

**VETERINÄRMEDIZINISCHE UNIVERSITÄT - BUDAPEST
INSTITUT FÜR TIERZUCHT, FUTTERMITTEL- UND
LABORTIERKUNDE
ABTEILUNG FÜR TIERZUCHT UND GENETIK**

Klinische Genetik: Erbkrankheiten bei Haustieren

László Zöldág

Prof. emeritus

Prüfungsfragen zu genetischen Krankheiten

- Wichtigste Hauptgene betreffs genetischen Abnormalitäten in der Tierzucht
- Sterblichkeit, letale Genmutationen in der Tierzucht
- Genetische Eigenschaften und molekulare Ursachen der Erbkrankheiten und Erbfehler
- Diagnose der angeborenen Krankheiten und Fehler
- Gendiagnose der Erbkrankheiten und Defekten
- Vorbeuge und Bekämpfung der Erbkrankheiten und Erbfehler
- Oligogene Vererbung: pathologische Merkmale, Schwellenmerkmale, genetische Anfälligkeit

Erbkrankheiten: klinische Aspekte

- **Bedeutung** der Erbkrankheiten **nimmt zu**.
- **Inzuchtprobleme** in einigen Haustiervpopulationen (Hund, Katze).
- **Tiermodelle** für Humangenetik.
- **Mendelsche Vererbung (Monogene)**:
 - **Autosomal rezessiv** (AR, typisch, Heterozygote = Anlageträger, Manifestation in Homozygoten)
 - **Autosomal dominant** (AD, Manx Katzen, Merle Hunde)
 - **X-gebunden dominant und rezessiv** (XLD, XLR, Hämophilie, Tremor, Nephritis, Muskeldystrophie, DMD etc.), oder
- **Komplexe (Polygene) Vererbung** (Hüftgelenkdysplasie, HD, Anlage, Umwelt, Schwellenwert)
- Rolle der **Tierärzte**:
 - plastische und korrektive Chirurgie,
 - genetische Konsultation,
 - Probenentnahme, Homozygoten- und Anlageträgerdiagnose,
 - Prävention

Allgemeines zu Erbkrankheiten (Erbfehlern, Anomalien)

- **Erblichkeit?**
- **Manifestation** (letal, semiletal, subvital)
 - **embryonale Letalität** (Resorption, Nachweisprobleme, DUMPS Defizient Uridin-Monophosphat-Synthetase beim Rind),
 - **Spontane Aborte** (bei der Geburt, perinatale Mißbildungen),
 - **frühe und spätere klinische Symptome und Verluste** in versch. Lebensalter.
- **Höhere Häufigkeit in bestimmten Familien und Rassen** (familiäre Krankheit, Rassendisposition).
- **Angeborene Defekte** (Krankheiten) können genetisch oder umweltbedingt sein (Phänokopie).
- **Oft angeborene Stoffwechseldefekte, Gen/Polipeptid/Enzym-Zusammenhang** (lysosomale **Speicherkrankheiten**, Enzym Insuffizienzen).
- **Phänokopie** (Nachahmung, umweltbedingt, Giftpflanzen, A-Vitamin-Mangel, Teratogene).
- **Heterogenität der Krankheiten**: z.B. Ehlers-Danlos Syndrom, Dermatosparaxis, Kollagenkrankheit.
 - Enzymmutation ist rezessiv, Prokollagen-Mutation ist dominant,
 - verschiedene Genmutationen bedingen ähnliches klinisches Bild.

Beispiele für monogene Krankheiten

- **1. DUMPS** Defizient Uridin-Monophosphat-Synthetase beim Rind). Beispiel für **embryonale Letalität** (Resorption, Umrindern, Nachweisprobleme).
- **2. Zitrullinämie** (angeborene Stoffwechselkrankheit, **Letalität im Jungtieralter**) beim *Holstein-Rind*, Intoxikation und Sterben, erhöhte Zitrullin und Ammoniakkonzentrationen im Blut.
 - Bei Anlageträgern um **50% verminderte ASS** (Argino-Sukzinate-Synthetase) **–Aktivität** im Blut, Zitrullin nachweisbar in der Milch (biochemische Untersuchung) möglich bei Heterozygoten!
- **3. α -Mannosidose:** lysosomale Speicherkrankheit beim Rind, α -Mannosidase-Mangel, Mannose-Anhäufung, Inkoordination, Aggressivität, eventuell Sterben.
 - **Phänokopie** auf der **Weide:** Alkaloiden in Swainsona, *Oxytropis*, *Astragalus* Arten bedingen klinisch sehr ähnliche Krankheit,
 - Hemmung der α -Mannosidase-Aktivität.
- **4. Dermatosparaxis** (Ehlers-Danlos Syndrom, EDS, Hautschwäche, Kollagenkrankheit): Beispiel für **Heterogenität** der genetischen Krankheiten. Verschiedene Genmutationen verursachen gleiche (oder sehr ähnliche) klinische Symptome.
 - Störungen der Kollagensynthese und Struktur: abnormale Elastizität der Haut, Hautfalten, Hautrisse, Narben, Aorta-Ruptur, lockere Gelenke.

Beispiel: Zitrullinämie (angeborene Stoffwechselkrankheit)

- **Gen** → **Polipeptid** → **Enzym** Zusammenhang (**Enzym-Insuffizienzen**), Beispiel: Harnstoffwechselstörung und Ammonia-Intoxikation beim *Holstein-Rind*
- **Klinisches Bild:** autosomale rezessive (AR) Vererbung, homozygote neugeborene Kälber sterben: Ataxie, Zungenvorfall, Opisthotonus, Fieber, Tetanie, Koma, Intoxikation und Sterben, erhöhte Zitrullin und Ammoniakkonzentrationen im Blut nachweisbar
- **Ursache:** CGA→TGA Triplet Mutation, Kod für Arginin
- **Diagnose:** Bei Anlageträgern um **50% verminderte ASS** (Argino-Sukzinate-Synthetase) **–Aktivität im Blut, Zitrullin nachweisbar in der Milch** (biochemische Untersuchung möglich bei Heterozygoten!)

Beispiel: **Phänokopie** (umweltbedingte und genetische Krankheit)

- **α -Mannosidose:** lysosomale Speicherkrankheit beim **Rind** und der Katze.
- **Genmutation (α -Mannosidase-Mangel),** Mannose-Anhäufung, Inkoordination, Aggressivität, eventuell Sterben.
- **Weidepflanzen** Alkaloiden in Swainsona, *Oxytropis*, *Astragalus* Arten bedingen auch ähnliches klinisches Bild (Hemmung der α -Mannosidase-Aktivität, klinisch sehr ähnliche Krankheit!)



Beispiel für **Heterogenität** der genetischen Krankheiten

- **Dermatosparaxis (Ehlers-Danlos Syndrom, EDS, Hautschwäche, Kollagenkrankheit):**
 - Störungen der Kollagensynthese und Struktur
 - rezessive Enzym-Mutationen und dominante Prokollagen-Mutationen
 - verschiedene Genmutationen (an dem gleichen Locus oder verschiedenen Genorten) verursachen gleiche (oder sehr ähnliche) klinische Symptome
- **Ursache, Symptome:**
 - abnormaler Typ-I von Kollagen-Polypeptiden (Genprodukt von zwei Kollagen- und zwei Enzymgenen).
 - abnormale Elastizität der Haut, Hautfalten, brüchige Haut, Risse, Narben, Aorta-Ruptur, lockere Gelenke
- **Erbgang:**
 - AR: Schaf, Rind, Pute (Enzym-Mutationen),
 - AD: Pferd, Hund, Katze, Nerz, Kaninchen (Prokollagen-Mutationen, COL5A1,2)

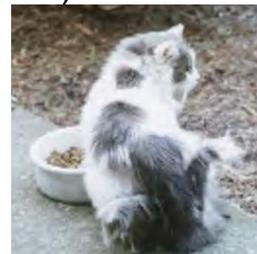
Dermatosparaxis (EDS, Heterogenität)

Hautfalten

Budapest, 1888

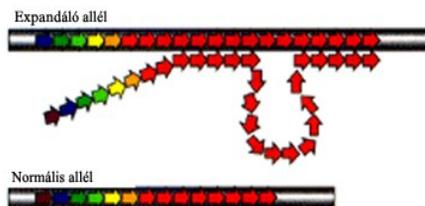
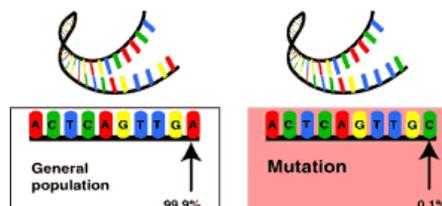


**Enzyme: in Prokollagen
($\alpha 1$ -, $\alpha 2$ -
Prokollagene) → Kollagen
(COL5A1, 2) Produktion:
Lysil-Oxidase,
Hydroxylase, Prokollagen
Peptidase**



Ursachen der genetischen Krankheiten: Mutationstypen

- **Genom-Mutationen:** numerische und strukturelle Chromosomen-Abnormalitäten (selten, nicht typisch)
- **Punktmutationen (SNP, single nucleotide polymorphism):** häufig und typisch, Basenabweichungen in Genen, Mis-sense-, Nonsense-, Exon-, Intron-Mutationen
- **Trinukleotidexpansion (Sequenzvermehrung, Duplikation)**
- **Sequenz-Insertion (Retroviren)**



Chromosomale Aberrationen und Abnormalitäten

- Ursache: Fehler der Mitose, Meiose und der Fertilisation → **abnormaler Karyotyp** (Bemerkung: abnormal auch bei gesunden und Hochleistungstieren; normale Karyotype auch bei kranken und nicht produktiven Tieren!)
- **Karyotyp ist keine Garantie für Krankheit und Produktion!**
- **1. Veränderungen in der Zahl der einzelnen Chromosomen: numerische Abweichungen, Aneuploidie**, non-disjunction während Meiose (aneuploide Zahl der Chromosomen, unausgeglichene Gameten)
- **Monosomie** (am häufigsten Fehlen von X): XO, in Human: Turner Syndrom: mehr oder weniger weibliche Genitale und Phänotyp, Sterilität
- **Trisomie**: XXX, beinahe normale und fruchtbare Weibchen, XXY (Klinefelter Syndrom), XXXY, überwiegend männlicher Phänotyp mit schwachem männlichem Verhalten, bei Tieren nicht gefunden, einzige Ausnahme: Schildpattkater mit Aspermie und Sterilität
- **Mosaiken**: mehr als eine Zell-Linie (non-disjunction in Mitose während der frühembryonalen Entwicklung)
- Aneuploidie der **Autosomen**: bestes Beispiel: **letale Brachygnathie, Trisomie Syndrom** beim Kalb (Trisomie 18) (**LBTS**), viele andere Trisomien (Trisomie der kleinen Chromosomen!) verursachen Tod.

Chromosomale Aberrationen und Abnormalitäten

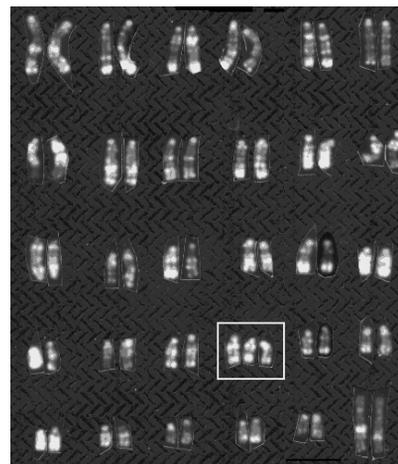
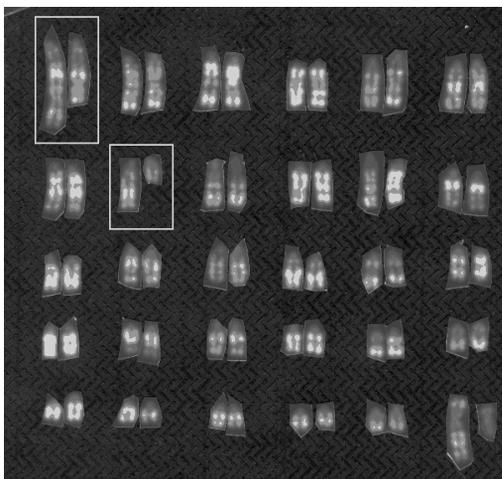
2. Veränderungen in der n Gesamtzahl der Chromosomen: numerische Abweichungen, Polyploidie: zweitgrößte Ursache der chromosomalen Abnormalitäten: ca. 25% der Embryoverluste! (**Haploidie, Triploidie, Polyploidie...**) in Säugetieren meistens letal

- **Induzierte Polyploidie beim Fisch**
 - nicht befruchtete oder normal befruchtete Eier sind Behandlungen ausgesetzt dadurch Meiose II oder Mitose unterbrochen.
 - **Triploid**: **steril** aber sehr vital und schnelle Gewichtszunahme, bessere Fleischproduktion;
 - **Tetraploid**: fruchtbar und fortpflanzungsfähig; Tetraploid × Haploid Kreuzung → Triploide Fische

Chromosomale Aberrationen und Abnormalitäten

3. Abnormale Chromosomstruktur

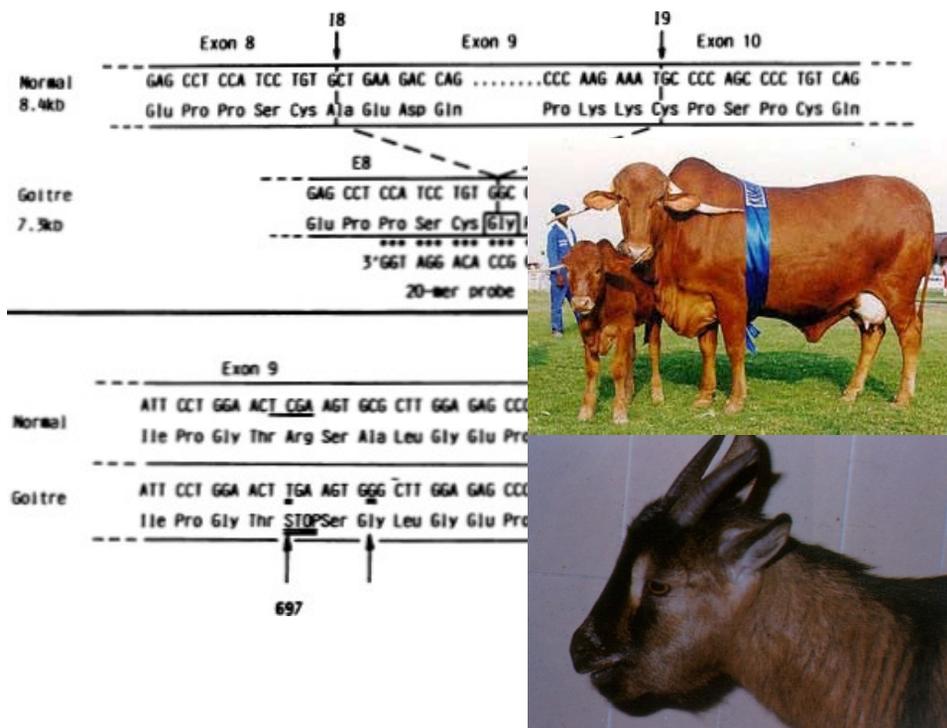
- Reziproke **Translokationen** (Individuen sind Translokationsheterozygoten oder Carriers): verminderte Fruchtbarkeit wegen unausgeglichener Gameten (Zygote oder embryonaler Tod). Homozygoten für Reziprok-Translokation: ausgeglichene Gameten, normale Fertilität
- Tandem-Translokation (Rarität)
- **Zentrische Fusion und Fission** (aus zwei akrozentrischen → eine metazentrische oder umgekehrt, Robertsonsche Translokation) Trisomie, Monosomie bei Embryonen
- **Inversion und Deletion** (Abbrüche, Torsionen, verloren): sehr selten
- **Isochromosome**
- **Brüchige Orte an Chromosomen** nicht stabile Trinukleotide) Koffein bedingt in Zellkulturen, brüchige Stelle
- Chromosomale Aberrationen in Karzinomen: viel, verschieden, Mangel an Kontrolle über Zellteilung



**Translokation und
autosomale Trisomie:**
verminderte Fruchtbarkeit,
beim Rind, Stier ($2n=60$)

Punktmutationen und genetische Abnormalitäten

- **Punktmutationen in Exons: Nonsense Mutation**
 - Erblicher **Kropf** (Struma) beim Afrikaner-Rind: C → T Substitution in Exon (CGA Triplet-Arginine → TGA-Stopkodon); Erbkropf in Hollandziegen (Exon 8, TAC-Thyrosin → TAG-Stopkodon)
 - **Defizienz an Uridin-Monophosphat-Synthetase (DUMPS)** beim Rind (embryonale Mortalität ca. am Tag 40): Carriers um 50% weniger Enzymaktivität → erhöhte Orotsäure-Konzentration in Milch. Zufallsdiagnose!
 - **Zitrullinaemie** beim Rind, **maple syrup urine disease** beim Rind,
 - X-gebundene **Nephritis** beim Hund,
 - rod-cone (Zapfen-Stäbchen) Dysplasie (**progressive Retina-Atrophie, PRA**) beim Hund,
 - **hypotrophische Axonopathie** bei Wachtel,
 - **Nanomelie** bei Kücken.



Punktmutationen und genetische Abnormalitäten

- **Punktmutationen in Exons: Mis-sense Mutation**
 - **Hämophilie B** beim Hund (IX Faktor): A → G Substitution von Nukleotid (1477) im Gen → Aminosäure-Substitution statt Glutaminsäure Glycin in Faktor IX an einem evolutionär sehr konservativen Genort (Position 379) → tiefgreifende Veränderungen
 - **Bovine Leukozyten-Adhäsionsdefizienz** (BLAD, Immunschwäche beim Holstein-Rind)
 - **Hyperkalämische periodische Paralyse beim Pferd** (HYPP)
 - **Malignantes Hyperthermie-Syndrom beim Schwein** (MHS, Stress-Syndrom)
 - Shaking (**Zitternkrankheit**, Tremor) beim Hund

Mutationstypen und genetische Abnormalitäten

- **Punkt-Mutationen in Introns** (oft die erste und letzte Basen! Stop-Kodon)
 - XL Dushenne **Muskeldystrophie** beim Hund (DMD in Golden Retriever),
 - Riboflavinuria bei Kücken (Mangel an Riboflavin bindenden Proteine – embryonales Sterben)
- **Insertion-Mutation**
 - **Hennengefieder** bei Hähnen: Retrovirus Insertion in Promoter Region des Genes für ovarielle **Östrogen-Aromatase** (Sebright Bantam, geschlechtsgebundene Expression in der Haut statt Eierstöcke!)
 - Retrotransposon bei Merle-Farbe beim Hund
- **Neueste Typen der Mutationen**
 - Nicht stabile Trinukleotid-Wiederholungen: Zahl der sich wiederholenden Einheiten wächst (**Trinukleotid-Expansion**) in aufeinander folgenden Generationen → Verschlimmerung der Krankheit auch gesteigert (genetische Antizipation)
 - **Sequenzduplikation**, oder Vermehrung (Epilepsie beim Hund)
- **Grundtypen der Genwirkungen und der Erbkrankheiten:**
 - **Rezessiv**, häufig **Enzymdefekte**,
 - **kodominant, dominant**, oft nicht-enzymatische Eiweiß/Polypeptid-Defekte.

Hennengefieder bei Sebright Bantam Rasse (Silber und Gold)



Hahn und Henne

Genetische Klassifizierung der Erbkrankheiten

- 1. Molekulargenetisch geklärt (**Direkte Gendiagnose** möglich)
- 2. Gekoppelte Marker bekannt (**Indirekte Gendiagnose**, Mikrosatelliten **Markerdiagnose**)
- 3. Nur **phänotypische Diagnose** (Labor, Enzymaktivität, klinisches Bild): Dysfunktion oder Defizienz bekannt (abnormale Expressivität, pathologische, **phänotypische, klinische, Labordiagnose**)
- 4. Übrige Monogen-Abnormalitäten (Mendel-Erbgang)

Klinische Klassifizierung der genetischen Krankheiten

- **Karzinome** (unkontrollierte Zellteilung)
- **Immunsystem** (Allergien, Autoimmunkrankheiten, Immundefizienten)
- **Stoffwechsel** (Lysosome-Speicherkrankheit, Enzymdefekte)
- **Muskulatur and Knochen** (Dysplasien, Dystrophien, Paralysen)
- **Kreislauf, Haemostase**
- **Nervensystem** (Epilepsie, Narkolepsie)
- **Atresien, Agenesien, Intersexualität**
- **Andere Organe und Organsysteme (Herz, Kreislauf, Augen, Haut und Haar, endokrine Organe, Nieren etc.)**
- **Signal- und Zell-Kommunikation** (Ataxie, Rezeptoren)
- **Transporter, Pumpen und Kanälchen** (Plasmaproteine, Taubheit, PSS, HYPP)

Mögliche genetische Grundlagen bei bakteriellen Infektionen und Dermatosen - Immunschwächen

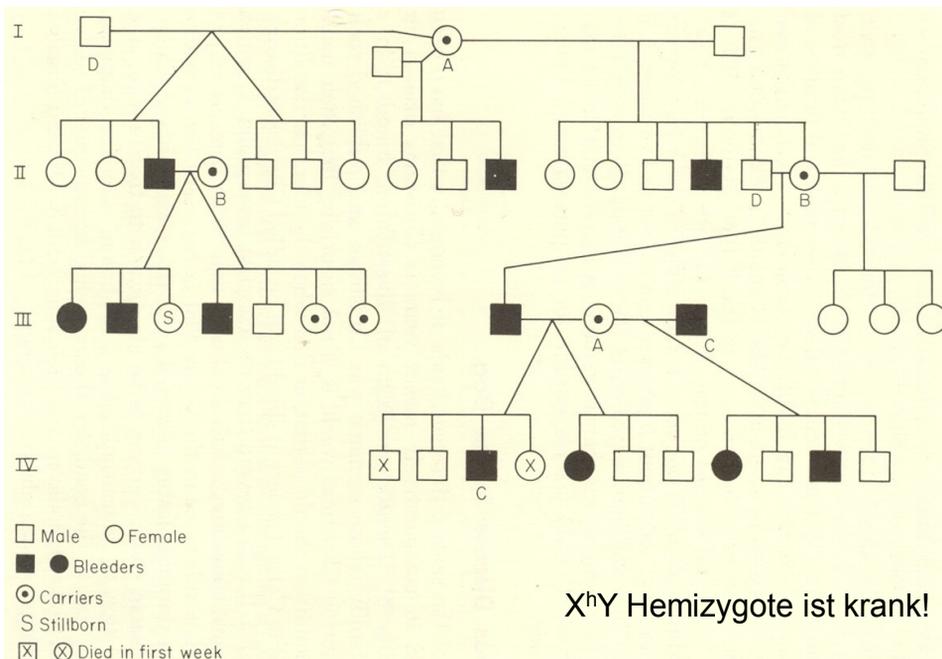
- Zyklische **Neutropenie** (grey collie syndrome)
- CLAD (canine leucocyte adhesion deficiency, granulocytopeny, Irish Setter, Doberman):
Granulozyten
- **T-Lymphozyten**-Immunodefizient (haemorrhagic gastroenteritis, Weimarer Bluthund, Dachshund)
- Schwere **kombinierte** (T-cells, IgA, IgG, IgM) Immunodefizient (SCID, Agammaglobulinämie, XL)
- **Komplement** (C3 Gen) Defizienz + membranoproliferative Glomerulonephritis
- IgA, IgG, IgM **Immunglobulin**-Defizienz (Shar Pei, Beagle, Doberman)
- Anfälligkeit zu E. coli Enteritis, keine **Resistenz** (Schwein)

Diagnose der Erbkrankheiten (züchterische Methoden)

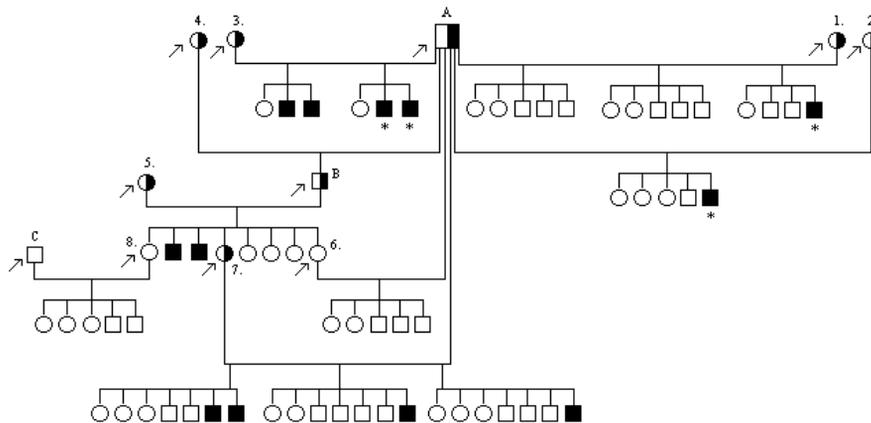
Ziel: Anlageträgererkennung, Heterozygotendiagnose

- **Pedigree-Analysen:** Pedigree-Diagramme,
 - Krankheit, Symptome oder Syndrome in Familien und aufeinander folgenden Generationen,
 - algorithmische Computer-Programme, welche Tiere sind am wahrscheinlichsten Homozygoten
- **Testpaarungen** (geplant, zeitaufwendig und teuer!):
 - Anpaarungen des Probanden an bekannte **Merkmalsträger**, bekannte **Anlageträger**, eigene Nachkommen (**Inzuchttest**, Tochter, Geschwister), repräsentative **Stichprobe** der Population.
 - **Nachkommenzahl?** (40-60 Würfe), Irrtumswahrscheinlichkeit, Homozygote, gesunde Eltern nie beweisbar! Chance des Anlageträgernachweises kann gesteigert werden.

Pedigree-Diagramm (Hämophilie VIII, Hemizygotenmerkmal)



Pedigree-Diagram (Kryptorchismus beim Hund, geschlechtsbestimmt!)



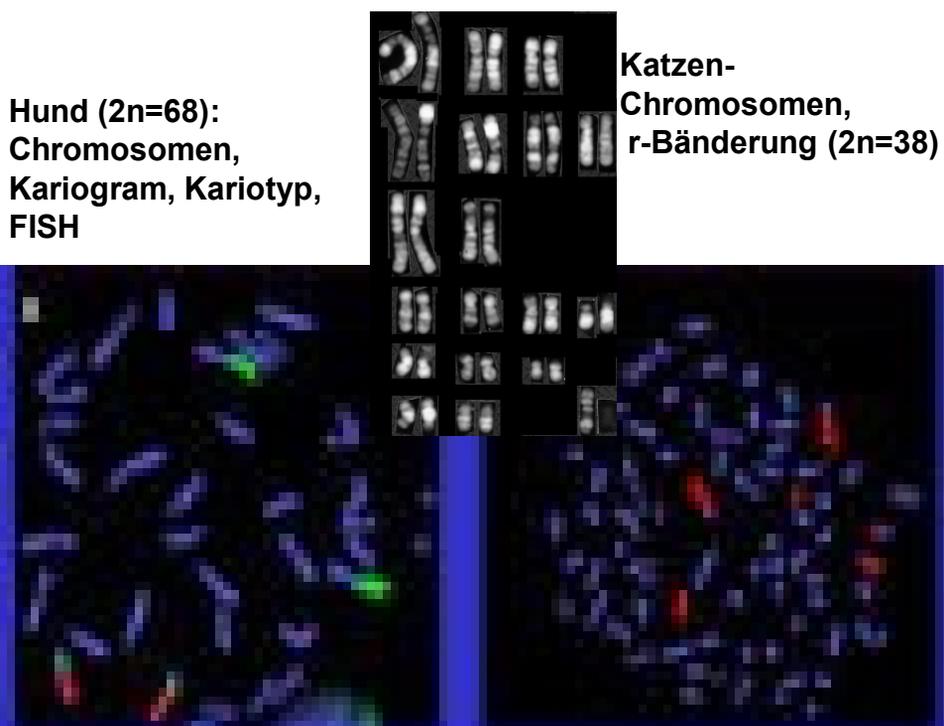
Diagnose der Erbkrankheiten (klinische Methoden)

Ziel: Anlageträgererkennung, **Heterozygotendiagnose!**

- **Phänotypische Untersuchung**
- **Labor** (biochemisch, Polypeptide, Metabolite, Enzymaktivitäten, Hämatologie, Harn etc.) **Analysen;** um **50%** weniger **Enzymaktivität** in **Heterozygoten**, **ausreichend** für normale Funktion
 - **Beispiele:** Mannosidose, Alpha-Mannosidase-Mangel, lysosomale Speicherkrankheit (Heterozygoten: Hälfte der Enzymaktivität in Blutplasma!), erfolgreich bei Angus-Rindern. Zitrullinämie bei Holstein-Rind.
- **Klinisch** (Röntgen, Endoskopie, Leberfunktion, Nierenfunktion, Ophthalmologie, Kardiologie etc, vor dem Reproduktionsalter).
 - **Nur Homozygoten** sind erkennbar!
 - **Beispiele:** PRA und Katarakt beim Hund: Selektion der Anlageträger und deren Eltern (effektive Selektion von Heterozygoten und Homozygoten)
 - **Halothan-Test** (MHS, PSS, PSE) beim Schwein früher, heute MHS-Gendiagnose

Diagnose der Erbkrankheiten (Zyto- und molekulargenetische Methoden)

- Ziel: Anlageträgerdiagnose (Unterscheidung von gesunden Tieren)
- **Chromosomale Analysen** (1/29 Robertsonsche Translokation, zytogenetischer Test, Karyotyp, numerische und strukturelle Abnormalitäten, oft Leukozytenuntersuchung)
- **Molekulargenetik** (DNS-Test)
 - **Direkte Genanalyse** (allelspezifisch, SNP, RFLP/ PCR)
 - **Indirekte - DNS Marker-Analyse** (gekoppelte DNS Marker): hochpolimorphe STR (Mikrosatelliten, simple sequence length polymorphism, SSLP).
 - **Beschränkungen:** neue Mutation - gleiche klinische Symptome, Patent, rassenspezifisch, Marker sind nicht polymorph in allen Familien (Homozygoten an Marker-Lokus)



Direkte Gen- und Marker-Diagnose (PCR-RFLP, Marker, VNTR) beim Hund

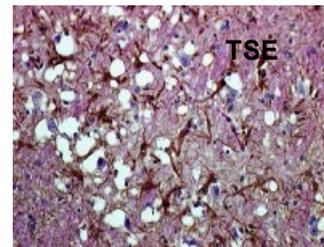
- Autosomale **rezessive** Anomalien (selten X-gebunden oder dominant)
- **Zystinurie** (Neu Foundländer)
- **Fukosidose** (α fucosidase, Fukose-Speicherung in Zellen, neurale Symptome, Springer Spaniel)
- **Glikogenose** (Glykogen-Speicherung, G-6-P-ase, Hepatomegalie)
- **Krabbe Krankheit** (Galakto-cerebrosidase Mangel, Myelin-Speicherung, Paralyse, globoid cell leucodystrophy, WHWT, Cairn terrier)
- **Mucopolysaccharidose (I. α -1-iduronidase, II. iduronate-2-sulphatase, VI. aryl/acetylgalaktose-amin/sulphatase B)**
- **PK** (RBK Piruvat-Kinase Mangel, haemolytische Anämie VIII, Basenji Hunde)
- **PFK** (Glycogen-Krankheit, Phosphofruktokinase-RBK-Enzym-Mangel, chron. haemolyt. Anämie, Splenomegalie, English und Cocker Spaniels)
- **Augenkrankheiten** (Retina-Dysplasie-1, **PRA**, cGMP-betaPDE: Phospho-diesterase Genmutationen)
- **Shaking (Tremor, Myoclonia, PLP-Proteolipid-Protein Genmutation)**
- **vonWillebrand-Krankheit** (Typ 1 und 3, Dobermann)
- **Copper toxicosis** (Kupfer-Metabolismus, Leberdegeneration, Bedlington Terrier, Dobermann)
- **Canine Leukozyten-Adhäsionsdefizienz** (CLAD, Irisch Setter)
- Maligne Hyperthermie - **Canine Stress Syndrome** (Windhunde, Retrievers)
- **X-gebundene (Hämophilie VIII., IX., severe combined immuno-deficiency, SCID, Basset Hound, corgi, Duchene Muskeldystrophie, DMD)**
- **Rassenspezifisch!!!**

Direkte Gen- und Marker-Diagnose (PCR-RFLP, Marker, VNTR) bei der Katze

- Autosomale **rezessive** Anomalien (selten X-gebunden oder dominant)
- **Gangliosidose** (Typ:GM1 bei Korat- und Siamkatzen, GM2 bei Koratkatze, Norwegische Waldkatze)
- **Glikogenose** (Glykogen-Speicherung, G-6-P-ase, Hepatomegalie)
- **Hyperchylomikronaemie**
- **Hypertrophische Kardiomyopathie (Maine Coon)**
- **Nierenzysten (PKD, polyzystische Nierenkrankheit, Perserkatzen)**
- **Mucopolysaccharidose (I. α -1-iduronidase, II. iduronate-2-sulphatase, VI. aryl/acetylgalaktose-amin/sulphatase B)**
- **PK** (RBK Piruvat-Kinase Mangel, haemolytische Anämie VIII, Abessin und Somalische Katzen)
- **Augenkrankheiten** (Retina-Dysplasie-1, **PRA**, cGMP-betaPDE: Phospho-diesterase Genmutationen)
- **Rassenspezifisch!!!**

Direkte Gen- und Marker-Diagnose (PCR-RFLP, marker, VNTR) beim Schaf

- **Chondrodysplasie** (Spider Lamb Syndrome, SLS, Schwarzköpfige, Down, Suffolk, Oxford Rassen)
- **Scrapie**, Traberkrankheit, TSE (transmissible spongiforme Enzephalopathie): **Resistenzallel (Resistance-associated allele): ARR** (Zucht mit **ARR/ARR** Homozygote Schafböcken!)
- **Booroola** (FecB) Fruchtbarkeitsgen
- **Callipyge** (CLPG) Gen (Muskelhypertrophie, Dorset-, Suffolk-, Texel-Schaf, Imprinting)
- **Hornung** (ho, p, rezessives Merkmal) in Hornlosen



Direkte Gen- und Marker-Diagnose (PCR-RFLP, marker, VNTR) beim Rind

- **Zitrullinämie** (ASS, Arginosukzinat-Synthase Enzym/Gen nonsense Punkt-Mutation, AR)
- **DUMPS** (Defizienz der Uridin-Monophosphat-Synthase, embryonales Sterben, nonsense Punkt-Mutation, AR)
- **Erbkropf** (Afrikaner Rind, familiär, Thyroglobulin nonsense Punkt-Mutation, AR)
- **BLAD** (bovine leukocyte adhesion deficiency, Beta-2-Integrin-CD18 Gen, mis-sense Punkt-Mutation, AR)
- **Ahornsirup-Harn-Krankheit** (Alpha-Ketoazid-Dehydrogenase Enzym-Komplex-KDH Mutation, AR)
- **Muskelhypertrophie** (Myostatin, mh Genmutation, Heterogenität, Imprinting in Piemontese-Rind)
- **Kappa-Kasein**, β -Laktalbumin Gene, alpha-S1-Kaseine (BB Genotypen, in Käseproduction)
- Rot und Roan **Farbe, Hornlosigkeit**
- Freemartinismus (SRY Gentest)

Direkte Gen- und Marker-Diagnose (PCR-RFLP, Marker, VNTR)
beim **Pferd**

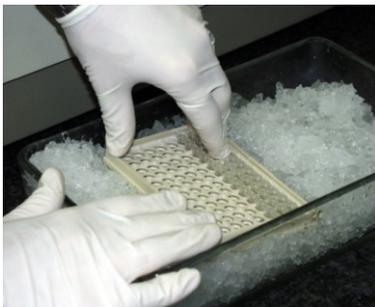
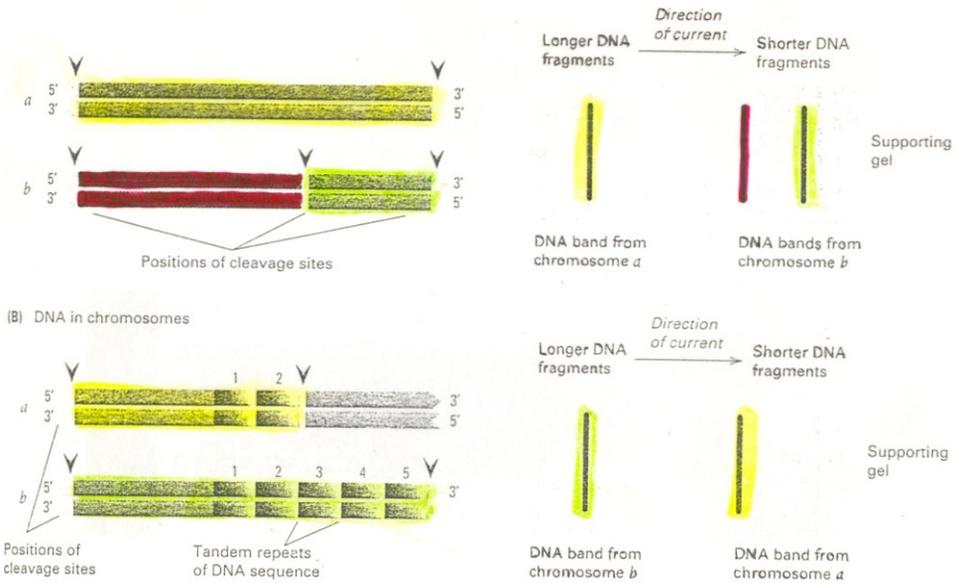
- **HYPP** (hyperkalämische periodische Paralyse, SMSC, adult, Skelet-Muskel Na-Kanälchen, Punkt-Mutation, mis-sense, AD, Quarterhorse)
- **SCID** (schwere kombinierte Immunodefizienz, Araber)
- **LWO** (lethal white overo, Hirschprung-, Weißfohlen-Krankheit, TC→AG Mutation im endothelin-B Receptor Gen)
- Rot (MC1R, **Braun**) und **Schimmel** (Rn) **Farbgene**



Direkte Gen- und Marker-Diagnose (PCR-RFLP, Marker, VNTR)
beim **Schwein**

- **MHS** (PSE, DFD, PSS) (malignantes Hyperthermie-Syndrom, Ca-Kanälchen, Ryanodin-Rezeptor-RyR1 Gen, mis-sense Punkt-Mutation, AR)
- **Leptin** (Ob, **Obesitas**)
- Myogenin
- A-FABP4 (heart fatty acid binding protein), Verfettungsgene
- Andere Genen der **Fettsynthese**
- dominantes **Weiß**

PCR-RFLP (SNP, allelspezifisch, direkt) und
Marker (Mikrosatellite, VNTR, STR, indirekt) Gendiagnose
(carrier, Träger screening)



Umweltkontrolle der Erbfehler

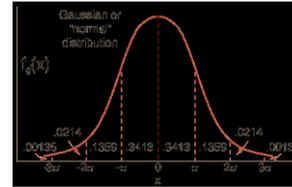
- **Varianz** in der Manifestation (genetisch und nicht genetisch)
- **Nicht genetische Mittel** für Verminderung der Krankheiten, Beispiele:
 - *Hüftgelenkdysplasie* beim Hund (restriktive Fütterung, Bewegung, D-Vitamin und Mineralien)
 - *Muskeldystrophie* bei Kücken (Penizillinamin, Bewegung, Diphenhydantoin-Injektionen)
 - *Phenylketonurie* (PKU) bei Menschen (Defizienz d. Phenylalanin-Hydroxylase, mentale Retardation, phenylalaninfreie Diät)
 - *Transplantationen und korrigierende chirurgische Eingriffe* (Knochenmark-, Nierentransplantation, Hüftgelenkdysplasie-m. pectineus)
 - **Vorsicht! Keine Defektgene sind entfernt!**
 - **Kastration** empfehlen! **Nicht züchten!**

Prävention der genetischen Krankheiten: züchterische und genetische Möglichkeiten

- **Selektion:** Korrelation zwischen Hochleistung und Defekten (HYPP, MHS!)
- **Nachweis von Heterozygoten (Anlageträger) und Selektion**
- **Zucht von defektfreien Zuchttieren** (vor allem Vatertiere! Alle Nahkommen sind gesund!)
- **Vermeiden Inzucht** (Ausnahme: Testpaarungen)
- **Zucht auf Krankheitsresistenz** (Parasitosen)

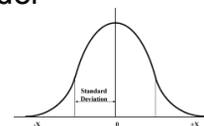
Vergleich der qualitativen und quantitativen Merkmale

- **Qualitative Merkmale (Hauptgene)**
 - Hauptgene,
 - Qualitative Merkmale
 - Ja oder nein Merkmale, Diskontinuität
 - Segregation, freie und unabhängige Kombinationen
- **Quantitative Merkmale Polygenie, QTLs**
 - Gruppe von Major- und Minorgenen (**Allele vieler Genorten** beteiligt an der Ausprägung).
 - Quantitative (**messbare**) Merkmale.
 - Sehr **viele Genotypen und Phänotypen** treten in der Population auf.
 - Übergangsformen in Populationen, **Kontinuität (Gauß'sche oder normale Verteilung)** – kontinuierliche (große und verschiedene) **Variation** in der Population.
 - Vererbung durch **Erblichkeitswert (Heritabilität, h^2 = genetische Varianz/phänotypische Varianz)** charakterisiert.



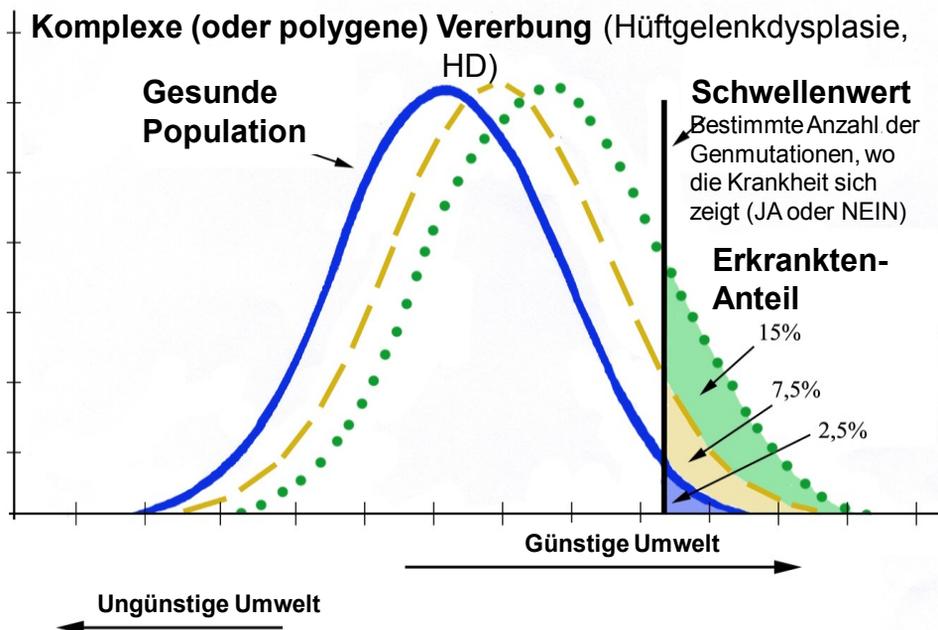
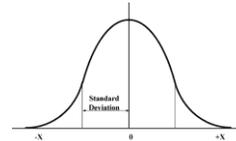
Komplexe (polygene) Vererbung der Krankheiten

- **Viele Krankheiten** (Krankheitsresistenz, Vitalität) zeigen **Polygenie!** (nicht nur die Leistungsmerkmale).
- Z. B. **Hüftgelenkdysplasie beim Hund (HD)**.
 - Hier zeigt sich aber **phänotypisch eine diskontinuierliche** Variation (krank oder gesund)
 - **Genotypisch** besteht aber auch eine **kontinuierliche Variation** (variierende Anteil der beteiligten Genen).
 - Diese Merkmale besitzen Schwelleneigenschaften.
 - **Schweleneigenschaft:** für die Erreichung einer Krankheit ist eine bestimmte Anzahl (= **Schwelle**, Schwellenwert) der Gene (Mutationen) benötigt.
 - = **genetische Anlage (als Merkmal) zur Krankheit, Krankheitsgenotyp.**



Komplexe (polygene) Vererbung der Krankheiten

- **Viele Krankheiten** (Krankheitsresistenz, Vitalität) zeigen **Polygenie!** (nicht nur die Leistungsmerkmale).
- Z. B. **Hüftgelenkdysplasie beim Hund (HD)**.
 - Polygene Krankheiten sind auch von vielen **Umweltfaktoren** (Klima, Fütterung, Haltung, Hygiene) **beeinflusst**.
 - Mit den polygenen Krankheiten identifizierbare DNS-Abschnitte (Hauptgene, Major- und Minorgene) werden als QTLs bezeichnet.
 - **QTLs (quantitative trait loci)** sind oft nachweisbare Mikrosatelliten DNS-Profile.
 - Nur die **Mikrosatelliten** die mit der Krankheit **assoziiert (gekoppelt)** sind (am häufigsten nachweisbar)!
 - Einige Mikrosatelliten sind **mit quantitativen Genorten gekoppelt**.



Genetische und Umwelteinflüsse

Polygene Krankheiten: Heritabilität für Anlage (h^2 %)

- **Rind**
- Aufblasen 10
- Ovarialzysten 10
- Labmagenverlagerung 10
- Klauenprobleme 10
- Ketose 20
- Beinprobleme 10
- Metritis 5
- *Tetanie* 40
- Plazentaverhaltung 5
- **Hund**
- Discus hernia 35
- *Osteochondrose (Ellenbogen)* 50
- Hüftgelenkdysplasie 35
- **Pferd**
- *Osteochondrose, tibiotarsal* 50
- Gelenkfragmente 20
- **Schwein**
- *Cryptorchismus* 55
- *Hernien* 50
- **Ente**
- *Chronische Nephropathie* 45
- **Pute**
- Tibiale Dyschondroplasie 15
- **Huhn**
- Tibiale Dyschondroplasie 45

Andere Produktionsgene (QTLs, quantitative trait loci) in Tierzucht (Rind)

Marmorierung: intramuskuläre Fetteinlagerung, (Geschmack, Geruch, Verdaubarkeit)

Milchfettgehalt: Allele oder SNPs (single nucleotide polymorphism)

TG5 (Thyroglobulin)

DGAT1 (Diacyl-Glycerin-Acethyl-Transferase)

Leptin

Milchqualität (Eiweißgehalt) in Käseproduktion:

4 **Kasein**-Typen: S1, S2, beta and **kappa**; Alpha-Laktoglobulin, Beta-Laktalbumin; Serum-Albumin (BTA3, 6, 16, Bos taurus Autosome)

Mastitis-Resistenz: Lysosim-Aktivität, antibakterielle Wirkung

Andere Produktionsgene (QTLs, quantitative trait loci) in Tierzucht (Schwein)

MC4R-Gen (Melanocortin 4 Rezeptor):

Wirkung: Wachstum, tägliche Gewichtszunahme, Fetteinlagerung und Mobilisation, Lipidzusammensetzung, Rückenspeckdicke.

Myogenin (MYOG) Gen: gehört zu einer Regulator-Familie für Transkriptionsfaktore (MRF Genfamilie)

Wirkung: Fleischqualität, Geburtsgewicht, Schlachtgewicht, weniger Rückenspeck.

IGF (insulin-like growth factor) Genkomplex (2 IGFs, 2 Rezeptor und 6 Bindungsproteine): **IGF1 und IGF2 Gene:**

Wirkung: Wachstum und Entwicklung beim Fetus, Fleisch- und Muskelentwicklung, Myoblast-Proliferation und Differenzierung, Fettproduktion und Einlagerung, Fruchtbarkeit.

H-FABP (heart fatty acid binding protein):

Wirkung: intramuskuläre Fettmenge (IMF).

LEP (Leptin) und LEPR (Leptin-Rezeptor)

Wirkung: Fettproduktion, Verfettung.

FTO (fat mass and obesity associated gene), RETN (resistin), UPC3 uncoupling protein, mitochondrial anion transporter): Rückenspeckdicke, abdominale Fettmenge.

Kontrolle der multifaktoriellen (poligenen) Krankheiten

- **Multifaktorielles Modell** der poligenen Krankheiten
- **Familiäre** Merkmale (Inzidenz unter Verwandten größer als in der Population)
- **Anfälligkeit** (Disposition **als Merkmal!**): Penetranz, inkomplett; Heritabilität, intermediär; variierende Expressivität
- **Schwellenwert-Konzept** (Grenzwert für Anfälligkeit, worüber sich die Krankheit entwickelt)
- Beispiele:
 - Herzkrankheiten (Ductus arteriosus, Foramen ovale Defekte)
 - Hüftgelenk-Dysplasie: Widersprüche (Selektionskriterien, Diagnose? klinisch?, radiographisch?)
- **Selektion** wie bei Produktionsmerkmalen (Selektion nach Schweregrad)
- Anwendung von **DNA-Markern** (Kopplung zwischen Markern und multifaktoriellen Abnormalitäten, QTL, **quantitative trait loci**)