

WFFS – Erbkrankheiten: Kein Grund zur Panik

Dr. Melissa Cox
12.04.2019

6. Liebenberger Pferdeforum



Alles eine Frage der Vererbung?



Grundlagen der Genetik

DNA: Chemischer Träger von genetischen Informationen, liegt in jeder Zelle vor.

Pferde-DNA ist in 32 Chromosomenpaaren gebündelt. Ein **Chromosom** je Elternteil.

Chromosomen befinden sich im Zellkern.

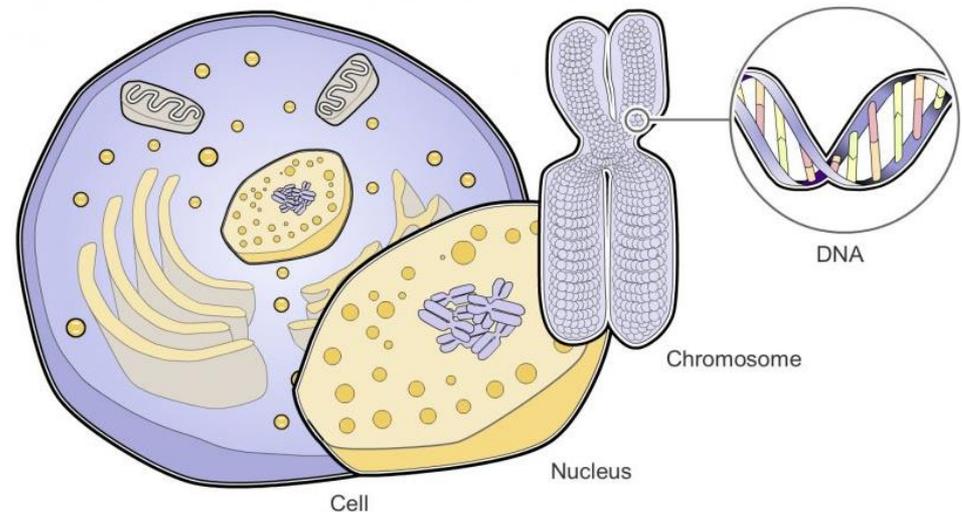
Gene: Regionen der DNA, die spezifische Informationen enthalten: Strukturelle und funktionelle Prozesse im Körper

Genom: Summe des gesamten genetischen Materials

~2% des Genoms besteht aus Genen

~98% sind Anweisungen (wo, wann, wie viel?)

oder hinsichtlich ihrer Funktion unbekannt



Mutationen – „Tippfehler in der DNA-Sequenz“

Original	Variante	Ergebnis	Konsequenz
DER WAL IST ALT	DER WLI STA LT	Änderung (oder Verlust) der Bedeutung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Krankheit
Das ist ein sehr schönes Pferd.	Das ist ein sehr sehr sehr sehr sehr schönes Pferd.	Überbetonung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eigenschaft/ Merkmal
	Das ist ist ist ist ist ist ist ist ist	Sinnverlust	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Neutral
	Das ist schönes Pferd.	Kleine Änderung, kann noch verstanden werden.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Unbekannt

- Die spezifische Reihenfolge der DNA-Basenpaare bestimmt die Ausprägung von Merkmalen. Bsp. ATG TCG TTG GAC
- Mutationen sind wie Tippfehler - die Wirkung kann variieren!

Autosomal-rezessive Krankheiten



- Das Pferd trägt **keine** Kopie der ursächlichen Mutation
→ **gesund** / normal (N)



- Das Pferd trägt **eine Kopie** der ursächlichen Mutation
→ klinisch **gesund** / Anlageträger

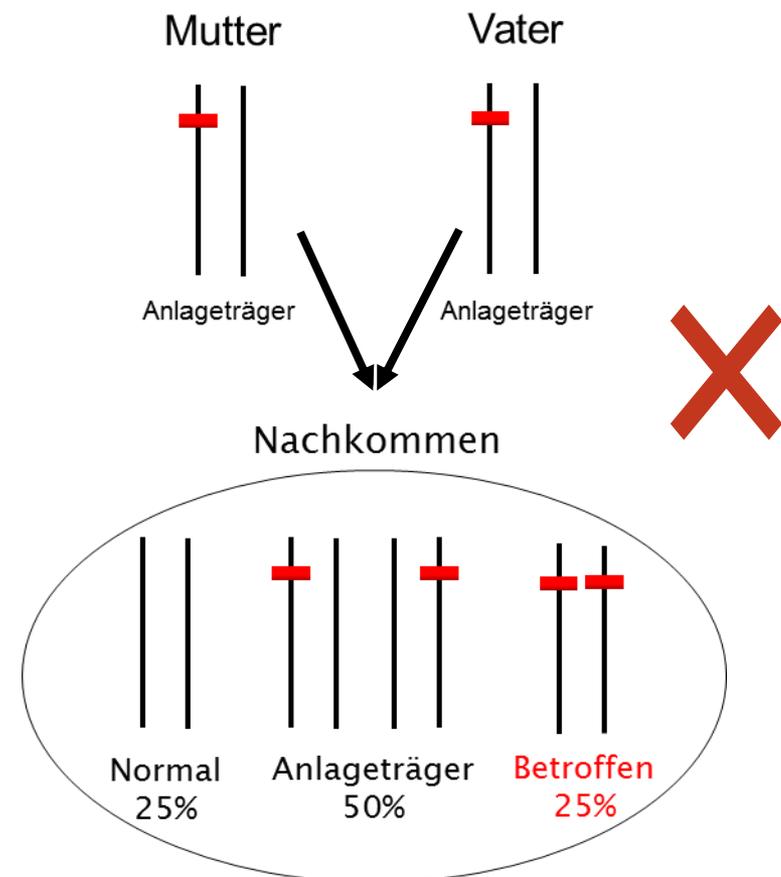
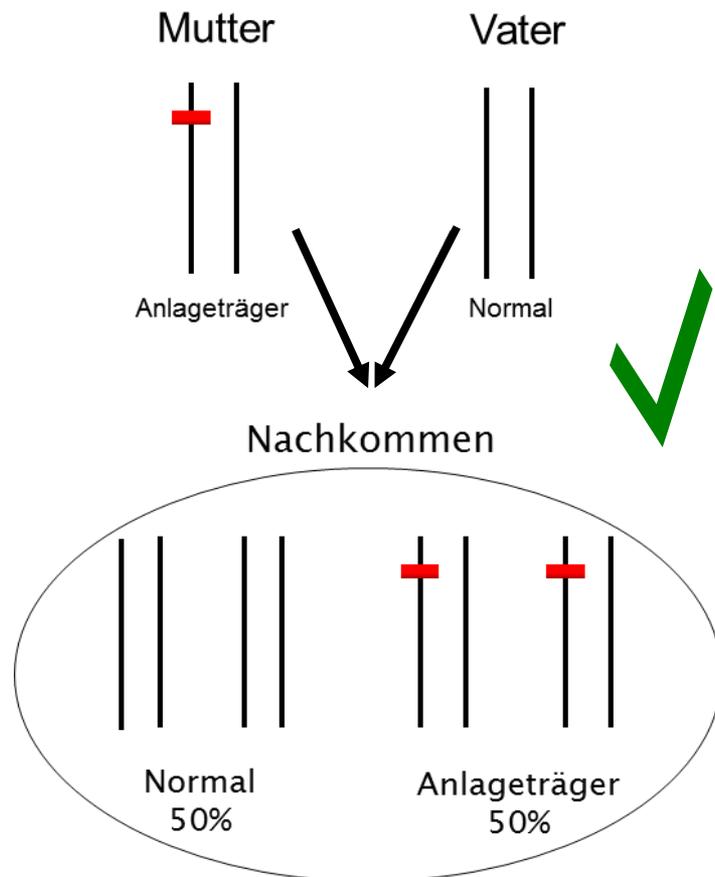


- Das Pferd trägt **zwei Kopien** der ursächlichen Mutation
→ **erkrankt** / betroffen

→ Nur durch einen Gentest kann ein Anlageträger identifiziert werden

Vererbung: Autosomal-rezessive Krankheiten

Potenzielle Nachkommen von Anlageträgern



(Warmblood) Fragile Foal Syndrome (W)FFS

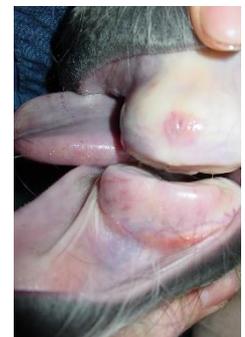
- Fohlen mit empfindlicher Haut, überdehnbare Gelenke, etc.
- Ähnlich beim Menschen: Bindegewebserkrankung „Ehlers-Danlos-Syndrom“ (Typ IV) Mutation im *PLOD1*-Gen (*LH1*) (Winand, 2011);
- *PLOD1*-Protein zur Unterstützung der Kollagenfasern, damit sich diese falten und verbinden können – essentiell für die strukturelle Integrität des Körpers: Haut, Membran, Gelenke.
- Laboklin (2013): 500 zufällig beprobte deutsche Warmblüter: 9,5% Trägerrate



©Winand

(Warmblood) Fragile Foal Syndrome: (W)FFS

- 2018 – betroffenes Fohlen wurde in den USA geboren
- (W)FFS wurde bekannter, viele Pferde wurden getestet
- Uni Göttingen, 2018 (Tetens): 251 Pferde (10 Verbände): 10,5% Trägerrate
- Laboklin-Newsletter Februar 2019: 8 – 15% Trägerrate
- 2019 – alle in der Zucht aktiven Hengste **müssen** getestet und die Ergebnisse öffentlich gemacht werden (Eintragungsbestimmungen Hengstbuch I / II laut ZVO).



©Winand

Warum wurde es bisher nicht als Problem erkannt?

- Seit vielen Jahren sporadische Berichte von Fohlgeburten mit ähnlicher Symptomatik
„Verletzung während der Geburt“, Frühreife
- Unbekannt, ob diese genetischen Ursprungs waren.
→ *Wenig öffentliche Aufmerksamkeit*
- *PLOD1*-Mutation im Menschen wird mit spontanen Fehlgeburten assoziiert
- Verdacht (bislang selten dokumentiert und kaum untersucht): Die meisten (W)FFS-Trächtigkeiten enden in spontanen Aborten.



©horses.nl



©Winand

Sprechen die Daten für diese Hypothese?

Trägersrate von 10% → 1/400 Verpaarungen würde ein betroffenes Fohlen hervorbringen - wenn diese abortiert/nicht registriert werden, würde es auffallen?

FN Daten 2016/2017	BaWü	Hannover	Oldenburg & Old Int.	Westfalen	Gesamt (alle Warmblutverbände)
Bedeckungen 2016	1108	9116	7589	4075	29958
Fohlen 2017	905	6877	6446	3407	24460
„Erfolgsrate“	82%	75%	85%	84%	82%
„Nicht-registrierte Fohlen“	203	2239	1143	668	5498
Anzahl der Fälle mit 10% WFFS Trägersrate	3	23	19	10	75

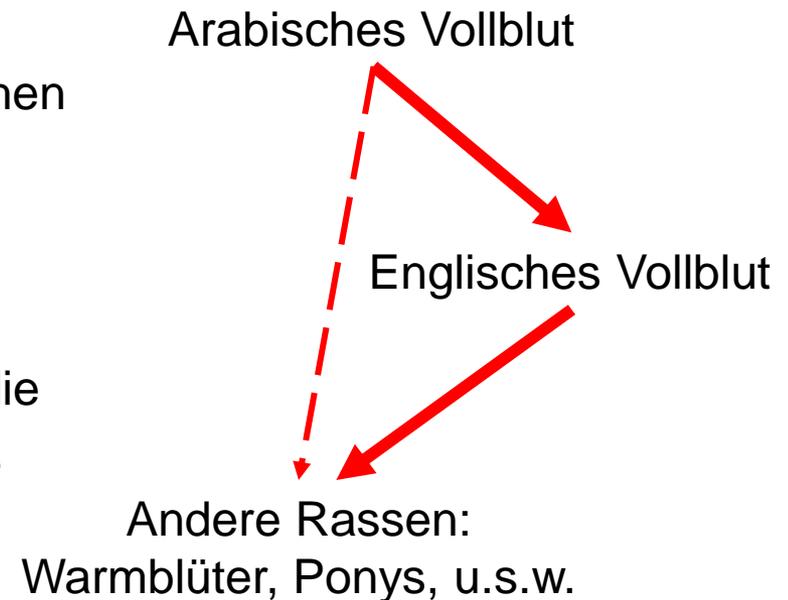
Theorie vs. Realität - stimmen die Daten überein?

- Pilotstudie im Rechenzentrum vit, Verden: Deckmeldungen der letzten 10 Jahre von 4 Zuchtverbänden (OL, OS, Westfalen, Trakehner) analysiert
- Vergleich der Abfohrraten zwischen WFFS-freien Hengsten und WFFS-Anlageträgern
- Der Anteil registrierter Fohlen ist bei Trägerhengsten um ca. 3 % geringer als bei Nicht-Trägern. Dies entspricht den Erwartungen.
- Datengrundlage: rund 100.000 Bedeckungen von 882 WFFS-getesteten Hengsten



Wo hat (W)FFS seinen Ursprung?

- Neue Varianten entstehen durch Migration und Mutation. Ein Großteil der ursprünglichen Variation ging im Laufe der Zeit verloren.
- Gibt es bestimmte Pferde, die (W)FFS in die Warmblutrassen gebracht haben könnten?



Quelle: Dr. Nena Winand

Wo hat (W)FFS seinen Ursprung?

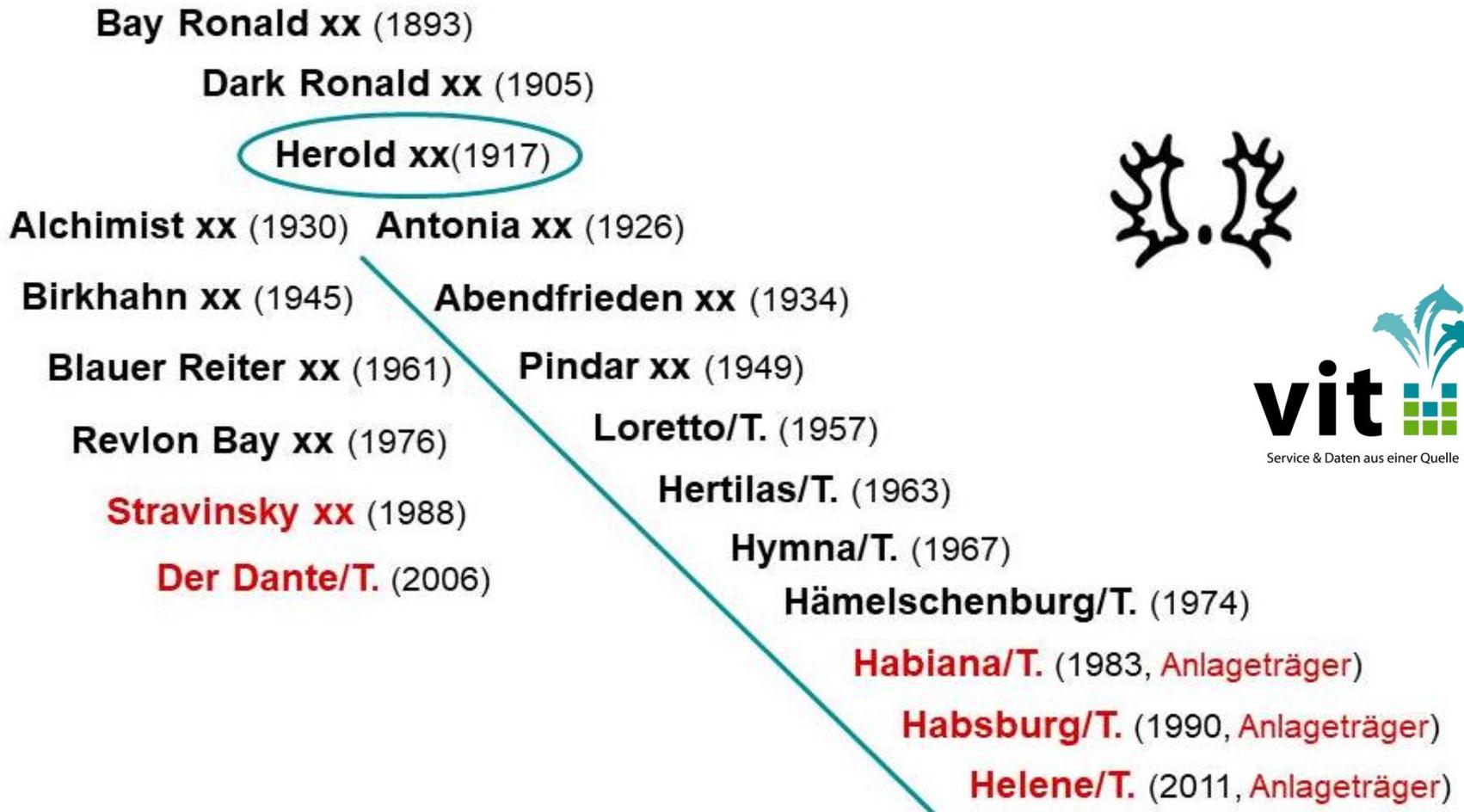
- Datengrundlage: Pedigree-Analysen ausgehend von rund 2000 WFFS-getesteten Pferden
- Auswertungsansatz: Suche nach Ahnen, die bei allen WFFS-Trägern im Pedigree auftauchen
- Ergebnis: möglicher Verbreitungsweg
(kein Beweis)



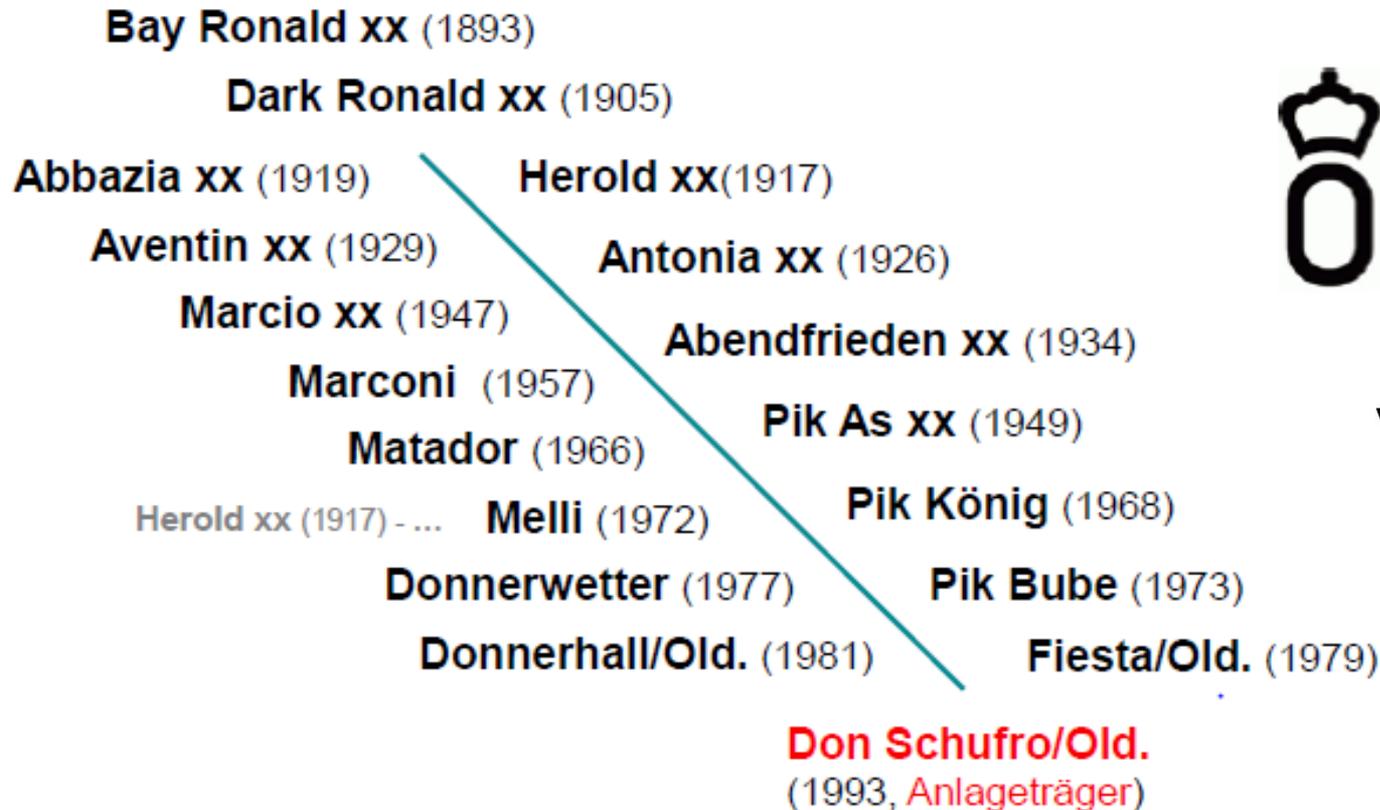
vit - Vereinigte Informationssysteme Tierhaltung w.V.

- PD Dr. habil. Kathrin Friederike Stock
- Mirell Wobbe
- Dr. Reinhard Reents

Wie könnte es in die Trakehner gekommen sein?



Wie könnte es in die Oldenburger gekommen sein?



Wie konnte sich (W)FFS so lange in der Population halten?

- Große Zuchtpopulation mit einer Abfohlrate $< 100\%$

„Popular Sires“:

- So häufig eingesetzt, dass ein kleiner Unterschied in der Abfohlrate nicht auffällt

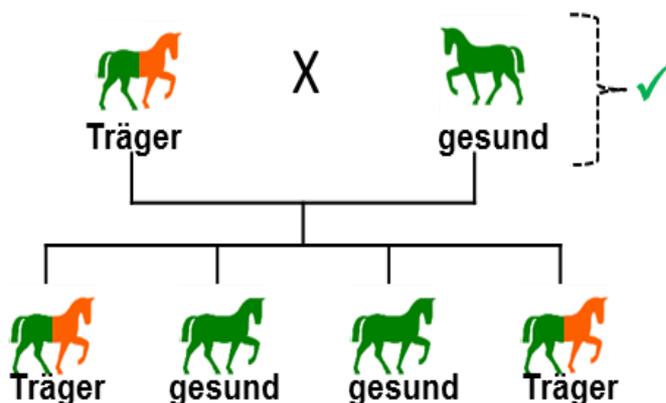
Beliebte Eigenschaften:

- Vollblüter waren „Veredler“
 - Anlageträger könnten erwünschte Eigenschaften haben
- Hinweis auf Dressur, Rittigkeit (Pilotstudie, vit)



Umgang mit genetischen Untersuchungen in der Zucht

- Die größte Gefahr von genetischen Tests besteht darin, Ergebnisse nicht korrekt zu nutzen.
- Um einen vielfältigen Genpool zu bewahren, können Träger, wenn diese gezielt nur mit (W)FFS-freien Tieren verpaart werden, weiter in der Zucht eingesetzt werden.



1. Identifizierung von Trägern (N/wffs) und normalen (N/N) Pferden.

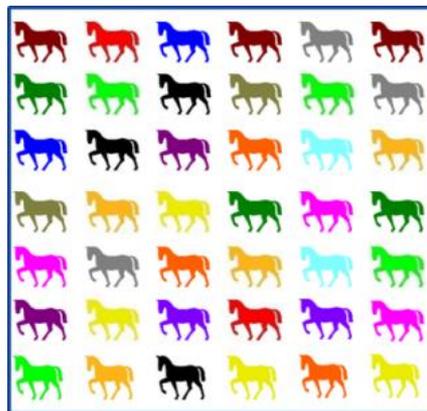
2. Gezielte Zucht von klinisch gesunden Pferden (N/wffs, N/N)

3. Anteil an Trägertieren in der Population nach und nach reduziert

Ziel: **Keine betroffenen (wffs/wffs) Pferde** mehr durch **schrittweise** Verringerung der Anzahl von Trägern (N/wffs) in der Population.

Genetische Vielfalt

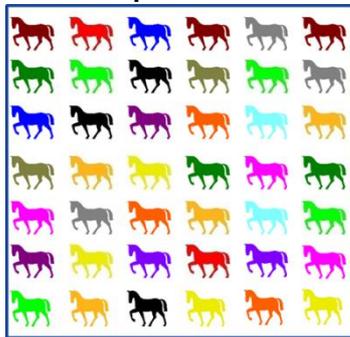
- Die Bedeutung großer Teile des genetischen Codes ist (noch) unbekannt.
- Je größer die genetische Vielfalt, desto größer auch die Chance, dass die Auswirkungen schädlicher Varianten begrenzt bleiben.
- Einseitige Selektion birgt das Risiko unerwünschter Nebeneffekte. Das "Wegzüchten" einer Krankheit kann die Häufigkeit einer anderen Krankheit und / oder den Verlust erwünschter Eigenschaften bewirken.



Warum mit Anlageträgern züchten?

- Jede Auswahl von Zuchttieren (aus verschiedenen Gründen) reduziert die Zuchtpopulation. Damit wird die genetische Vielfalt (Diversität) verringert.

Weltweite Warmblut-
Population



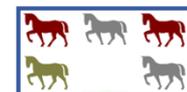
Deutsche Warmblut-
Population



gekört



N/N

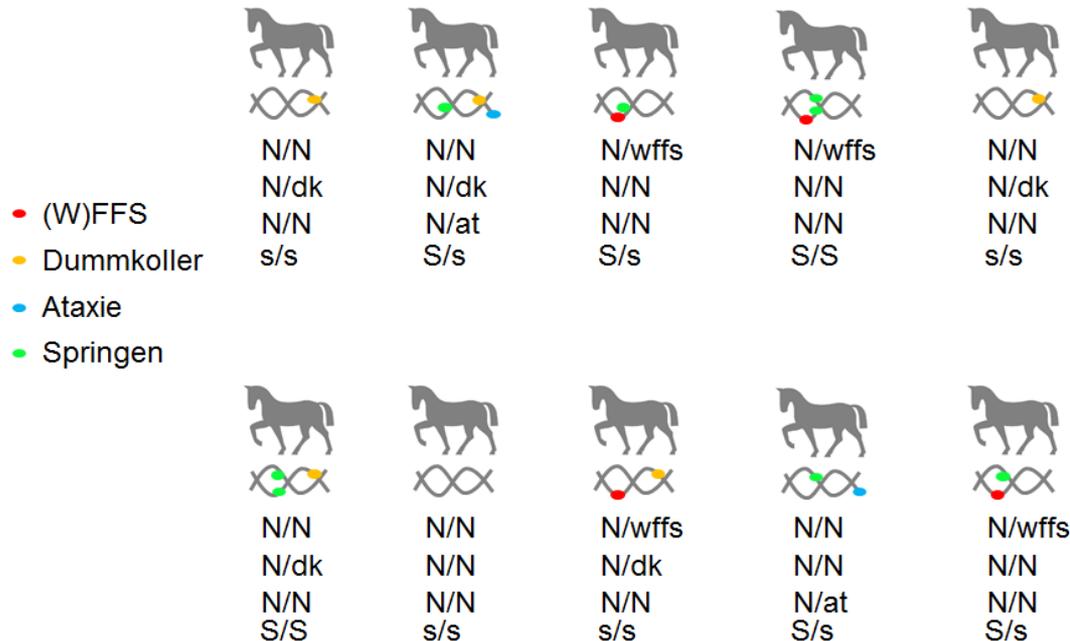


- Die Gene beliebter Hengste verbreiten sich in der Population.
- Effektive Populationsgröße (N_e)
→ kleiner als die gesamte Zuchtpopulation (Verwandtschaft / Inzucht)

Einsatz von Gentests: Auswirkungen, wenn Träger sofort aus der Zucht genommen werden.

Hypothetisches Gedanken-Experiment:

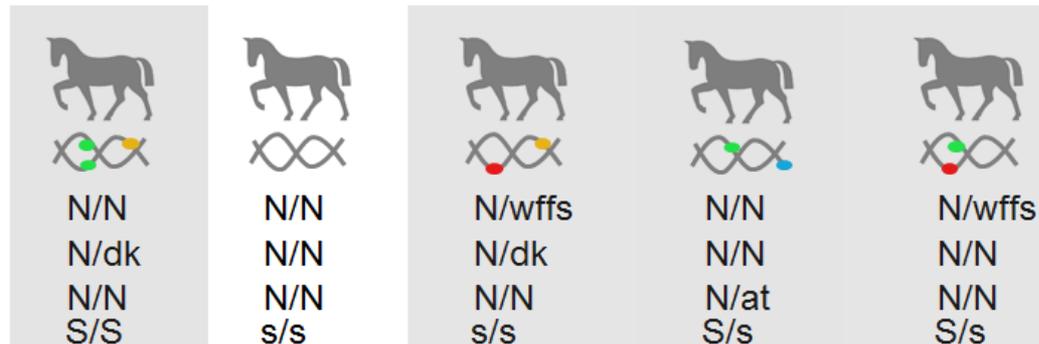
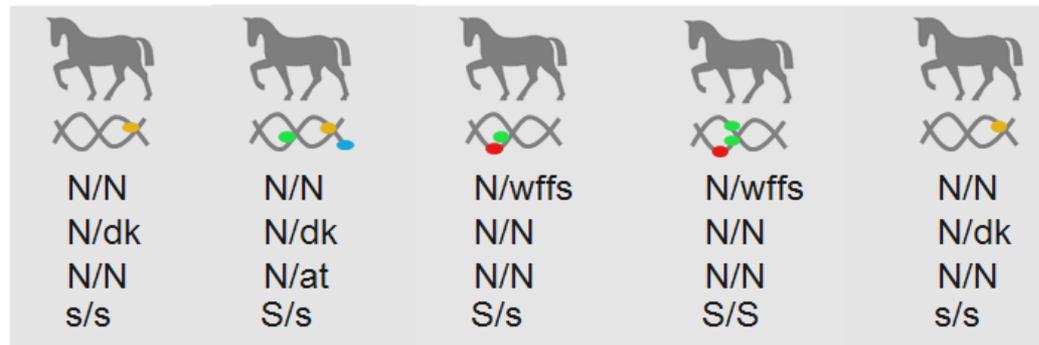
- Bestimmen eines (WFFS) Anlageträgers
- Bestimmen einer neuen Mutation, z.B. Dummkoller
- Bestimmen einer anderen neuen Mutation, z.B. Ataxie
- Bestimmen einer nützlichen Eigenschaft, z.B. Spring-Talent



Einsatz von Gentests: Auswirkungen, wenn Träger sofort aus der Zucht genommen werden.

Wenn wir alle Träger mit uns bekannten Mutationen sofort aus der Zucht nehmen, verlieren wir eventuell auch gewünschte Eigenschaften.

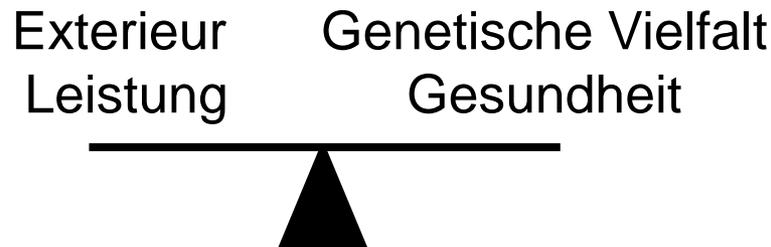
- (W)FFS
- Dummkoller
- Ataxie
- Springen



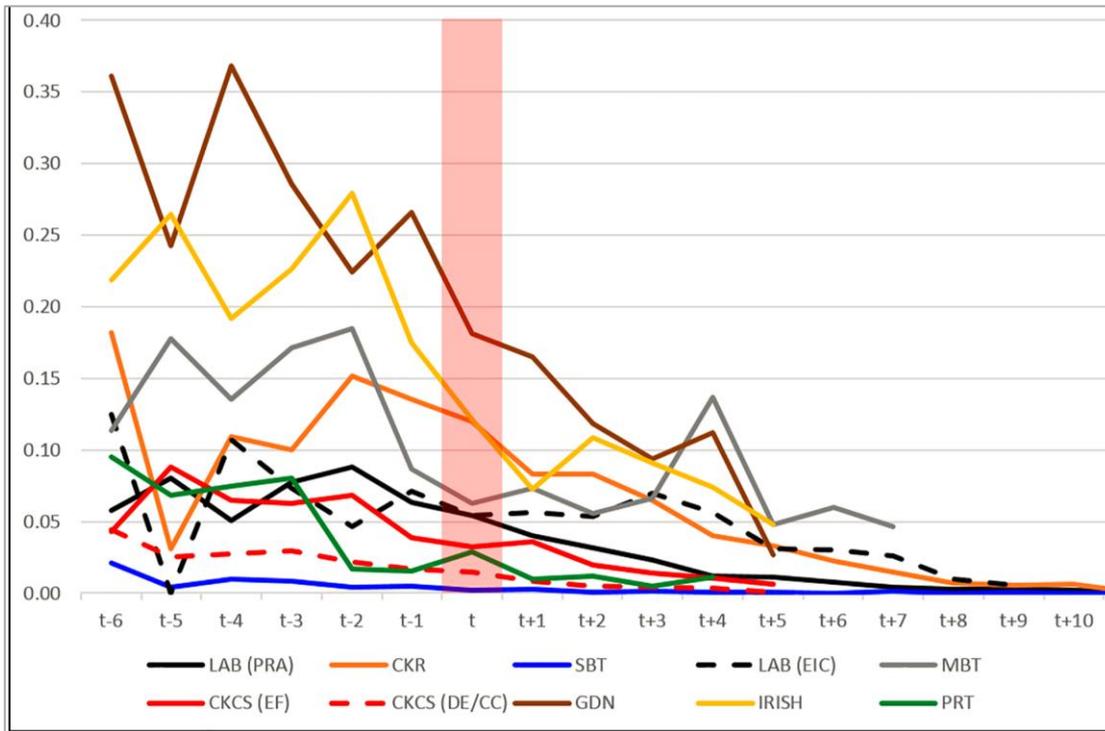
Genomische Selektion

- Verwendung genomischer Profilerstellung zur Identifizierung von Tieren mit hoher genetischer Vielfalt **UND** gewünschten genetischen Varianten für die Merkmale, welche von Interesse sind.
- International Association of Future Horse Breeding (IAFHB)

Nachhaltige Zucht



Funktioniert der genetische Test? Ja!



- Anlageträger werden in der Zucht eingesetzt
- Anlageträgerrate minimiert sich nach dem Einführen genetischer Tests, nach jeder weiteren Generation

Veränderungen in der Mutationsfrequenz von acht Erbkrankheiten mit mendelschem Erbgang bei acht Rassehundepopulationen nach Einführung eines kommerziellen DNA-Tests. (Lewis & Mellersh, 2019, PLOS One)

Empfehlungen

- **Kein grundsätzlicher Zuchtausschluss** von (W)FFS Anlageträgern
→ Das Ausschließen von 10% der Population aus der Zucht ist nicht sinnvoll, da schädlich für die genetische Diversität.
- **Untersuchung von allen Zuchtpferden** (Stuten, Hengste) und angemessene Nutzung der Untersuchungsdaten: Anpaarungsplanung (nicht Träger X Träger), Zuchtprogramm
- **Transparenz:** Unterstützung der Weiterentwicklung der Testsysteme (genomische Untersuchungen)
- **Priorisierung von Nicht-Trägern** für die Zucht, wenn sie ansonsten die gleichen Eigenschaften mitbringen.

Zusammenfassung

- Gentests sind ein wichtiger Bestandteil einer **verantwortungsvollen Zucht** und damit **Hilfsmittel** für eine gesunde und erfolgreiche Zucht.
- Besitzt ein Tier eine „negative“ Mutation, heißt dies **nicht** automatisch, dass es von der Zucht ausgeschlossen werden sollte!
- Denken Sie an alle genetischen Varianten: Sie züchten mit dem **ganzen Pferd**, nicht nur mit einer Variante.
- **Genomische Selektion** liefert vielfältige Informationen, die den Züchter bei Anpaarungsentscheidungen unterstützen kann.

Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Gerne kontaktieren Sie uns per Mail oder
Telefon

www.centerforanimalgenetics.de

info@centerforanimalgenetics.de

+49 7071 565 44 850



CAG
Center for Animal Genetics