

Eine Genregion auf Pferde-Chromosom ECA 13 ist assoziiert mit maxillärem Prognathismus beim Pferd

H. Signer-Hasler^{1,4}, M. Neuditschko^{2,4}, C. Koch⁵, S. Froidevaux⁵, C. Flury^{1,4}, D. Burger⁵, T. Leeb^{3,4}, S. Rieder^{2,4}

¹ Hochschule für Agrar-, Forst- und Lebensmittelwissenschaften HAFL, Zollikofen; ² Agroscope – Schweizerisches Nationalgestüt SNG, Avenches; ³ Institut für Genetik, Vetsuisse-Fakultät, Universität Bern, Bern; ⁴ Kompetenzzentrum für Tierzucht der Universität Bern, Berner Fachhochschule HAFL & Agroscope; ⁵ Institut suisse de médecine équine ISME, Vetsuisse-Fakultät der Universität Bern und Agroscope

Einleitung

Erblich bedingte Unterschiede in der Kopfmorphologie und Gebissfehlstellungen sind bei diversen Tierarten beschrieben worden. Die häufigste Fehlstellung beim Pferd ist der maxilläre Prognathismus. Brachignathismus und Prognathismus sind Syndrome des Unter- respektive Oberkiefers (Dixon und Gerard 2012). Die resultierende Fehlstellung kann die Abnutzung der Zähne negativ beeinflussen (Dixon und Gerard 2012). Sie gilt deshalb als unerwünschtes Merkmal in Zuchtprogrammen.

Material und Methoden

Für die Kartierung des Merkmals maxillärer Prognathismus wurde eine genomweite Fall-Kontroll-Studie durchgeführt. Als Grundlage dienten 96 Fälle (cases) und 763 Kontrollen (controls), die mit dem Illumina 50k SNP BeadChip genotypisiert wurden. Die Daten wurden mit einem gemischten Modellansatz (Aulchenko et al. 2007), unter Einbezug der genomischen Verwandtschaft zur Korrektur der Populationsstratifikation, analysiert.

Ergebnisse

Es konnten zwei SNPs am distalen Ende des Pferde-Chromosoms 13 gefunden werden, welche signifikant (5%-Bonferroni-Signifikanzniveau, $p_{\text{BONF}} < 1.31 \times 10^{-6}$) mit der Ausprägung des Merkmals maxillärer Prognathismus verbunden sind (Abb. 1). Die beiden SNPs sind im kompletten Kopplungsphasenungleichgewicht. Der p -Wert für eine vorgegebene False Discovery Rate (FDR) von 5% lag bei $p_{\text{FDR}} < 2.03 \times 10^{-6}$ und weicht nur leicht vom oben erwähnten p_{BONF} ab. Die Genotypfrequenzen des am besten assoziierten SNP sind in Abbildung 2 dargestellt und deuten auf einen dominanten oder additiven Effekt des mit maxillärem Prognathismus in Verbindung stehenden Allels hin. Bei 80% der Pferde mit maxillärem Prognathismus war das Risiko-Allel homo- oder heterozygot, während die restlichen 20% der Pferde homozygot für das andere Allel waren. Von den 763 Pferden ohne maxillären Prognathismus waren 8% homozygot und 41% heterozygot für das Risiko-Allel.

Diskussion

Die Region im Bereich der signifikanten SNPs auf Chromosom 13 enthält keine bereits bekannten Kandidatengene für Prognathismus (Rodrigues et al. 2013). Die Ergebnisse unserer Studie wonach 80% der Pferde mit maxillärem Prognathismus das Risiko-Allel auf Chromosom 13 tragen, deuten darauf hin, dass dies der grösste, aber nicht der einzige genetische Risikofaktor für Prognathismus in dieser Rasse ist. Da aber keine weiteren Regionen gefunden werden konnten, welche mit dem Merkmal Prognathismus in Verbindung stehen, liegt es nahe, dass maxillärer Prognathismus beim FM Pferd genetisch komplex ist und dass weitere genetische Risikofaktoren mit kleinerem Effekt nicht ausgeschlossen werden können. Die derzeit verfügbare Stichprobengrösse und SNP-Dichte reicht aber offenbar nicht aus, um weitere Genorte aufzudecken, welche mit maxillärem Prognathismus in Verbindung stehen. Folglich sind für künftige Studien mehr Tiere und/oder eine höhere SNP-Dichte nötig.

Schlussfolgerung

Die Ergebnisse unserer Untersuchung beim Pferd erlauben es möglicherweise ein neues Gen zu identifizieren, welches Teil der komplexen Genetik von Prognathismus ist und eventuell auch bei weiteren Nutztieren und dem Menschen Bedeutung hat.

Publikation

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden am 21.1.2014 international veröffentlicht und können unter dem nachfolgenden Link eingesehen werden:

<http://www.plosone.org/article/metrics/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0086607;jsessionid=677FA73E193722C436A9A5AFE7AE63C7>

Literatur

Aulchenko YS., Ripke S., Isaacs A., van Duijn CM., 2007. GenABEL: An R library for genome-wide association analysis. *Bioinformatics* 23: 1294–1296.

Dixon PM., Gerard MP., 2012. Oral Cavity and Salivary Glands. In: Auer JA, Stick JA, editors. *Equine Surgery*. 4th edition. St. Louis Missouri: Elsevier Saunders. pp.339–366.

Rodrigues JB., Araújo S., Guedes-Pinto H., San Roman F., Viegas C., 2013. Analysis of new Matrilin-1 gene variants in a case-control study related to dental malocclusions in *Equus asinus*. *Gene* 522: 70–74.

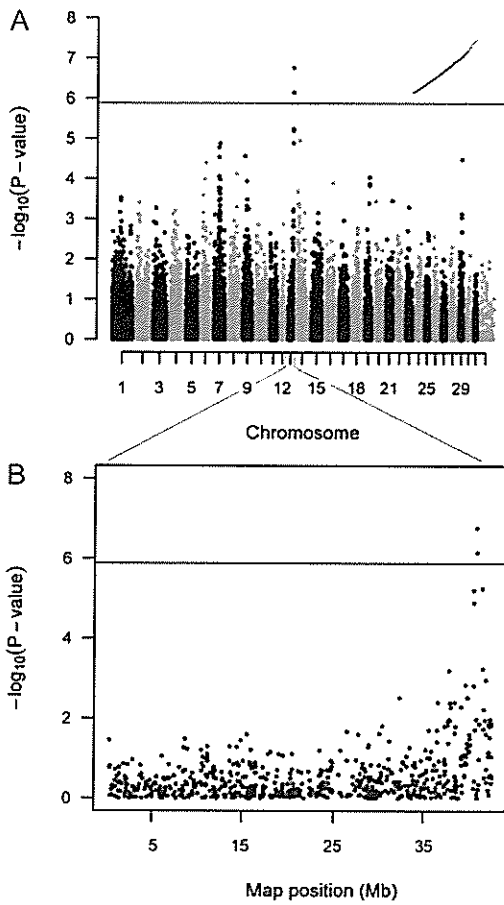


Abb. 1
Manhattan-Abbildung für maxillären Prognathismus

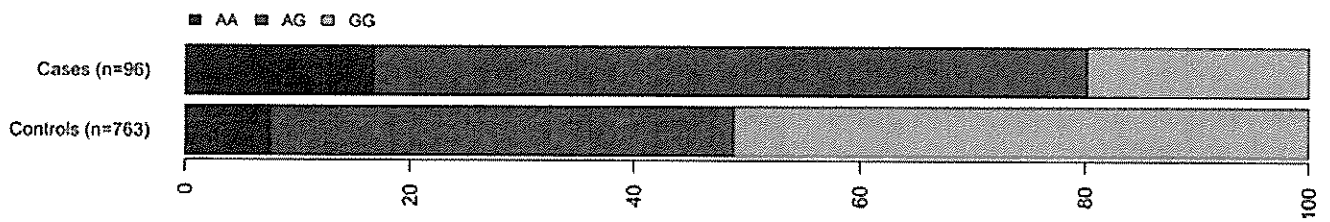


Abb. 2
Genotypfrequenzen des am besten assoziierten SNP
BIEC2-235929