaus eine signifikante monogene Komponente haben bzw. eine Akkumulationen von vielen Mendel'schen Erkrankungen darstellen können. Besonders bei Erkrankungen, die meist sporadisch auftreten, kann man spekulieren, dass die hier zugrunde liegende dominant wirkende Mutation spontan oder neu (*de novo*) entstanden sein kann. Somit kann bei einzelnen betroffenen Tieren, bei denen aufgrund der Symptomkonstellation ein genetisches Syndrom vermutet wird, der ursächlichen Genfehler aufgespürt werden. Zum Beispiel mit der Entschlüsselung von nur 3 Genomen: Durch die Genomsequenzierung sowohl des betroffenen Tieres als auch von dessen gesunden Eltern können wenige *de novo* Mutationen im kodierenden Bereich der bekannten Gene identifiziert werden, und in einigen Fällen könnte eine dieser Mutationen den Phänotyp erklären. Wir haben im Jahr 2014 ein Holstein Kalb

mit einer angeborenen Muskelfunktionsstörung vorgestellt bekommen. Der Vater hat als Besamungsstier bereits tausende unauffällige Nachkommen produziert, und die Mutter hatte sich ebenfalls zuvor nach Einsatz biotechnologischer Massnahmen als wertvolle Zuchtkuh mit mehr als 20 gesunden Kälbern erwiesen. Nach Einsatz des sogenannten Trio-basierten Ansatzes der Genomsequenzierung konnten wir eine *de novo* Variante als hochwahrscheinlich kausale Mutation priorisieren. Das betroffene Gen stellte ein sogenanntes Kandidatengen dar, welches eine essentielle Rolle bei der normalen Funktion der Skelettmuskelzellen hat. Basierend auf dem vorhergesagten Effekt auf die Proteinfunktion erfolgte der Schluss, dass die nachgewiesene Spontanmutation vermutlich die Krankheit verursacht. Es bleibt festzuhalten, dass dies allerdings noch kein Beweis der Pathogenität bzw. Kausalität dieser Varianten darstellt und ggf. weitere, z.B. funktionelle Tests nötig sein können. Noch liegen die Kosten der Sequenzierung einzelner Genome im Bereich einiger Tausend Franken, jedoch lässt sich annehmen, dass der fortwährende, sehr rasante technologische Fortschritt im Bereich der neuen Sequenzierungsmethoden mittelfristig zu deutlich günstigeren Konditionen führt. Die Möglichkeit, erstmals genomweit Mutationen bzw. Varianten bestimmen zu können, wird somit in Zukunft die klinische Diagnostik in der Veterinärmedizin verändern.

## 3. Fazit

Praktisch kein Individuum ist frei von unerwünschten Mutationen. Daher treten neben den in der Literatur bei Nutztieren beschriebenen genetischen Defekten immer wieder neue Erbfehler zu Tage. Die intensive Selektion in den heutigen Zuchtpopulationen hat bei allen Rassen zu Inzuchtpaarungen und zum vermehrten Auftreten von häufig rezessiv vererbten Erbfehlern geführt. Bei der Wahl der Bekämpfungsstrategie steht heute neben traditionellen Selektionsstrategien eine stetig zunehmende Zahl an DNA-basierten Testverfahren zur Verfügung. In Kombination mit der vollzogenen Entschlüsselung der Genome von allen relevanten Nutztierarten erlauben die derzeitigen Methoden der Molekulargenetik eine sehr rasche Entwicklung von Gentests zur effizienten Bekämpfung von Erbfehlern.

Die Möglichkeit der effizienten Entschlüsselung individueller Genome bietet zudem neue Möglichkeiten zur Identifikation verantwortlicher Genmutationen, insbesondere bei seltenen Erkrankungen infolge dominant wirkender Spontanmutationen. Somit wird die molekulare Analyse von genetisch bedingten Erkrankungen in Zukunft neben dem Einsatz von Gentests in der Tierzucht auch eine zunehmende Rolle in der klinischen Diagnostik spielen. ■