

Genomische Selektion in der Anwendung

Jan Kappetijn

Einleitung

Das Verfahren Genomische Selektion wurde Mitte 2008 vom Prof. Ottmar Distl der Tierärztlichen Hochschule Hannover vorgestellt. Das Verfahren ist allgemein gültig und kann auf viele vererbten Merkmale angewandt werden. Das können Erbkrankheiten sein, aber auch der Spurlaut der Spaniel könnte untersucht werden.

Für uns ist von Interesse, wo die Genomische Selektion in die Zucht- und Eintragungsbestimmungen berücksichtigt werden soll und wo sie neue Eigenschaften mitbringt, die zumindest diskutiert werden müssen.

Das Verfahren fängt in erster Instanz mit einer Neu-Entwicklung an. Diese sogenannte Lernphase wird an anderer Stelle im Detail behandelt. Während der Anwendung können Situationen auftreten, die es erforderlich machen, dass die gefundenen Gegebenheiten der Lernphase neu justiert werden müssen. Diese Punkte sind in diesem Bericht zu finden. Der Bericht ist als vorläufig zu betrachten, weil das Verfahren Genomische Selektion in der Hundezucht noch nicht angewendet wird.

Lernphase

Während der Lernphase wird für eine bestimmte Hunderasse und ein bestimmtes Merkmal ein Mehrfach-Markertest entwickelt.

Die Marker sind standardisiert und haben einen international festgelegten Namen (Identifikation). Jeder bei der Genomischen Selektion verwendete Marker ist einer aus dieser Datenbasis.

Dies geschieht auf der Basis einer Stichprobe von Blutproben von mindestens 200 Hunden, die willkürlich gewählt wurden. Mit willkürlich ist gemeint, dass bei der Stichprobe keine Vorauswahl auf Geschlecht oder Merkmal der Untersuchung selektiert wurde.

Der Mehrfach-Markertest bestimmt „weitgehend“ die Vererbung des untersuchten Merkmals.

Das Wort „weitgehend“ bedeutet, dass es sein kann, dass während der Anwendung andere Blutlinien (z.B. aus dem Ausland) untersucht werden. Diese Linien sind in der Stichprobe der Lernphase nicht enthalten gewesen. Es kann sein, dass das Markerset darauf hin angepasst werden muss. Das gleiche gilt, falls sich später herausstellt, dass andere Bereiche mit neuen Markern doch in die Untersuchung mitgenommen werden müssen.

Dies erfordert für unterschiedliche Merkmale unterschiedliche Maßnahmen.

Im Falle Hüftgelenkdysplasie müssen in der Anwendungsphase neben der Genomische Selektion auch noch Hunde geröntgt werden.

Im Falle Katarakt bleiben die Augenuntersuchungen als Kontrolle wichtig.

Man muss also das Verfahren Gelegenheit geben dazu zu lernen, ein lernendes System.

Es ist weiter so, dass Marker nicht das Endziel sein sollen. Die Forschung wird in der Zukunft Markertests in echte Gentests umwandeln können. Auch hier die Eigenschaft eines lernenden Systems.

Für den Anwender bedeutet ein lernendes System, dass die Einschätzung seines Hundes sich unter Umstände ändern kann. Im Normalfall bleibt die Einschätzung – anders als bei Verfahren wie die Zuchtwertschätzung - konstant.

Es dürfte klar sein, dass für jedes neue Merkmal andere Marker und eine andere Anzahl von Markern eine Rolle spielen werden. Das Gleiche gilt, falls der Markertest eines Merkmals auf eine andere Rasse angepasst werden soll. Dann fängt die Lernphase neu an. Falls von den Hunden, von denen Blutproben bereits vorliegen, ihre Ausprägung des neuen Merkmals nachgeliefert wird, sind die vorhandenen Proben in der Blutbank dafür zu verwenden.

Die erste Studie beim Deutschen Schäferhund hat ein Markerset von 17 Markern geliefert, mit dem ein Einblick in die Vererbung der Hüftgelenkdysplasie gegeben wird.

Anwendung beim Einzelhund

Wie ein Gentest hat ein einfacher Markertest drei mögliche Ergebnisse: clear, carrier oder affected. Falls wir die Gene bildlich darstellen würden, wären es: 00 (clear), 01 (carrier) und affected (11).

Das Institut hat eine einfache Methode zur Auswertung des ganzen Markersets entwickelt. Es wird einmal die Anzahl der Gene („0“) in Relation zur Anzahl der Gene mit dem Merkmal („1“) in Relation gesetzt. Diese Relation wird mittels einer Umsetzungsfunktion in einen Zahlenwert die - GS-Zahl - umgesetzt. Diese Umsetzungsfunktion ist relativ einfach und dient zur Glättung des Ergebnisses.

In diesem Bericht verwenden wir bei den Beispielen die Umsetzungsfunktion nicht.

Der Zahlenwert der GS-Zahl läuft von $-0,5$ bis $+0,5$. Ein negativer Wert bedeutet wenig und ein positiver Wert viel Merkmal.

Es wäre einfacher – weil platzsparend - gewesen, die Skala von -5 bis $+5$ laufen zu lassen. Diese Änderung wäre vielleicht jetzt noch durchzuführen. Später, wenn viele Zuchtvereine und auch ausländische Vereine dieses Verfahren einsetzen, können unterschiedliche Wertbereiche nur Verwirrung stiften. Man braucht nur an die früheren Angaben zur Hüftgelenkdysplasie zu denken deutsch HD:-/+ (HD:B) und niederländisch HD:± (HD:C).

Bei der Entwicklung des Verfahrens für die Hüftgelenkdysplasie ist gefunden worden, dass die Befunde HD:C, D, und E sich genetisch fast nicht unterscheiden. Weiter musste der Befund HD:B als nicht entscheidbar eingestuft werden. Also im Falle HD beim Schäferhund wären - nur als Beispiel – GS-HD: $-0,5$ bis GS-HD: $-0,2$ als HD:A einzustufen und GS-HD: $+0,2$ bis GS-HD: $+0,5$ als HD:D einzustufen.

Günstig bei der Genomischen Selektion ist, dass der gefundene Wert ein absoluter Wert ist. Das bedeutet, dass der ermittelte Wert von den Werten anderer Hunde unabhängig ist. Falls ein Merkmal in einer Rasse häufig vorkommt, werden die Werte eher positiv sein und umgekehrt. Der Wert $0,0$ steht für ein bei der Lernphase vorgegebenes Verhältnis von Genen mit dem Merkmal und Gene ohne dem Merkmal. Diese Interpretation ist nur durch einen neuen Durchlauf der Lernphase zu ändern.

In diesem Bericht setzen wir in den Beispielen den Wert $0,0$ mit 50% Merkmalgenen gleich. Die Anzahl der Merkmalgene wird addiert, die Summe wird durch die gesamte Anzahl der betrachteten Gene dividiert. Von dieser Zahl nochmal $0,5$ subtrahiert ergibt die GS-Zahl. Wir verwenden in den Beispielen unten immer 6 Genpaare, falls 2 Gene das Merkmal anzeigen, läuft die Berechnung wie folgt ab. Es sind 12 Gene insgesamt, davon 2 mit Merkmal. Das Zwischenergebnis (2 dividiert durch 12) ist $0,17$, davon $0,5$ subtrahiert, ergibt GS: $-0,33$

Weitere günstigen Eigenschaften sind:

1. die Abstammung spielt keine Rolle. Es wird nur die Blutprobe eines Hundes ausgewertet.
2. die Ergebnisse der Nachkommen spielen keine Rolle.

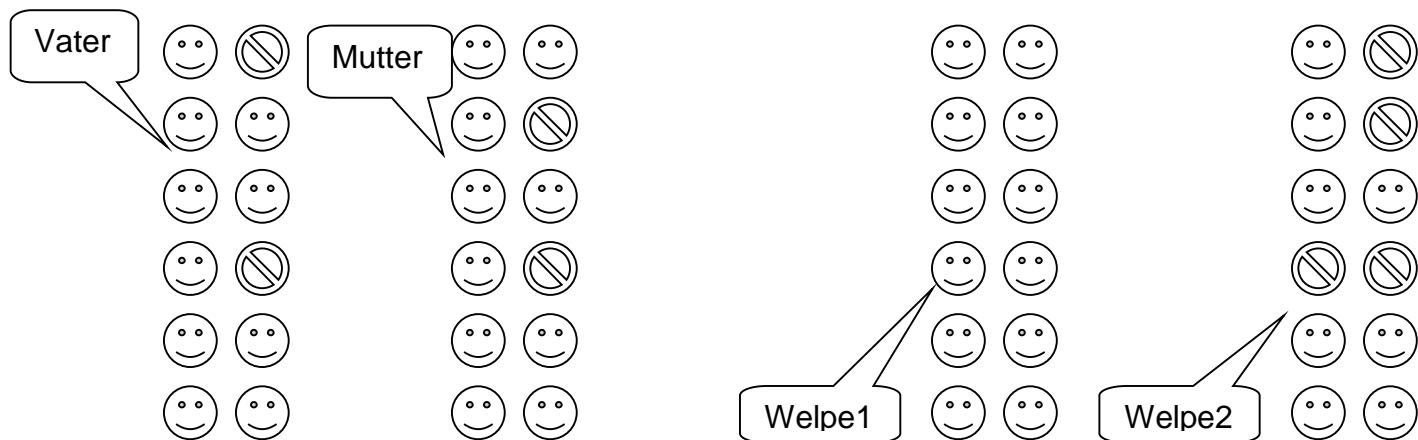
Für die Zucht- und Eintragungsbestimmungen sind die Bestimmungen zu erweitern. Bei der HD muss die neue Skala in die herkömmlichen Röntgenbefunde eingefügt werden. Das Gleiche gilt für eine Erkrankung wie Katarakt.

Die Anwendung ist einfach. Der Hundebesitzer schickt eine Blutprobe ein und bekommt einen einzigen Wert als GS-Zahl zurück. Speichelproben sind für diese Art der DNA-Untersuchungen weniger gut geeignet, weil sie in der Aussage-Qualität des DNA-Materials der Blutprobe nachstehen.

Es ist ein DNA-Test, also ist es möglich von Welpen, sobald sie identifiziert werden können, eine Blutprobe einzusenden. Es ist also möglich den „besten“ Welpen heraus zu suchen. Da dies auch bei anderen DNA-Tests möglich ist, ist dies kein neues Problem.

Schwieriger ist die Planung eines Wurfes. Bei einem Ein-Gentest kann der Züchter während der Planung schon das Auftreten des Merkmals für den ganzen Wurf steuern. Zum Beispiel kann bei der PRA erkrankenden Nachwuchs ausgeschlossen werden.

Hier ist dies nicht ohne weiteres möglich, weil die Bandbreite der Zuchtprodukte größer ist oder sein kann. Nehmen wir als Beispiel eine Paarung von zwei Hunden GS:-0,33. Nehmen wir weiter an, dass nur 6 Marker eine Rolle spielen. Beide Hunde haben Marker, die Gene mit dem Merkmal anzeigen. Ein Marker besteht aus 2 Teilen, die – siehe oben – die Kombinationen 00 (clear), 01 (carrier) und 11 (affected) haben können. Im Bild unten ist „0“ mit dem Smiley und „1“ mit dem Stoppschild dargestellt.



Von dem möglichen Nachwuchs zeigen wir die beiden extremen Fälle. Der Welpen1 hat weniger Merkmalgene als seine Eltern, der Welpen2 mehr. Zwischen diesen beiden Extremen gibt es noch weitere Möglichkeiten. Wenn der Wurf fällt, wird jeder Welpen eine dieser Alternativen besitzen. Falls von einem Welpen eine Blutprobe eingeschickt wird, wird das Labor diese Alternative finden und sie dem Welpenbesitzer als eine GS-Zahl bekannt geben.

Dieses Beispiel etwas genauer gerechnet, gibt es 12 verschiedene Alternativen. Wir gehen hier davon aus, dass die Markergene bei der Berechnung der GS-Zahl gleichwertig sind, auch im homozygoten Fall (beide Gene des Paares gleich). Es bleiben dann 5 Alternativen übrig. Dieses Beispiel führt somit zu 5 unterschiedlichen Werten der GS-Zahl. Es bleibt dem Zufall überlassen, welche Werte in einem Wurf aktuell auftreten werden.

Merkmalgene	GS-Zahl	Anzahl	Wahrscheinlichkeit	
0	-0,50	1	8%	Welpen1
1	-0,42	3	25%	
2	-0,33	4	33%	
3	-0,25	3	25%	
4	-0,17	1	8%	Welpen2

In diesem Beispiel gibt es die gleiche Wahrscheinlichkeit von 33%, dass ein Welpen geworfen wird mit der gleichen GS-Zahl, mit einer besseren GS-Zahl und auch mit einer schlechteren GS-Zahl als die Elterntiere.

Es ist also auch mit guten GS-Zahlen nicht möglich, weniger gute Ergebnisse auszuschließen.

Anwendung in der Zucht

Ein Züchter hat das Interesse für seine Hündin einen passenden Rüden zu finden. Hier ist eine Vergleich zwischen möglichen Paarungen gefordert.

Wir gehen davon aus, dass für jeden untersuchten Hund die ermittelten Informationen des Marker-Sets zur Verfügung steht. Bei der Berechnung der GS-Zahl geht diese genauere Information verloren. Die Information muss jedoch beim Labor gespeichert bleiben um für den Reklamationsfall zur Verfügung zu stehen.

Es gibt jetzt 2 Möglichkeiten die Information des Markersets zur Verfügung zu stellen.

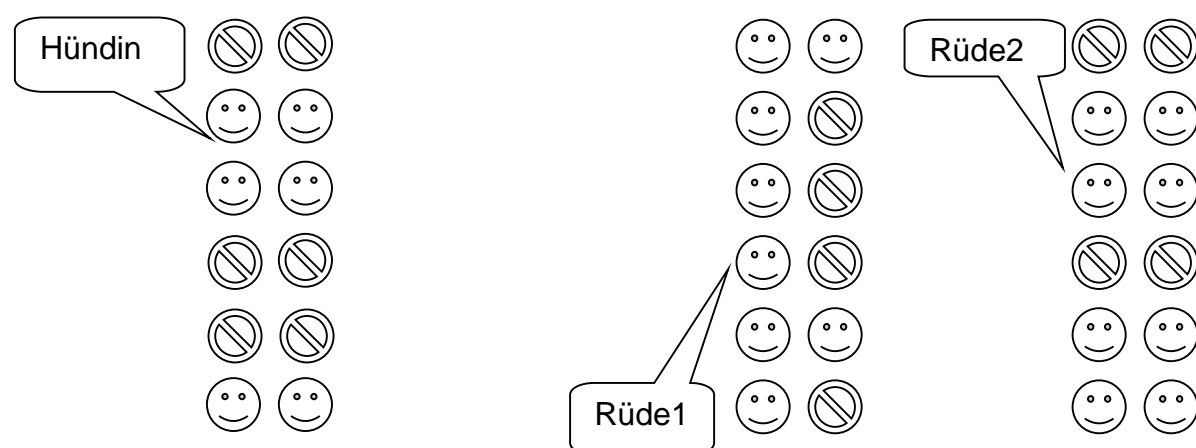
1. schriftlich, als Ergebnis der Auswertung der Blutprobe zusammen mit GS-Zahl.
2. elektronisch aus einer zentralen Datenbank

Die erste Möglichkeit ist ungünstig, weil durch Abschreiben und Auswerten der doch komplizierten Informationen leicht Fehler entstehen können. Es würden nämlich im Falle der HD beim Deutschen Schäferhund eine Liste von 17 Markernamen mit ihren jeweiligen Werten bereitgestellt werden. Der Züchter müsste für jeden in Frage kommenden Rüden diese Information beim Rüdenbesitzer abfragen und sie mit der seiner Hündin vergleichen.

Wir gehen vom zweiten Fall aus. Sie setzt voraus, dass die Informationen in einer zentralen Datenbank gespeichert sind und per Programm ausgewertet werden können. Dies hätte den Vorteil, dass spätere Änderungen im Verfahren (lernendes System) berücksichtigt werden können.

Die Anwendung durch den Züchter kann man sich wie folgt vorstellen. Der Züchter gibt die Identifikation seiner Hündin und die des in Frage kommenden Rüden in das Programm ein und bekommt für die Kombination eine Auswertung, vermutlich als Profil. Also eine Aufstellung welche Alternativen mit welcher Häufigkeit auftreten.

Wir wählen das nachfolgende Beispiel um verschiedenen Möglichkeiten der Darstellung des Ergebnisses zu zeigen. Bitte beachten Sie, dass wir in den Beispielen wieder nur 6 Markergene betrachten. Im Falle eines Markersets mit 17 Marker würde es sehr viel aufwendiger werden.



Im Beispiel haben die beiden Rüden gleich viele Merkmalgene und eine GS-Zahl von -0,17 und die Hündin hat eine GS-Zahl von 0,00.

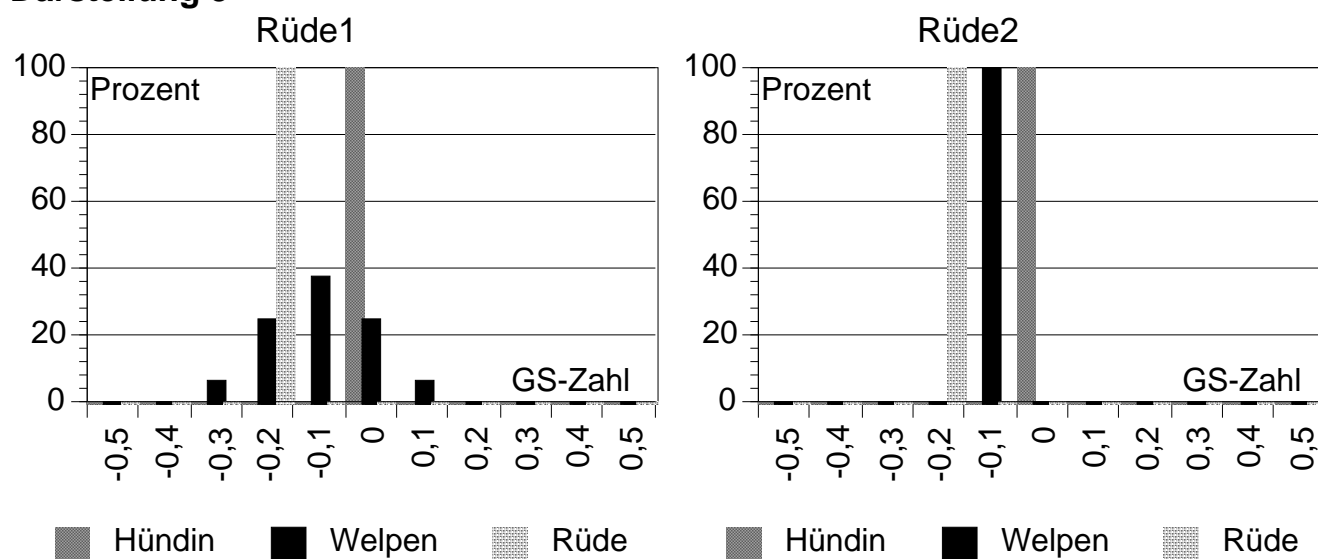
Darstellung 1

GS-Zahl	nach Rüde1	nach Rüde 2
-0,25	6,3%	
-0,17	25,0%	
-0,08	37,5%	100%
0,00	25,0%	
0,08	6,3%	

Darstellung 2

GS-Zahl	nach Rüde1	nach Rüde 2	
-0,25	6,3%	100%	Minimum
-0,08	37,5%	100%	Mittelwert
0,08	6,3%	100%	Maximum

Darstellung 3



Am Schluss dann noch die Antwort auf die Frage, wie ein Züchter entscheiden könnte. Der eine Züchter wird mit Rüde2 den sicheren Weg gehen. Der andere wird Rüde1 wählen um eine Chance auf besseren Nachwuchs in Bezug auf das Merkmal zu nutzen.

Stand: 30.9.2009

Rückmeldung an: jan.kappetijn@t-online.de