

Erweiterte genomweite Assoziationsstudien von Winkelmessungen in zwei Pferderassen zeigen Assoziationen zur Rückbiegigkeit im Karpalgelenk

A.I. Gmel^{1,2}, T. Druml³, R. von Niederhäusern¹, T. Leeb², M. Neuditschko^{1,4}

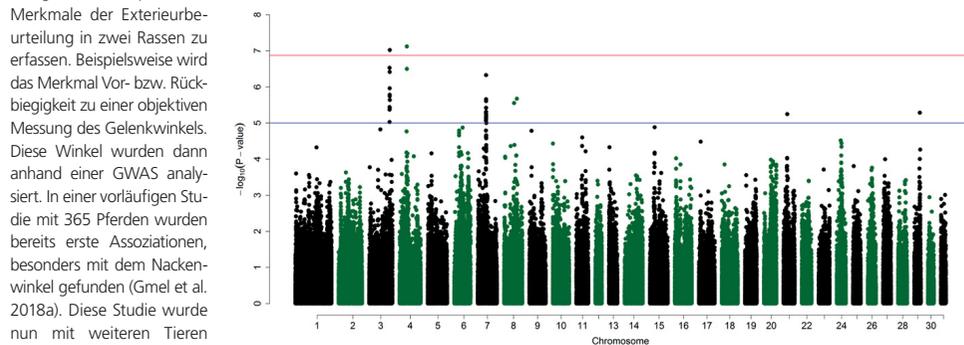
¹AgroSCOPE – Schweizer Nationalgestüt, Avenches,

²Institut für Genetik, Vetsuisse-Fakultät, Universität Bern,

³Institut für Tierzucht und Genetik, Veterinärmedizinische Universität Wien, Österreich

Einleitung

In der Pferdezucht wird der Exterieurbeurteilung eine besondere Bedeutung zugeteilt, denn diese beinhaltet viele Merkmale, die einen Einfluss auf den Erfolg im Sport, die Langlebigkeit und die Gesundheit haben. Besonders relevant sind die Winkelungen der verschiedenen Gelenke, besonders der Beine. Beispielsweise gelten Vorbiegeigkeit im Karpalgelenk oder der Gegensatz, Rückbiegeigkeit, in der Pferdezucht als Fehlstellungen, die in Zuchtprüfungen nachteilig benotet werden und mit Erkrankungen wie Arthrose und erhöhter Verletzungsgefahr einhergehen. Bis jetzt sind die genetischen Ursachen für diese Fehlstellungen nur wenig erforscht worden. In der heutigen Tierzucht werden oftmals Genomweite Assoziationsstudien (GWAS) benutzt, um einen Zusammenhang zwischen einem Phänotypen (z.B. einer Winkelmessung) und dem Genom in einer breiten Stichprobe von Tieren herzustellen. In dieser Studie wurde ein objektives Masssystem genutzt, um spezifische Merkmale der Exterieurbeurteilung in zwei Rassen zu erfassen. Beispielsweise wird das Merkmal Vor- bzw. Rückbiegeigkeit zu einer objektiven Messung des Gelenkwinkels. Diese Winkel wurden dann anhand einer GWAS analysiert. In einer vorläufigen Studie mit 365 Pferden wurden bereits erste Assoziationen, besonders mit dem Nackenwinkel gefunden (Gmel et al. 2018a). Diese Studie wurde nun mit weiteren Tieren ergänzt.



Material und Methoden

Für diese Studie standen 495 Pferde zur Verfügung, 284 Freiburgerhengste und 211 Lipizzanerzuchttiere (118 Hengste und 93 Stuten). Aus Fotos wurden verschiedene Gelenkwinkel (Nacken-, Hals-, Schulter-, Ellbogen-, Karpal-, Fesselgelenk-, Kruppe-, Knie- und Sprunggelenkwinkel) nach einem spezifischen Prinzip extrahiert (Gmel et al. 2018b). Nur die Winkel mit einer Übereinstimmung >0.4 wurden als quantitative Phänotypen in einer GWAS berücksichtigt (alle ausser Hals- und Schulterwinkel). Die Freiburgerhengste wurden entweder auf 670K SNP-array genotypisiert oder von 50K SNP-array auf die Sequenz hochimputiert (Frischknecht et al. 2014). Die Lipizzaner wurden alle auf dem 670K SNP-Chip genotypisiert. Die vorläufigen

GWAS Berechnungen basierten auf 374 040 genomweiten Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) und wurden mit einem „mixed model“ in GenABEL berechnet (Aulchenko et al. 2007). Die Modelle wurden für jeden Winkel auf die fixen Effekte Alter, Geschlecht, Rasse und Körperhaltung (nach Gmel et al. 2018b) korrigiert.

Ergebnisse und Diskussion

Der Karpalgelenkwinkel zeigte zwei signifikante Assoziationen mit verschiedenen Genregionen (QTL, quantitative trait loci, Abbildung 1). In beiden Assoziationen haben homozygote Tiere für das Referenzallel (AA) einen kleineren Karpalgelenkwinkel und sind daher rückbiegig (Abbildung 2). Der beste QTL lag auf dem Chromosom 4, nahe dem CALCR Gen. Dieses ist mit Osteoporose beim Menschen assoziiert (Niu und Xu 2001) und würde die Karpalgelenksschwäche und erhöhtes Verletzungsrisiko in rückbiegigen Tieren erklären. Der zweite QTL ist nahe dem LCORL/NCAPG Gen, das die Grösse beim Pferd beeinflusst (Makvandi-Nejad et al. 2012). In dieser Studie mit zusätzlichen Tieren war die vorherige Assoziation mit dem Nackenwinkel (Gmel et al. 2018a) nur noch tendenziell signifikant, was auf die erhöhte Freiburgerstichprobe im Vergleich zu der Lipizzanerstichprobe zurückzuführen ist.

Abbildung 1

Manhattan-Plot und QQ-Plot der signifikanten GWAS mit dem Phänotyp Karpalgelenkwinkel. Zwei Signale sind signifikant (auf Chromosom 3 und 4).

Fazit

Winkelmessungen basierend auf Fotografien scheinen eine objektive, kosteneffiziente und wirksame Methode zu sein, um den genetischen Hintergrund von spezifischen Merkmalen des Körperbaus beim Pferd zu erforschen. Allerdings sind die Resultate deutlich von der Stichprobe abhängig, daher sollte diese Studie möglichst mit weiteren Proben ergänzt werden.

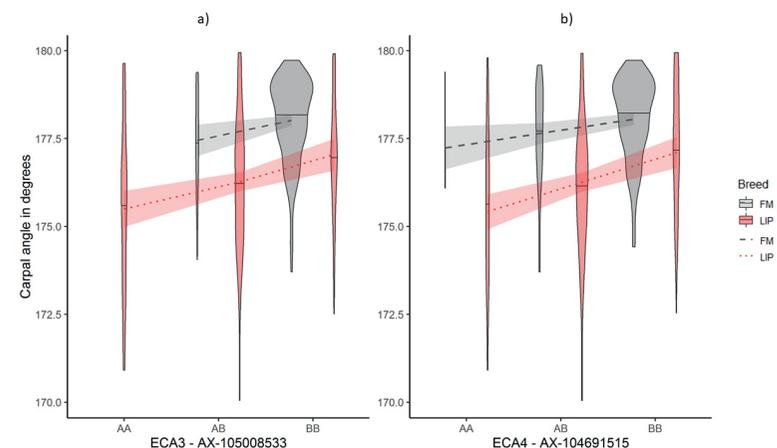


Abbildung 2

SNP-Effekt, der zwei signifikante Assoziationen auf Chromosom 3 (a) und 4 (b), auf den Karpalgelenkwinkel, dargestellt mit Violinenplots und Tendenzlinien. Die Breite des Plots reflektiert die Anzahl an Tieren. Die Farbe der Plots kennzeichnet die Lipizzaner und Freiburgerpopulation.

Literatur

Aulchenko Y.S., Ripke S., Isaacs A., Van Duijn C.M., 2007. GenABEL: an R library for genome-wide association analysis. *Bioinformatics* 23, 1294-1296.

Gmel A.I., Druml T., von Niederhäusern R., Leeb T., Neuditschko M., 2018a. Genomweite Assoziationsstudien von Winkelmessungen in zwei Pferderassen. 13. Jahrestagung Netzwerk Pferdeforschung Schweiz, *AgroSCOPE Science* 60, 4-5.

Gmel A.I., Druml T., Portele K., von Niederhäusern R., Neuditschko M., 2018b. Repeatability, reproducibility and consistency of horse shape data and its association with linearly described conformation traits in Franches-Montagnes stallions. *PLoS One* 13, (8), e0202931.

Frischknecht M., Neuditschko M., Jagannathan V., Drögemüller C., Tetens J., Thaller G., Leeb T., Rieder S., 2014. Imputation of sequence level genotypes in the Franches-Montagnes horse breed. *Genetics Selection Evolution* 46, 63.

Makvandi-Nejad S., Hoffman G.E., Allen J.J., Chu E., Gu E., Chandler A.M., Loredo A.I., Bellone R.R., Mezey J.G., Brooks S.A. 2012. Four loci explain 83 % of size variation in the horse. *PLoS One* 7, (7): e39929.

Niu T., Xu X. 2001. Candidate genes for osteoporosis. *American Journal of Pharmacogenomics* 1, (1),11-19.