



Prionprotein-Genotypisierung beim Schaf - Neue Wege zur Bekämpfung der Traberkrankheit

Dr. Reinhard Sting (Chemisches und Veterinäruntersuchungsamt Stuttgart)

Dr. Günter Steng (Schafherdengesundheitsdienst Stuttgart der Tierseuchenkasse Baden-Württemberg)

Inhalt

- Zusammenfassung
- Was sind Transmissible Spongiforme Enzephalopathien (TSE) beim Schaf?
- Zweck der Prionprotein-Genotypisierung beim Schaf
- Was ist die Prionprotein-Genotypisierung (Genotypisierung)?
- Welche Genotypen kommen beim Schaf abhängig von der Rasse in Baden-Württemberg vor?
- Infos zur Genotypisierung im Chemischen und Veterinäruntersuchungsamt Stuttgart



Zusammenfassung

Neue Wege der Bekämpfung der Traberkrankheit (Scrapie) der Schafe, die wie BSE zu den zu den Transmissiblen (übertragbaren) Spongiformen Enzephalopathien (TSE) zählt, zu gehen, ermöglicht die Prionprotein-Genotypisierung. EU-weit sollen ab dem Jahr 2005 Schafe auf ihre vererbare Resistenz gegen Scrapie getestet und nur noch resistente Tiere für die Zucht verwendet werden. Hierdurch sollen zukünftig Scrapie-resistente Schafherden gezüchtet werden, so dass das Töten ganzer von Scrapie betroffener Herden der Vergangenheit angehören wird.

Was sind Transmissible Spongiforme Enzephalopathien (TSE) beim Schaf?

Unter Erkrankungen des TSE-Komplexes fallen beim Schaf Scrapie und möglicherweise BSE. Scrapie ist erstmals 1732 in England und 1759 in Deutschland beschrieben worden. Fälle von Übertragungen des Scrapie-Erregers auf den Menschen sind bisher nicht bekannt geworden, so dass die EU-Kommission keine Gefahr für die menschliche Gesundheit durch Scrapie sieht. Belege dafür, dass die BSE-Form der TSE, die auch den Menschen bedroht, in Schafherden gelangt sein könnte, gibt es nicht. Allerdings kann beim derzeitigen Stand der Forschung diese Möglichkeit auch nicht völlig ausgeschlossen werden.



Scrapie wird durch eine Infektion mit Scrapie-Prionmolekülen (PrP^{Sc}) verursacht. Diese infektiösen PrP^{Sc} zwingen ihre krankmachende Struktur normalen, auf allen Nervenzellen vorkommenden Prionen (zelluläre Prionen, PrP^{C}) auf. Dies führt in der Regel nach mehreren Jahren zu einer starken Anhäufung von PrP^{Sc} -Molekülen in den Nervenzellen und schließlich zu deren Untergang (spongiforme [schwammartige] Gehirndegeneration [Enzephalopathie]) mit den Folgen zentralnervöser Ausfallerscheinungen, die sich bei Scrapie vor allem in Bewegungs- (traberartiger Gang \Rightarrow Traberkrankheit) und Empfindungsstörungen wie Juckreiz verbunden mit Kratzen (scrape engl. = kratzen) äußert. Für die Entdeckung dieser unkonventionellen Erreger (PrP^{Sc}), die weder Viren noch Bakterien zugeordnet werden können, und deren Infektionsmechanismus erhielt im Jahre 1997 der amerikanische Forscher Stanley Prusiner den Nobelpreis für Medizin.

Wurde die Traberkrankheit bisher durch Tötung ganzer Herden bekämpft, bieten moderne Untersuchungsverfahren und das EU-Tierseuchenrecht heute die Möglichkeit, zwischen empfänglichen und widerstandsfähigen Tieren zu unterscheiden und Herdenkeulungen im großen Maßstab zu vermeiden. Die Genotypisierung ist hierfür die Selektionsbasis. Das Ziel ist, die Schafpopulation in Europa mit den Genen (Erbanlagen) für TSE-Resistenz auszustatten und von den besonders empfänglich machenden Genen zu befreien.

Zweck der Prionprotein-Genotypisierung beim Schaf

Mit der Prionprotein-Genotypisierung, kurz Genotypisierung, steht zur Zeit ausschließlich beim Schaf (nicht bei Ziege und Rind) eine Untersuchungsmethode zur Verfügung, die eine Züchtung auf Resistenz gegen die Transmissiblen spongiformen Enzephalopathien (TSE) ermöglicht. Sie wird EU-weit zur Bekämpfung der Scrapie (Traberkrankheit) der Schafe genutzt und ab 2005 müssen gemäß der Entscheidung 2003/100/EG Mindestanforderungen für die Aufstellung von Programmen zur Züchtung von Schafen auf Resistenz gegen TSE erfüllt werden.

Die Genotypisierung bei Schafen wird in unserem Hause seit Anfang 2003 durchgeführt (s. auch Kapitel „Infos zur Genotypisierung im CVUA Stuttgart“).

Was ist die Prionprotein-Genotypisierung (Genotypisierung)?

Prionmoleküle setzen sich wie alle Eiweißkörper aus einzelnen, aneinander gereihten Eiweißbausteinen, sog. Aminosäuren zusammen. Die Reihenfolge dieser Aminosäuren ist als genetischer Code in Genlokalisierungen in einem Gen, dem Priongen festgelegt (eine Genlokalisierung [Genlocus] enthält die Information [genetischer Code] für den Einbau einer Aminosäure). Der genetische Code bestimmter Genlokalisierungen kann von Tier zu Tier variieren (genetische Variationen oder Polymorphismen) und bestimmt den Grad der Resistenz gegenüber Scrapie.



Derzeit werden routinemäßig Variationen an drei Genlokalisationen des Prions untersucht. Dies sind die Genlokalisationen Nr. 136, 154 und 171. Mit Hilfe der sog. Genotypisierung kann der genetische Code gelesen werden. So kann festgestellt werden, ob im Genlocus 136 entweder der Einbau der Aminosäure Alanin (A) oder Valin (V), im Genlocus 154 der Einbau der Aminosäure Arginin (R) oder Histidin (H) und im Genlocus 171 der Einbau der Aminosäure Arginin (R), Histidin (H) oder Glutamin (Q) festgelegt ist.

Dargestellt werden die Ergebnisse der Genotypisierung in Form von Abkürzungen für die jeweiligen Aminosäuren, die der genetische Code für die jeweilige Genlokalisation (136, 154 und 171) festlegt. Durch einen Schrägstrich getrennt werden die Ergebnisse der Untersuchungen beider Chromosomen zusammengefasst (jedes Tier besitzt das Prionogen in zweifacher Ausführung; ein Gen stammt vom Vater-, ein Gen vom Muttertier). Somit ergeben sich die in Tabelle 1 aufgeführten Genotypen, die gemäß ihrer Resistenz in Klassen eingeteilt werden, wobei Tiere mit dem Genotyp ARR/ARR die höchste Resistenz (Genotypklasse 1) gegenüber Scrapie aufweisen.

Tabelle 1: Prionprotein-Genotypen beim Schaf: Einteilung in Genotypklassen und deren Resistenz gegenüber Scrapie.

Genotyp	Genotyp-klasse	Grad der Scrapie-Empfänglichkeit
ARR/ARR	G 1	Am meisten resistente Schafe
ARR/AHQ ARR/ARH ARR/ARQ	G 2	Genetisch resistente Schafe, die aber sorgfältig für die weitere Züchtung selektiert werden müssen
AHQ/AHQ AHQ/ARH AHQ/ARQ ARH/ARH ARH/ARQ ARQ/ARQ	G 3	Geringe genetische Resistenz
ARR/VRQ	G 4	Empfänglich
VRQ/VRQ VRQ/ARQ VRQ/ARH VRQ/AHQ	G 5	Hoch empfänglich

Welche Genotypen kommen beim Schaf abhängig von der Rasse in Baden-Württemberg vor?

Die verschiedenen Schafrassen weisen unterschiedliche Anteile der oben genannten Genotypen auf (Quelle: Ministerium Ländlicher Raum Baden-Württemberg, 2004):

- Die regionale Hauptrasse Merinolandschaf weist ursprünglich 7% reinerbige ARR/ARR- und 35% mischerbige ARR/XXX-Tiere (XXX kann für ARQ, ARH oder AHQ stehen) auf. 58% der Tiere besitzen keinen ARR-Genotyp (weder ARR/ARR, ARR/AHQ, ARR/ARH, noch ARR/ARQ). Die Kombination VRQ (Genotypen VRQ/VRQ, VRQ/ARQ, VRQ/ARH, VRQ/AHQ) wurde bei dieser Rasse hier noch nicht gefunden.
- Bei Fleischschafrassen (Schwarzkopf, Suffolk, Ile de France, Dorper, Rhönschaf) kommt ein hoher Anteil an Tieren mit dem Genotyp ARR/ARR vor.
- Beim Texelschaf sind die Genotypen breiter gefächert. Neben ARR-Tieren findet man einen bedeutender Anteil an VRQ-Tieren (VRQ/VRQ, VRQ/ARQ oder VRQ/ARH).
- Bei den Landschafrassen sind reinerbige ARR/ARR-Vertreter noch selten. Die Milchschafrassen beispielsweise sind nur zu 1% reinerbige ARR/ARR-Tiere, 14% der Tiere sind mischerbig ARR (ARR/AHQ, ARR/ARH oder ARR/ARQ) und 85% besitzen keinen ARR-Genotyp (nicht ARR/ARR, ARR/AHQ, ARR/ARH oder ARR/ARQ).

Abbildung 1: Anteile der Genotypen bei unterschiedlichen Schafrassen in Baden-Württemberg (Quelle: Ministerium Ländlicher Raum Baden-Württemberg, 2004)

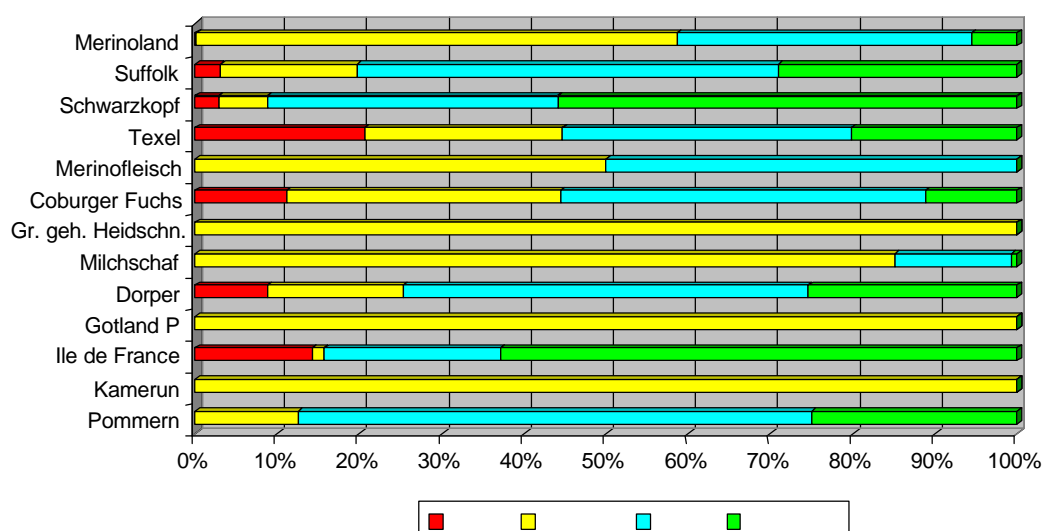




Tabelle 2: Ausgewählte Ergebnisse der Genotypisierungen von insgesamt 1642 Schafen im CVUA Stuttgart im Jahr 2003 und 2004 (bis Juni).

Genotyp	Genotyp-klasse	Merinoland	Suffolk	Milchschaaf	Texel
ARR/ARR	1	8,8 %	52,9 %	12,4 %	31,6 %
ARR/AHQ	2	3,8 %	<1 %	15,3 %	–
ARR/ARH		–	–	–	18,4 %
ARR/ARQ		34,9 %	39,9 %	42,6 %	28,9 %
AHQ/AHQ	3	<1 %	–	2,4 %	–
AHQ/ARH		<1 %	–	–	–
AHQ/ARQ		11,6 %	<1 %	12,0 %	–
ARH/ARH		–	–	–	2,6 %
ARH/ARQ		<1 %	–	–	3,9 %
ARQ/ARQ		40,6 %	5,0 %	15,3 %	3,9 %
ARR/VRQ	4	–	<1 %	–	3,9 %
VRQ/VRQ	5	–	–	–	–
VRQ/ARQ		–	–	–	3,9 %
VRQ/ARH		–	–	–	2,6 %
VRQ/AHQ		–	–	–	–

Infos zur Genotypisierung im CVUA Stuttgart

Das Chemische und Veterinäruntersuchungsamt Stuttgart hat beim internationalen Ringversuch 2003/2004 der International Society for Animal Genetics (I.S.A.G.) der University of Queensland (Australien), erfolgreich teilgenommen.

Ansprechpartner

Dr. Reinhard Sting (Labor Genotypisierung): Tel. 0711/3426-1693, Labor -1685

Dr. Steng (Schafherdengesundheitsdienst): Tel. 0711/3426-1362 oder -1363

Probenmaterial

- EDTA-Blut (ca. 2 ml)
- Gewebeproben vom Ohr oder sonstige zellhaltigen Gewebeproben (kein zellfreies Probenmaterial wie Haare, Horn etc.) jeglicher Art (mindestens 25 mg)

Blutproben oder Gewebeproben können mehrere Tage gekühlt aufbewahrt oder bis zum Versand eingefroren und anschließend gekühlt versendet werden.

Es gibt spezielle Entnahmesysteme für Gewebeproben, die eine Lagerung der Proben über mehrere Monate bei Zimmer- oder Kühltemperaturen ermöglichen.

Dauer der Untersuchung

Innerhalb von 2 Wochen nach Eintreffen der Probe im Labor



Untersuchungskapazitäten

Max. 180 Proben pro Woche

Untersuchungsmethode

Real-Time PCR