

# Vererbung und Krankheit beim Schwein: Möglichkeiten der züchterischen Nutzung

P. Vögeli<sup>1</sup>, H. U. Bertschinger<sup>1</sup>, E. Bürgi<sup>2</sup>, S. Neuenschwander<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut für Agrarwissenschaften, Gruppe Tiergenetik der ETH Zürich, <sup>2</sup>Departement für Nutztiere, Abteilung Schweinemedizin der Universität Zürich

## Zusammenfassung

Ein-Locus-Erbkrankheiten bei Nutztieren gehören zu den ersten nach Mendel vererbten Merkmalen, die bereits in früheren Genkarten dokumentiert sind. Der Gebrauch von Gen- und Kopplungskarten und der vergleichenden Genomik zwischen Spezies ist zentral für die Identifikation von ursächlichen Genen für Krankheiten. Ein DNS-Marker für Selektion auf Resistenz gegen F18+ *E. coli* beim Schwein ist seit Jahren verfügbar. Die Anwendung dieses Markers in der Zucht führt zu verminderten Verlusten als Folgen von Absetzdurchfall und/oder Ödemkrankheit. Bei hundertern von Erbkrankheiten bei Nutztieren ist die molekulare Ursache bekannt. Für die meisten Krankheiten wie beispielsweise das Porcine Reproductive and Respiratory Syndrom (PRRS) und das Postweaning Multisystemic Wasting Syndrom (PMWS) ist die Resistenz komplex und ein polygenes Merkmal. Neue Technologien wie Microarray-Chips und moderne Bioinformatik werden für die Analyse von Gesundheitsdaten verwendet. Leider verfügen wir über keine grossen DNS-Datensätze von Familien mit präzisen bestimmten Gesundheitsmerkmalen, um Beziehungen zwischen Markern und Gesundheitseigenschaften zu bestimmen. Da das Genom des Schweines grösstenteils sequenziert ist und zehntausende von Markern kostengünstig bestimmt werden können, ist die genomische Selektion für Gesundheitsmerkmale möglich.

Schlüsselwörter: Schwein, Erbkrankheit, Zucht auf Resistenz, *E. coli* F4/F18 Rezeptoren

## Inheritance and disease in the pig: possibilities of use for breeding

Single-locus disorders in domesticated animals were among the first Mendelian traits to be documented, and to be included in early linkage maps. The use of linkage maps and comparative genomics has been essential to the identification of the causative genes for disorders. A DNA marker for selection of resistance to F18+ *E. coli* in the pig is available since several years. The use of this marker decreases mortality due to post-weaning diarrhoea and/or oedema disease. For more than 100 disorders the molecular lesion has been identified and hence for which a DNA test is available. However, for most diseases such as Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome (PRRS) and Porcine Circovirus Associated Diseases (PCVAD), resistance is a complex and polygenic trait. Novel technologies such as gene microarrays and advanced bioinformatics are being used to analyse health data. Lagging behind, however, is availability of large DNA data sets from pedigreed populations with accurately measured health phenotypes that are needed to identify associations between markers and health traits. As the pig genome is sequenced to a great extent and ten thousands of markers can be analysed at a reasonable price, genomic selection for health traits is possible.

Keywords: pig, inherited disease, selection for resistance, *E. coli* F4/F18 receptors

## Einleitung

Verbesserte Robustheit durch erhöhte Resistenz/Toleranz gegen Krankheitserreger ist ein wichtiges Zuchtziel beim Nutztier. In den letzten 30 Jahren war die Selektion auf Wachstum, Fleischigkeit, Fleischqualität und Fruchtbarkeit gepaart mit strengen sanitarischen Vorschriften, Impfungen und Einsatz von antimikrobiellen Stoffen sehr erfolgreich und führte zu enormer Leistungssteigerung. Genetische Verbesserung beruhte auf der Anwendung

des infinitesimalen Modells. Dabei wird der Genotyp als «Black Box» betrachtet, der aus vielen Genen mit kleinem Effekt auf das Merkmal besteht. Dieses Modell wurde in der Tierzucht in den letzten 50 Jahren bei vielen Nutztieren angewendet. Veränderungen beim Schwein in zahlreichen Leistungsmerkmalen sind das Resultat dieser Anstrengungen (Tab. 1). Besonders hoch erbliche Merkmale wie Fleischanteil und Futterverwertung, aber auch Fruchtbarkeit wurden auf diese Weise verbessert. Heute wissen wir aber, dass es eine begrenzte Anzahl Gene (etwa 20'000

## 270 Übersichtsarbeiten/Reviews

Tabelle 1: Verbesserung der Leistungsmerkmale beim Schwein von 1960 bis in die Gegenwart (Van der Steen et al., 2005 modifiziert).

| Merkmal                                      | Leistung <sup>1</sup> |           | Veränderung |
|--|-----------------------|-----------|-------------|
|  | 1960                  | Gegenwart |             |
| Abgesetzte Ferkel/Sau und Jahr, Anzahl       | 14                    | 21        | Plus 50 %   |
| Anteil wertvolle Fleischstücke, %            | 40                    | 55        | Plus 38 %   |
| Futtermittelverwertung, kg Futter/kg Zuwachs | 3.0                   | 2.2       | Minus 27 %  |
| Fleisch, kg/t Futter                         | 85                    | 170       | Plus 100 %  |

<sup>1</sup> Die Zahlen schwanken stark zwischen Regionen und zwischen Produktionssystemen. Die Tabelle zeigt vor allem Veränderungen und nicht genaue Leistungswerte.

bis 25'000 beim Schwein) gibt, die aber immer noch sehr gross ist und die Anwendung des infinitesimalen Modells für die meisten Leistungseigenschaften rechtfertigt.

Wir wissen jedoch, dass Sequenzunterschiede in einzelnen Hauptgenen grosse Effekte auf Merkmale haben können. Das Halothangen beim Schwein ist ein gutes Beispiel eines solchen Hauptgens. Identifizierte Genvarianten (Allele) werden daher in Zuchtprogrammen immer häufiger genutzt (Tab. 2). Der Genotyp von jedem dieser Loci liefert Informationen, die in Zuchtmodelle integriert werden können, um den Zuchtfortschritt zu steigern und die direkt zugrundeliegenden biologischen Effekte auszunutzen.

Tiere, die auf hohe Produktionsleistung gezüchtet sind, könnten für Krankheitserreger anfälliger sein. Ein Leistungsabfall nach einer Infektion wäre dann die Folge. Verschlechterung des Gesundheitszustands könnte auch durch Umwelteinflüsse bestimmt sein. Zu den bislang angewandten Massnahmen zur Krankheitsprophylaxe zählen neben verbesserten Haltungs- und Hygienebedingungen vor allem seuchenhygienische Massnahmen sowie Immun- und Chemoprophylaxe. Hingegen wird die vererbte Krankheitsresistenz nur marginal genutzt.

In dieser Übersicht werden Erbkrankheiten und Infektionskrankheiten beim Schwein behandelt. Bei Erbkrankheiten ist eine bestimmte Genvariante die eigentliche Krankheitsursache und prägt die Pathogenese. Demgegenüber sind bei Infektionskrankheiten Genvarianten als Faktoren von Bedeutung, welche die Entwicklung einer Krankheit mitbeeinflussen.

## Erbkrankheiten

### Ein-Locus-Krankheiten

Eine bedeutungsvolle Krankheit beim Schwein ist das Maligne Hyperthermiesyndrom (MHS). Dieses war Ausgangspunkt für die Entwicklung von Kopplungskarten bei Nutztieren. Die Krankheit war der Grund für weltweit hohe wirtschaftliche Verluste in der Schweineproduktion. MHS-Schweine weisen helles, weiches und wässriges (PSE) Fleisch auf und zeigen das porcine Stresssyndrom (PSS). In den 1980er Jahren wurde der *MHS-Locus* in einer Kopplungsgruppe auf Chromosom 6 (SSC6) kartiert (Vögeli, 1989). Da Allele mittels po-

Tabelle 2: Loci und deren Einfluss auf Merkmale beim Schwein (Rothschild, 2004 modifiziert).

| Locus                    | Merkmale                      | Anwendung in der Zucht (weltweit) |
|--------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| <i>HAL</i>               | Fleischqualität/Stress        | ja                                |
| <i>KIT</i>               | weisse Farbe                  | ja (beschränkt)                   |
| <i>MC1R</i>              | rot/schwarze Farbe            | ja                                |
| <i>MC4R</i>              | Wachstum/Fettansatz           | ja (beschränkt)                   |
| <i>RN, PRKAG3</i>        | Fleischqualität               | ja (beim Hampshire)               |
| <i>AFABP, HFABP</i>      | intramuskuläres Fett          | unbekannt                         |
| <i>CAST</i>              | Zartheit                      | ja (beschränkt)                   |
| <i>IGF2</i>              | Schlachtkörperzusammensetzung | ja (beschränkt)                   |
| <i>ESR, PRLR, RBP4</i>   | Wurfgrösse                    | ja (beschränkt)                   |
| <i>FSHB</i>              | Reproduktion                  | unbekannt                         |
| <i>NRAMP, MHC (SLA)</i>  | Krankheitsanfälligkeit        | unbekannt                         |
| <i>FUT1, MUC4, MUC13</i> | Krankheitsanfälligkeit        | ja                                |
| geheimgehaltene Tests    | mehrere Merkmale              | ja                                |

lymorphen Blutgruppen- und Proteinsystemen (letztere wurden durch Proteinelektrophorese bestimmt) entdeckt werden konnten, war es möglich, gegen das sogenannte Halothanallel («*hal*») zu selektionieren aufgrund der Bestimmung von Haplotypen in dieser Region auf SSC6. Eine Voraussetzung war die Bestimmung der Halothanempfindlichkeit (HS) mittels Narkosegas Halothan an ausgewählten Familien. Die Anwendung von gekoppelten Markern war der erste Schritt zur Entdeckung der relevanten kodierenden Sequenz und der molekularen Läsion. Dieses schöne Beispiel zeigt die Stärke der vergleichenden Genkartierung, die ein wichtiges Hilfsmittel beim Aufdecken von nach Mendel vererbten Krankheiten darstellt. Die wichtigste Entdeckung machten Humangenetiker, die ursprünglich als Pflanzengenetiker ausgebildet waren. Diese untersuchten ein Peptid mit unbekannter Funktion. Sie nannten es «Ryanodin-Rezeptor 1 (RYR1)» aufgrund seiner Fähigkeit das Pflanzenalkaloid Ryanodin zu binden. Spätere Untersuchungen zeigten, dass dieses Molekül mit dem Kalzium-Abgabe-Kanal im sarkoplasmatischen Retikulum der Skelettmuskeln identisch ist und den Kalzium-Ionenfluss in und aus den Muskelzellen kontrolliert. Ausserdem ist das Protein an der Muskelkontraktion beteiligt. MacLennan et al. (1990) realisierten, dass das *RYR1*-Gen ein Kandidatengen für den *HS*-Locus ist. *RYR1* ist eng gekoppelt mit *HS* beim Menschen (MacLennan et al., 1990) und auch beim Schwein (Vögeli et al., 1994). Die Sequenzierung von *RYR1* zeigte, dass der Mutation für *HS* eine C→T Substitution zugrunde liegt, bei der Arginin durch Cystein im Kalzium-Abgabe-Kanal ersetzt ist. Cystein lässt einen grösseren Fluss von Kalziumionen zu. Dieser ist die Ursache von PSS und PSE mit weltweit grossen ökonomischen Verlusten.

Beispiele von monogen vererbten Krankheiten beim Schwein sind nachfolgend anhand eigener Untersuchungen kurz beschrieben. Dabei geht es um die Entdeckung von Genmutationen und Genmarkern, die in enger Beziehung zu den Krankheiten stehen. Die Vererbung von Krankheiten und deren Mechanismen leiten wir aus speziell durchgeführten informativen Paarungen ab.

Ein von uns bearbeitetes Krankheitsmodell ist die «Arthrogrypose Multiplex Congenita (AMC)» (Haubitz et al., 2012). Symptome von AMC sind missgebildete und gebeugte Gliedmassen bei der Geburt. Betroffene Ferkel haben zusätzlich einen gekrümmten Rücken und einen verkürzten Unterkiefer. Die Ferkel sterben während oder kurz nach der Geburt. Ein Ausbruch von AMC beim Edelschwein konnte auf einen in der künstlichen Besamung (KB) eingesetzten Eber zurückgeführt werden. AMC wird rezessiv vererbt. AMC konnte zwischen den Mikrosatelliten *SW152* und *SW904* auf Schweinechromosom 5 (SSC5) kartiert werden (Genini et al., 2004). In dieser Region fanden wir die beiden Marker *bE77C1SP6* und *AMC-SNP-1*, die zur Erkennung von AMC-Trägertieren verwendet werden können. Kürzlich entdeckten wir innerhalb dieser beiden Marker bei ei-

nem gesunden und einem kranken Ferkel je eine Rekombination, die uns erlaubte, den *AMC*-Locus einer 2.32 Mbp Region zwischen den beiden SNP-Markern *ALGA0032767* und *DRGA0006010* zuzuweisen. Innerhalb dieser Region liegen die beiden SNP-Marker *ALGA0032777* und *AMC-SNP-2*, die in einem gänzlichen Kopplungsungleichgewicht zu *AMC* in der experimentellen Herde waren. Als neuer Standardtest zur Erkennung von *AMC*-Trägern verwenden wir daher den kürzlich entdeckten *AMC-SNP-2* Marker (Haubitz et al., 2012).

Ein zweites Krankheitsmodell ist die «Congenitale Progressive Ataxie (CPA) und Spastische Parese». Sie wurde 1996 erstmals in der Schweiz beim Edelschwein beobachtet (Kratzsch et al., 1999). Betroffene Ferkel leiden unter spastischem Gang, Inkoordination und Ataxie der Hintergliedmassen. Diese Symptome verschlimmern sich innert weniger Tage nach der Geburt und führen zum Tod. Klinische und neurophysiologische sowie biochemische und pharmakologische Untersuchungen weisen keine signifikanten Veränderungen nach. CPA wird autosomal rezessiv vererbt. Eine Genomanalyse ergab, dass in unserer Experimentalherde das Allel 189 (189 = Basenpaargrösse) des Mikrosatelliten *SW902* auf Chromosom 3 (SSC3) zu 100 % mit dem rezessiv vererbten Allel, welches mit der Krankheit assoziiert ist, segregiert. Die anderen Allele, *SW902*<sup>197</sup>, *SW902*<sup>204</sup> und *SW902*<sup>214</sup> segregieren zu 100 % mit dem normalen Allel (Kratzsch, 2002). Der Marker *SW902* wird zur Erkennung von heterozygoten CPA-Trägerschweinen in Praxisbetrieben verwendet.

Eine weitere von uns bearbeitete Erbkrankheit ist die Vitamin C-Defizienz beim Schwein. Die meisten Säugetiere ausser Mensch, Menschenaffen und Meerschwein können Ascorbinsäure (Vitamin C) in der Leber synthetisieren. Für diese Tiere ist die Ascorbinsäure kein Vitamin im engeren Sinne. Jensen et al. (1983) entdeckten eine Schweinefamilie in Dänemark, die kein Vitamin C synthetisieren konnte. Die betroffenen Schweine entwickelten deformierte Gliedmassen, Osteoporose und Hämorrhagien in verschiedenen Geweben. Menschen weisen verschiedene Mutationen im L-Gulonolacton-Oxidase (*GULO*)-Gen auf (Nishikimi et al., 1994), das den letzten Schritt der Vitamin C-Synthese katalysiert. Beim Schwein konnte *GULO* zwischen den Mikrosatelliten *SW857* und *S0059* auf Chromosom 14 eingegrenzt werden (Hasan et al., 1999). Sequenzuntersuchungen der *GULO*-cDNS und genomischer DNS zeigten, dass bei betroffenen Schweinen Exon 8 und Teile der angrenzenden Introns fehlen. Dies führt zu einer Verschiebung des Leserasters nach 236 Aminosäuren (AS) und zu einem vorzeitigen Translationsstopp nach 356 AS. Hasan et al. (2004) entwickelten einen PCR-Test zur sicheren Identifikation von defizienten Schweinen und Trägern. Untersuchungen bei schweizerischen und dänischen KB-Ebern ergaben, dass dieses Defektallel, wenn überhaupt, nur in einer sehr niedrigen Frequenz vorhanden ist.

## 272 Übersichtsarbeiten/Reviews

### Online-Liste von nach mendelschen Regeln vererbten Krankheiten bei Nicht-Labortieren

Die Datenbank «Online Mendelian Inheritance in Animals (OMIA)» ist seit 1995 über den «Australian National Genomic Information Service» frei verfügbar (<http://omia.angis.org.au/>). Diese Datenbank ist ein beachtenswertes Zeugnis der Stärke der molekulargenetischen Möglichkeiten. Darin sind über 200 Krankheiten/Merkmale auf der Stufe DNS-Sequenz beschrieben. Für diese Krankheiten ist ein DNS-Test verfügbar. Interessant ist auch, dass in mehreren Fällen Mutationen in der gleichen kodierenden Sequenz in mehr als einer Spezies identifiziert werden konnten.

### Vererbung in mehreren Loci

Viele Erbkrankheiten, die in Familien gehäuft vorkommen, vererben sich nicht nach dem Ein-Locus-Modell nach Mendel. Beispiele solcher Krankheiten sind Beinschwächen und Fundamentsmängel beim Schwein (Fukawa und Kusuhara, 2001). Aber auch extreme Abweichungen von Exterieurmerkmalen gehören in diese Kategorie von Krankheiten. Erfasst werden diese Merkmale durch subjektive Beurteilung. Ein Phänotyp kann als betroffen oder normal (die einfachste binäre Klassifikation) oder in ein Klassifikationsschema mit mehreren Stufen eingeteilt werden. So erhobene Phänotypen sind durch mehrere Loci kontrolliert. Mit standardisierten quantitativ-genetischen Programmen können dann Zuchtwerte für die Merkmale berechnet werden, gestützt auf die Datenerfassung am Tier und/oder seinen Verwandten. Genetiker haben die Aufgabe, den Züchtern die Potenz von Zuchtwerten für Gesundheitsmerkmale aufzuzeigen, um das Vorkommen dieser polygen vererbten Krankheiten zu reduzieren.

### Infektionskrankheiten

Viele Untersuchungen beschreiben genetische Variationen der Reaktion des Wirtes auf Erreger bei Nutztieren. In einem Übersichtsartikel haben Bishop et al. (2002) den Wissenstand zusammenfasst. Eine gute Übersicht beim Schwein ist auch bei Reiner (2009) zu finden. Zusammenfassend kann gefolgert werden: additiv-genetische Variation der Krankheitsresistenz ist omnipräsent sowohl innerhalb von wie auch zwischen Populationen. Die logische Folge ist einfach und wichtig – Selektion auf Resistenz gegen Krankheit kann erfolgreich sein.

### Übertragungswege der Infektion

Infektionskrankheiten können auf verschiedenen Wegen übertragen werden. Es gibt Wege vom Reservoir zum Wirt, vom Wirt zum Wirt und vom Wirt zum Reservoir. Nicht für jede Krankheit ist jeder Weg gleich

wichtig. Für die genetische Bearbeitung von Krankheit ist dieser Aspekt bedeutungsvoll. Wenn beispielsweise Selektion in der Wirtspopulation nicht nur Infektionen in der Wirtspopulation reduziert, sondern auch den Fluss zum Reservoir eindämmt, dann wird das Reservoir weniger wichtig als Quelle der Infektion. Selektion kann also auch einen Einfluss auf Populationen haben, die demselben Reservoir ausgesetzt, jedoch nicht selektiert sind.

### Evolution des Erregers

Unser Verstand sagt uns, dass je grösser der Erfolg der künstlichen Selektion auf Krankheitsresistenz ist, desto grösser ist der Druck auf den Erreger, die Resistenz zu überwinden. Bishop et al. (2002) folgerten deshalb, dass je mehr Gene und Mechanismen an der Resistenz beteiligt sind, desto schwieriger ist es für den Erreger sich genetisch so zu verändern, dass die Resistenz umgangen werden kann. Resistenz, die sich im Laufe der Evolution einer Rasse natürlich entwickelte, ist für einen Erreger schwieriger zu überwinden als Resistenz, die durch künstliche Selektion innerhalb weniger Generationen erreicht wurde. Dieses Argument wirft die Frage auf, ob die Einbringung von Resistenzgenvarianten von natürlich resistenten Rassen (Introgression) in kommerzielle Populationen einer künstlichen Selektion vorzuziehen wäre. Springbett et al. (2003) führten Simulationsstudien durch, die den Beitrag der genetischen Diversität auf die Ausbreitung von Infektionskrankheiten zeigten. Sie folgerten, dass je geringer die genetische Diversität in der Wirtspopulation ist, desto grösser ist das Risiko eines extremen Ausbruchs. Dies ist eine Warnung an Zuchtorganisationen, nicht auf Homozygotie in allen Loci zu züchten, welche die Resistenz kontrollieren.

### DNS-Marker für Krankheitsresistenz

Eine Haupthürde bei der Bestimmung von Markern für die Selektion auf Resistenz gegen Krankheiten ist die Notwendigkeit der absichtlichen Erregerexposition des Wirtes. Dies ist oft weder praktikabel noch aus Tierschutzgründen hinnehmbar. Die Suche nach DNS-Markern, die mit Resistenz zusammenhängen, verläuft meistens auf zwei überlappenden Ebenen: Durchführung von Genomanalysen und Testen von Kandidatengenen. Genomanalysen für Resistenz gegen Krankheit verlangen keine Kenntnis der involvierten Gene. Eine Population mit Variation der Resistenz und ein Satz von DNS-Markern, die alle Chromosomenregionen abdecken, genügen. Eine für diesen Zweck geeignete Population ist eine segregierende F<sub>2</sub>-Generation, die aus einer Kreuzung zwischen Populationen oder Rassen mit möglichst unterschiedlichem Resistenzniveau hervorgegangen ist (Rupp und Boichard, 2003; Reiner, 2009). Genomanalysen werden in Populationen durchgeführt, von denen detaillierte Krankheitsresistenz-Daten vorliegen. Das

Resultat der Genomanalyse ist die Identifikation von Regionen auf Chromosomen – sogenannten Quantitative Trait Loci (QTL) –, die zur Variation der Resistenz beitragen. Kandidatengene sind Gene mit bekannter Funktion. Sie könnten für die Krankheitsabwehr bedeutungsvoll sein. Beispiele von solchen Genprodukten sind Immunglobuline, Cytokine, Histoglobuline und Erregerrezeptoren. Auch Gene, die bei Labortieren zur Resistenz in Beziehung stehen, gehören dazu. Bei der Maus wurde aufgrund von Kreuzungen zwischen resistenten und empfänglichen Inzuchtlinien das Resistenzgen mit dem Namen *Nramp1* (natural resistance-associated macrophage protein1) identifiziert. Dieses Gen ist bei der Maus zu einem hohen Grad für die Resistenz gegen *Salmonella* (*S.*) *typhimurium* Infektion und andere intrazelluläre Bakterien verantwortlich (Skamene et al., 1982).

Der «Major Histocompatibility Complex (MHC)» gehört zu einer weiteren Gruppe von Kandidatengen. Der MHC ist aus eng gekoppelten Genen zusammengesetzt. MHC-Klasse-I und -II Proteinkomplexe spielen bei der Immunabwehr eine zentrale Rolle, indem sie körperfremde Antigene an der Zelloberfläche präsentieren, die von den T-Lymphozyten erkannt und dadurch die infizierten Zellen bekämpft werden können. Würden enge Beziehungen zwischen MHC-Allelen und Resistenz/Empfänglichkeit gegen Krankheiten bei Nutztieren bestehen, könnten solche Assoziationen für Marker-gestützte Selektion für Resistenz verwendet werden. Beim Huhn bestehen zwischen MHC-Allelen (vor allem das Allel *B21*) und Resistenz gegen das Marek-Krankheits-Virus enge und wiederholbare Beziehungen (Kaufman, 2000).

Hinweise auf mögliche genetische Unterschiede in der Empfänglichkeit/Resistenz gegenüber dem PRRS-Virus (PRRSV) beim Schwein sind aus verschiedenen Studien *in vitro* und *in vivo* bekannt. Über Resistenzunterschiede nach PRRSV-Infektionen berichteten Halbur et al. (1998). Duroc- und Piétrainschweine zeigten im Vergleich zum Edelschwein nach Infektion *in vitro* einen signifikant höheren Anteil PRRSV-infizierter Makrophagen (Vincent et al., 2006). Aus diesen Ergebnissen lässt sich jedoch kein klarer Zusammenhang zu klinischem Bild oder Virus-Persistenz ableiten.

Seit einigen Jahren beobachtet man weltweit und auch in der Schweiz Schweine mit dem Postweaning Multisystemic Wasting Syndrom (PMWS; jetzt auch als Porcine Circovirus Assoziierte Krankheiten (PCVAD) bezeichnet) (Opriessnig et al., 2007). Wenig ist über die genetische Resistenz des Wirts gegenüber PMWS bekannt. Genetische Variation zwischen Schweinen bezüglich Immunantwort gegenüber PRRSV (Boddicker et al. 2013) und Porcinem Circovirus Typ 2 (PCV2) (Opriessnig et al., 2006) existiert. An der Immunantwort sind aber viele Gene beteiligt. Gene, die in ein Selektionsprogramm einbezogen werden könnten, sind jedoch noch nicht bekannt.

## Krankheitsresistenz gegen pathogene *Escherichia* (*E.*) *coli* beim Schwein: Eigene Untersuchungen

Darminfektionen durch *E. coli* mit Fimbrien F18 (Meijerink et al., 1997; 2000) und F4 (Python et al., 2002; Joller et al., 2009; Rampoldi et al., 2011) sind Beispiele für die Aufklärung von zugrunde liegenden molekularen Pathogenesemechanismen bis hin zur Entwicklung praxisreifer Genmarker.

### *E. coli* Diarrhö beim Schwein

Die Fähigkeit von enterotoxigenen *E. coli* (ETEC) Bakterien an Bürstensäumen von Enterozyten zu haften, ist grundlegend für den Aufbau einer Infektion. Die Haftung von Bakterien an der Mukosa des Dünndarms wird durch Fimbrien bewerkstelligt. Beim Schwein dominieren Stämme mit Fimbrien F5 (K99), F6 (987P) und F17 (Fy) während der neonatalen Periode, während Stämme mit Fimbrien F18ab (F107) und F18ac (2134P) vor allem während der Absetzperiode vorkommen (Nagy und Fekete, 2005). Stämme mit Fimbrien F4 (K88) findet man in beiden Perioden.

### *E. coli* F18-Infektion

Untersuchungen von Bertschinger et al. (1993) zeigten, dass Empfänglichkeit für Besiedlung durch *E. coli* mit Fimbrien F18ab dominant vererbt wird. Weitere Studien ergaben, dass der Locus für den F18ab/ac Rezeptor (*F18bcR*) auf Chromosom 6 (SSC6) beim Schwein dicht neben dem Halothanlocus (*RYR1*) (Vögeli et al., 1996) liegt. *F18bcR* ist mit dem Locus für alpha-(1)-Fucosyltransferase (*FUT1*) identisch (Meijerink et al., 1997). Dieses Enzym katalysiert die Produktion von antigenen Blutgruppen-Strukturen (Meijerink et al., 2000). Ein SNP in *FUT1*, Guanin (G) anstelle von Adenin (A) auf Nucleotid 307, segregiert zu 100% mit *E. coli* Adhäsion statt Nicht-Adhäsion. Das rezessive *FUT<sup>A</sup>*-Allel überträgt also Resistenz. Der Allelnachweis erfolgt mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR). Die Zuchtorganisation SUISAG (www.suisag.ch), die für die Herdebuchführung und die künstliche Besamung (KB) beim Schwein in der Schweiz verantwortlich ist, lässt jährlich 1200–1500 Edelschweine auf *E. coli* F18-Resistenz testen. Empfängliche homozygote *G/G*- und heterozygote *A/G*-Tiere werden nicht mehr für Elit Paarungen verwendet. Weniger als 10% der KB-Eber sind *G/G*. Von 2005 bis 2009 hat die Frequenz des für Resistenz kodierenden *A*-Allels bei den Edelschweinebern der KB von 54% auf 86% zugenommen (Luther et al., 2009). Die SUISAG züchtet weiterhin gegen das *G*-Allel bei den KB-Ebern des Edelschweines, um die Anzahl resistenter Ferkel in Herdebuch- und Mastbetrieben zu erhöhen. Die Resistenz gegenüber *E. coli* F18 wird auch von der weltweit tätigen Zuchtorganisation «Pig Improvement Company» in die Selektionsentscheidung der Ba-

## 274 Übersichtsarbeiten/Reviews

siszucht einbezogen zur Verhinderung von Ödemkrankheit und Absetzdurchfall.

### ***E. coli* F4-Infektion**

Ein grosser Teil von neonataler und von Absetz-Diarrhö wird durch Infektionen mit *E. coli* Stämmen verursacht, die F4-Fimbrien besitzen. Drei antigene F4-Varianten sind bekannt: F4ab, F4ac und F4ad (Guinée und Jansen, 1979). F4ac ist die am häufigsten vorkommende und klinisch wichtigste Fimbrien-Variante bei ETEC. Die Anzahl Loci, die für die Rezeptoren F4ab (F4abR) und F4ac (F4acR) kodieren, ist umstritten. Python et al. (2005) schlagen ein Ein-Locus-Modell vor, während die Ergebnisse von Edfors-Lilja et al. (1995) eher auf zwei eng gekoppelte Loci hindeuten. Der Locus für *F4acR* liegt auf Chromosom 13 (SSC13) und liegt zwischen den Mikrosatelliten *SW283* und *SW0075* (Joller et al., 2009). Signifikantes Kopplungsungleichgewicht besteht zwischen *F4acR* und SNPs bei den Genen *Mucin 4 (MUC4)* (Jørgensen et al., 2004; Joller et al., 2006) und *MUC13* (Zhang et al., 2008). In 12 Genen der Kandidatengenregion wurden 177 SNPs entdeckt, jedoch konnte die ursächliche Mutation für *F4acR* noch nicht identifiziert werden. Ein DNS-Markertest basierend auf einem SNP in *MUC4* (Jørgensen et al., 2004) wird in Dänemark seit 2004 zur Verbesserung der Resistenz gegen Durchfall, verursacht durch F4 *E. coli*, in der Zucht eingesetzt, obwohl dessen Treffsicherheit in gewissen Populationen nicht genügt. Die *MUC4*-Genotypen für Resistenz bei Ebern des Edelschweins und des Duroc-Schweins erreichen beinahe 100 % ausgehend von ursprünglich 20 % beziehungsweise 90 % (Edfors und Torremorell, 2010). Rampoldi et al. (2011) konnten jedoch zeigen, dass das *MUC4*-Gen mit dem F4ab/ac-Rezeptorgen nicht identisch ist. Kürzlich fanden wir SNP-Marker, die enger mit dem F4ab/ac-Rezeptorgen gekoppelt sind als die Marker im *MUC4*-Gen (Neuenschwander et al., 2013). Die neu entdeckten Marker verbessern die korrekte Identifizierung von resistenten Schweinen markant.

Das neugeborene Ferkel ist abhängig von Muttereigenschaften wie Antikörper- und Immunzellenproduktion. Antikörper und Immunzellen kommen im Kolostrum und der Milch vor. Das grösste Risiko für Diarrhö besteht bei empfänglichen Ferkeln, deren Mutter den Rezeptor nicht besitzt. Sauen ohne Rezeptor produzieren nur geringe Mengen Antikörper gegen F4 nach natürlicher Exposition oder Vakzinierung (Sellwood, 1979). Signifikant höhere Immunglobulin G (IgG)-Antwort konnte bei F4acR+-Schweinen drei Wochen nach intramuskulärer Immunisierung festgestellt werden (Edfors-Lilja et al., 1995). Die parenterale Immunisierung wirkte bei rezeptorpositiven, spontan infizierten Schweinen als Auffrischung.

Die Vererbung des F4ad-Rezeptors (*F4adR*) ist unklar. Neben einer starken Adhäsion von F4ad-Colibakterien (Phänotyp: E1) beobachtet man auch eine schwache

Adhäsion dieses Colityps (Phänotyp: E2) (Python et al., 2005). Ebenfalls gibt es Schweine mit Dünndarmzellen, die keine Adhäsion zeigen und somit resistent (R) sind. Die Vererbung der *E. coli* F4ad-Rezeptoren lässt sich mit einem Drei-Locus Modell gut erklären, wobei die starke Adhäsion (E1) von den beiden Genen A (Genotypen: A/A, A/a und a/a) und B (Genotypen: B/B, B/b und b/b) kontrolliert wird. Für die Bildung des E1-Rezeptors müssen die beiden Gene A und B zumindest heterozygot in der dominanten Form (A/ und B/) vorhanden sein. Das Gen W (Genotypen: W/W, W/w und w/w) kontrolliert die schwache Adhäsion (E2) und wird dominant vererbt. Der Rezeptor für E2 ist nur erkennbar, wenn E1 nicht exprimiert wird (Rampoldi et al., Manuskript in Vorbereitung).

### **Schlussfolgerung**

Selektion von Schweinen auf Resistenz gegen gewisse Erreger kann erfolgreich sein. Es steht jedoch fest, dass nicht ein einziges Gen oder eine Genvariante Resistenz gegen eine Vielzahl von Erregern kontrollieren. Selektion für generelle Krankheitsresistenz ist komplex, da verschiedene Massnahmen die Krankheitsabwehr mittels vieler Gene an verschiedenen Orten im Genom regulieren. Krankheitsresistenz ist beeinflusst durch ausgewogene Selektion, die sicherstellt, dass eine zweckmässige Immunantwort gegen jede Art von Erregern ausgelöst werden kann. Zusätzliche Forschung ist nötig, um Mechanismen der Immunantwort mit mittlerer bis hoher Heritabilität zu eruieren. Diese Mechanismen müssen hoch korreliert sein mit der Eigenschaft des Tieres, einer Infektion durch verschiedene Erreger zu widerstehen. An der ETH Zürich führte die Genkartierung beim Schwein zu Markern, die mit Krankheitsresistenz gegen *E. coli* F4 und F18 eng gekoppelt sind. Züchter in der Schweiz und auch anderswo haben begonnen, mittels Marker-gestützter Selektion die Frequenz der Resistenzallele zu erhöhen und damit das Auftreten der Krankheit in ihren Herden zu reduzieren und den Einsatz von Antibiotika zu senken, was auch das Tierwohl begünstigt. Wenn genetische Marker für Resistenz identifiziert sind, ist es wichtig, diese in kommerziellen Zuchtprogrammen auszutesten. Insbesondere ist zu überprüfen, ob die Marker-Selektion wichtige Leistungseigenschaften negativ beeinflusst. Überdies sind Interaktionen zwischen Umwelt und Genetik keine Seltenheit. Falls signifikante Genotyp-Umweltinteraktionen bestehen, könnten Schweine mit verbesserter Krankheitsresistenz in einer andern Umwelt empfänglicher gegenüber Krankheiten sein. Krankheiten wird es immer geben. Wenn Krankheitsresistenz verbessert wird, müssen wir bedenken, dass sich andere oder modifizierte Erreger entwickeln können. Mit einer vielfältigen Abwehrstrategie wie Managementpraktiken, Bestandesbetreuung, gezieltem Einsatz von antimikrobiellen Wirkstoffen und Genetik sollten Krankheiten unter Kontrolle gehalten werden können.

## Dank

Wir danken der SUISAG Sempach (Dr. A. Hofer und Dr. H. Luther), dem Departement für Nutztiere, Abteilung

Schweinemedizin, Vetsuisse-Fakultät Zürich (Dr. X. Sidler), der ETH Zürich und dem Schweizerischen Nationalfonds, Bern, für die langjährige Unterstützung unserer Forschungsarbeiten.

### Hérédité et pathologies du porc: possibles usages pour l'élevage

Les maladies monogéniques des animaux domestiques furent parmi les premières pathologiques génétiques mendéliennes documentées et répertoriées dans les premiers arbres génétiques. L'utilisation des arbres génétiques et de la comparaison génomique eut un rôle essentielle pour démontrer l'origine génétique de ces pathologies. Un marqueur ADN permettant la sélection de porcs résistant au *E. coli* F18+ est disponible depuis plusieurs années. L'utilisation de ce marqueur décroît la mortalité causée par la diarrhée post sevrage et/ou l'œdème. Pour plus de 100 pathologies, une anomalie génétique a été identifiée et un test ADN est disponible. Par contre, pour de nombreuses pathologies comme le syndrome respiratoire et de reproduction porcine (SRRP) et les maladies associées au circovirus porcine (MACVP), la résistance est un caractère complexe et polygénique. De nouvelles technologies comme les puces à ADN et la bio-informatique de pointe sont actuellement utilisées pour analyser ces données concernant la santé des animaux. Toutefois, il existe un grand retard concernant l'accessibilité de grandes quantités de données provenant d'animaux parfaitement typés sur des critères phénotypiques associés à la santé et qui sont indispensables pour identifier les liens entre les marqueurs ADN et santé. Comme le génome porcine est entièrement séquencé et que plus de 10'000 marqueurs ADN peuvent être analysés pour un prix raisonnable, la sélection génétique sur la base de caractères modulant la santé des animaux est possible.

### Ereditarietà e malattie nel suino: Possibilità di utilizzo per l'allevamento

Negli animali domestici i disordini del singolo locus sono stati tra i primi tratti mendeliani ad essere documentati ed essere inclusi nelle prime mappe di linkage. L'uso di mappe di linkage e di genomica comparativa sono stati essenziali per l'identificazione dei geni responsabili di malattie. Un marcatore di DNA per la selezione alla resistenza a F18+ *E. coli* nei suini è disponibile da diversi anni. L'uso di questo marcatore riduce la mortalità dovuta della diarrea post-svezzamento e/o l'edema. Per più di 100 disturbi è stata identificata la lesione molecolare, per la quale è disponibile un test del DNA. Tuttavia, per la maggior parte delle malattie come la sindrome riproduttiva e respiratoria dei suini (PRRS) e le malattie associate al circovirus suino (PCVAD), la resistenza è dovuta a un complesso tratto poligenico. Le nuove tecnologie, come gene microarray e la bioinformatica avanzata vengono utilizzati per analizzare i dati sanitari. Non tiene il passo, comunque, la disponibilità di grandi DNA dataset da popolazioni selezionate con fenotipi misurati con precisione, che sono necessari per identificare le associazioni tra i marcatori e i caratteri. Poiché il genoma del maiale sta venendo attivamente sequenziato e decine di migliaia di marcatori possono essere analizzati ad un prezzo ragionevole, la selezione genomica per caratteri è possibile.

## Literatur

Bertschinger H. U., Stamm M., Vögeli P.: Inheritance of resistance to oedema disease in the pig: experiments with an *Escherichia coli* strain expressing fimbriae 107. *Vet. Microbiol.* 1993, 35: 79–89.

Bishop S. C., Chesnais J., Stear M. J.: Breeding for resistance: issues and opportunities. In: Seventh World Congress on Genetics Applied to Livestock Production, Montpellier (F), 2002, CD Rom paper 13–01.

Boddicker N. J., Garrick D. J., Rowland R. R., Lunney J. K., Reecy J. M., Dekkers J. C. M.: Validation and further character-

ization of a major quantitative trait locus associated with host response to experimental infection with porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *Anim. Genet.* 2013, doi: 10.1111/age.12079: 1–11.

Edfors-Lilja I., Gustafsson U., Duval-Iflah Y., Ellegren H., Johansson M., Juneja R. K., Marklund L. C., Andersson L.: The porcine intestinal receptor for *Escherichia coli* K88ab, K88ac: regional localization on chromosome 13 and influence of IgG response to the K88 antigen. *Anim. Genet.* 1995, 26: 237–242.

Edfors I., Torremorell M.: *Escherichia coli* and salmonella in pigs. In: Breeding for Disease Resistance in Farm Animals (3rd ed.). Hrsg. S. C. Bishop, R. F. Axford, F. W. Nicholas and J. B. Owen,

## 276 Übersichtsarbeiten/Reviews

- CAB International Verlag, Wallingford, Oxfordshire (UK), 2010, 232–250.
- Fukawa K., Kusuhara S.: The genetic and non-genetic aspects of leg weakness and osteochondrosis in pigs – review – Asian-Aust. J. Anim. Sci. 2001, 14: 114–122.
- Genini S., Malek M., Špillar Š., Nguyen T.T., Ménétrey F., Gebert S., Hagger C., Neuenschwander S., Kadarmideen H., Stranzinger G., Vögeli P.: Arthrogryposis multiplex congenita (AMC), a hereditary disease in swine, maps to chromosome 5 by linkage analysis. *Mamm. Genome* 2004, 15: 935–941.
- Guinée P. A. M., Jansen W. H.: Behaviour of *Escherichia coli* K antigens K88ab, K88ac and K88ad in immunoelectrophoresis, double diffusion and hemagglutination. *Infect. Immun.* 1979, 23: 700–705.
- Halbur P. G., Rothschild M. F., Paul P. S., Thacker B. J., Meng X. J.: Differences in susceptibility of Duroc, Hampshire and Meishan pigs to infection with a high virulence strain (VR 2385) of porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV). *J. Anim. Breed. Genet.* 1998, 115: 181–189.
- Hasan L., Vögeli P., Neuenschwander S., Stoll P., Meijerink E., Stricker C., Jörg H., Stranzinger G.: The L-gulonon-gamma-lactone oxidase gene (*GULO*) which is a candidate gene for vitamin C deficiency in pigs maps to chromosome 14. *Anim. Genet.* 1999, 30: 309–312.
- Hasan L., Vögeli P., Stoll P., Spilar Kramer S., Stranzinger G., Neuenschwander S.: Intragenic deletion in the gene encoding L-gulonolactone oxidase causes vitamin C deficiency in pigs. *Mamm. Genome* 2004, 15: 323–333.
- Haubitz M., Neuenschwander S., Vögeli P.: Porcine arthrogryposis multiplex congenita (AMC): New diagnostic test and narrowed candidate region. *Mol. Cell Probes* 2012, 25: 153–157.
- Jensen P.T., Basse A., Nielsen D.H., Larsen H.: Congenital ascorbic acid deficiency in pigs. *Acta Vet. Scand.* 1983, 24: 392–402.
- Joller D., Jørgensen C. B., Bertschinger H. U., Bürgi E., Stannarius C., Karlskov-Mortensen P., Cirera S., Archibald A., Genini S., Edfors-Lilja I., Andersson L., Fredholm M., Vögeli P.: Refined mapping of the *Escherichia coli* F4ac receptor gene on pig chromosome 13. In: 30th International Conference on Animal Genetics, Porto Seguro, Brazil 2006, CD Rom paper.
- Joller D., Jørgensen C. B., Bertschinger H. U., Python P., Edfors I., Cirera S., Archibald A. L., Bürgi E., Karlskov-Mortensen P., Andersson L., Fredholm M., Vögeli P.: Refined localization of the *Escherichia coli* F4ab/F4ac receptor locus on pig chromosome 13. *Anim. Genet.* 2009, 40: 749–752.
- Jørgensen C. B., Cirera S., Archibald A. L., Andersson L., Fredholm M., Edfors-Lilja I.: Porcine polymorphisms and methods for detecting them. In: International Application Published under the Patent Cooperation Treaty (PCT) 2004, WO2004/048606.
- Kaufman J.: The simple chicken major histocompatibility complex: life and death in the face of pathogens and vaccines. *Phil. Trans. R. Soc. B.* 2000, 355: 1077–1084.
- Kratzsch A.: Comparative and molecular genetic approach to identify genes associated with “Congenital progressive ataxia and spastic paresis” in pigs. Diss. ETH Zürich, Nr. 14853, 2002, <http://dx.doi.org/10.3929/ethz-a-004446697>.
- Kratzsch A., Stricker C., Gmür C., Rieder S., Jörg H., Ossent P., Bürgi E., Zimmermann W., Stranzinger G., Vögeli P.: Congenital progressive ataxia and spastic paresis, a hereditary disease in swine, maps to chromosome 3 by linkage analysis. *Mamm. Genome* 1999, 10: 1036–1038.
- Luther H., Vögeli P., Hofer A.: Increasing genetic *E. coli* F18 resistance in Swiss pigs. In: 60th EAAP Meeting Barcelona (E), 2009, book of abstracts 15, 208.
- MacLennan D. H., Duff C., Zorzato F., Fujii J., Phillips M., Korneluk R. G., Frodis W., Britt A., Worton R. G.: Ryanodine receptor gene is a candidate for predisposition to malignant hyperthermia. *Nature* 1990, 343: 559–561.
- Meijerink E., Fries R., Vögeli P., Masabanda J., Wigger G., Stricker C., Neuenschwander S., Bertschinger H. U., Stranzinger G.: Two alpha (1, 2) fucosyltransferase genes on porcine chromosome 6q11 are closely linked to the blood group inhibitor (S) and *Escherichia coli* F18 receptor (*ECF18R*) loci. *Mamm. Genome* 1997, 8: 736–741.
- Meijerink E., Neuenschwander S., Fries R., Dinter A., Bertschinger H. U., Stranzinger G., Vögeli P.: A DNA-polymorphism influencing alpha (1, 2) fucosyltransferase activity of the pig FUT1 enzyme determines susceptibility of small intestinal epithelium to *Escherichia coli* F18 adhesion. *Immunogenetics* 2000, 52: 129–136.
- Nagy B., Fekete P. Z.: Enterotoxigenic *Escherichia coli* in veterinary medicine. *Int. J. Med. Microbiol.* 2005, 295: 443–454.
- Neuenschwander S., Vögeli P., Bertschinger H. U., Rampoldi A., Bratus A., Stüssi M., Bürgi E., Sidler X.: Genetische Resistenz gegen ColiF4 Bakterien: DNA-Marker vorhanden. *Suisseporcs Information* 2013, 6: 21–23.
- Nishikimi M., Fukuyama R., Minoshima S., Shimizu N., Yagi K.: Cloning and chromosomal mapping of the human nonfunctional gene for L-gulonon-gamma-lactone oxidase, the enzyme for L-ascorbic acid biosynthesis missing in man. *J. Biol. Chem.* 1994, 269: 13685–13688.
- Opriessnig T., Fenaux M., Thomas P., Hoogland M. J., Rothschild M. F., Meng X. J., Halbur P. G.: Evidence of breed-dependent



differences in susceptibility to porcine circovirus type-2-associated disease and lesions. *Vet. Pathol.* 2006, 43: 281–293.

Opriessnig T., Meng X. J., Halbur P. G.: Porcine circovirus type 2 associated disease: update on current terminology, clinical manifestations, pathogenesis, diagnosis, and intervention strategies. *J. Vet. Diagn. Invest.* 2007, 19: 591–615.

Python P., Jörg H., Neuenschwander S., Hagger C., Stricker C., Bürgi E., Bertschinger H. U., Stranzinger G., Vögeli P.: Fine mapping of the intestinal receptor locus for enterotoxigenic *Escherichia coli* F4ac on porcine chromosome 13. *Anim. Genet.* 2002, 33: 441–447.

Python P., Jörg H., Neuenschwander S., Asai-Coakwell M., Hagger C., Bürgi E., Bertschinger H. U., Stranzinger G., Vögeli P.: Inheritance of the F4ab, F4ac and F4ad *E. coli* receptors in swine and examination of four candidate genes for F4acR. *J. Anim. Breed. Genet. (Suppl. 1)* 2005, 122: 5–14.

Rampoldi A., Jacobsen M. J., Bertschinger H. U., Joller D., Bürgi E., Vögeli P., Andersson L., Archibald A. L., Fredholm M., Jørgensen C. B., Neuenschwander S.: The receptor locus for *Escherichia coli* F4ab/F4ac in the pig maps distal to the *MUC4-LMLN* region. *Mamm. Genome* 2011, 22: 122–129.

Reiner G.: Investigations on genetic disease resistance in swine – A contribution to the reduction of pain, suffering and damage in farm animal. *Appl. Anim. Behav. Sci.* 2009, 118: 217–221.

Rothschild M. F.: Porcine genomics delivers new tools and results: This little piggy did more than just go to market. *Genet. Res. Camb.* 2004, 83: 1–6.

Rupp R., Boichard D.: Genetics of resistance to mastitis in dairy cattle. *Vet. Res.* 2003, 34: 671–688.

Sellwood R.: *Escherichia coli* diarrhoea in pigs with and without the K88 receptor. *Vet. Rec.* 1979, 105: 228–230.

Skamene E., Gros P., Forget A., Kongshavn P. A. L., St-Charles C., Taylor B. A.: Genetic regulation of resistance to intracellular pathogens. *Nature* 1982, 297: 506–509.

Springbett A. J., MacKenzie K., Wooliams J. A., Bishop S. C.: The contribution of genetic diversity to the spread of infectious diseases in livestock populations. *Genetics* 2003, 165: 1465–1474.

Van der Steen H. A. M., Prall G. F. W., Plastow G. S.: Application of genomics to pork industry. *J. Anim. Sci. (E. Suppl.)* 2005, 83: E1–E8.

Vincent A. L., Thacker B. J., Halbur P. G., Rothschild M. F., Thacker E. L.: An investigation of susceptibility to porcine reproductive and respiratory syndrome virus between two genetically diverse commercial lines of pig. *J. Anim. Sci.* 2006, 84: 49–57.

Vögeli P.: Position of the Phi and Po2 loci in the *Hal* linkage group in pigs. *Genet. Sel. Evol.* 1989, 21: 119–125.

Vögeli P., Bolt R., Fries R., Stranzinger G.: Co-segregation of the malignant hyperthermia and the Arg615-Cys615 mutation in the skeletal muscle calcium release channel protein in five European Landrace and Pietrain pig breeds. *Anim. Genet. (Suppl. 1)* 1994, 25: 59–55.

Vögeli P., Bertschinger H. U., Stamm M., Stricker C., Hagger C., Fries R., Rapacz J., Stranzinger G.: Genes specifying receptors for F18 fimbriated *Escherichia coli* causing oedema disease and postweaning diarrhoea in pigs, map to chromosomes 6. *Anim. Genet.* 1996, 27: 321–328.

Zhang B., Ren J., Yan X., Huang X., Ji H., Peng Q., Zang Z., Huang L.: Investigation of the porcine *MUC13* gene: isolation, expression, polymorphisms and strong association with susceptibility to enterotoxigenic *Escherichia coli* F4ab/ac. *Anim. Genet.* 2008, 39: 258–266.

## Korrespondenz

Prof. Dr. P. Vögeli  
Institut für Agrarwissenschaften  
Gruppe Tiergenetik der ETH, Zürich  
Tannenstrasse 1  
8092 Zürich  
Schweiz  
Tel.: +41 (0)44 632 32 65  
Fax: +41 (0)44 632 11 67  
peter.voegeli@usys.ethz.ch

Manuskripteingang: 8. August 2013  
Angenommen: 30. August 2013