

# Chancen und Risiken neuer Züchtungstechniken in der Nutztierzüchtung


Henner Simianer

Abteilung Tierzucht und Haustiergenetik  
Department für Nutztierwissenschaften  
Georg-August-Universität Göttingen



## (In der EU) etablierte ‚alte‘ Züchtungstechniken



				
▪ Künstliche Besamung	+++	+++	++	++
▪ Sperma Sexing	+			
▪ In vitro Fertilisation	+			
▪ Embryotransfer	++			(+)
▪ Embryosplitting	+			
▪ Präimplantationsdiagnostik	+			
▪ Genomische Selektion	+++	++	++	

Technisch ausgereifte Züchtungstechniken, die in der EU nicht genutzt werden (dürfen)

- Klonierung
- Gentransfer

## Neue Züchtungstechniken

- Genome Editing
- Gene Drive

H. Niemann, H.R. Fries, E. Tholen

- Detaillierte Erklärung der molekularbiologischen Verfahren
- Anwendungs-Perspektiven:

... ZFNs, TALENs und CRISPR/Cas sind zu wertvollen Hilfsmitteln geworden, um genetische Modifikationen auch im komplexen Säugerorganismus zu induzieren und studieren zu können.

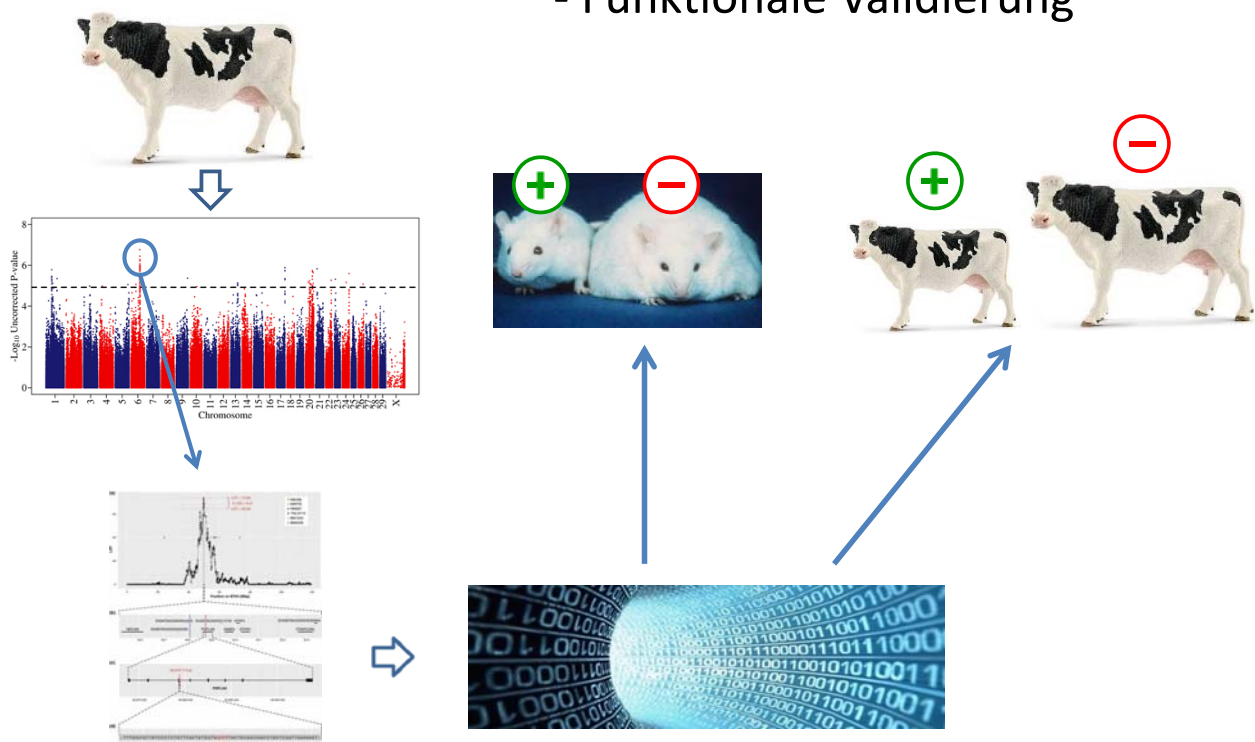
... Induktion genetischer Polymorphismen (SNP) mit züchterischer Bedeutung, oder zur Korrektur bestimmter Gendefekte.

... (ermöglichen) die schnelle Korrektur ungünstiger Allelkombinationen und damit die Auflösung von Merkmalsantagonismen

... Anwendung erfordert die Integration in die vorhandenen Zuchtsysteme, die auf dem genomischen Zuchtwert basieren.

... Erste Berechnungen zur Integration in vorhandene Zuchtsysteme liegen bereits vor und zeigen ein großes Potential für genetische Fortschritte.

## Potenziale von Genome Editing in der Forschung - Funktionale Validierung





## Genome Editing für monogene Merkmale

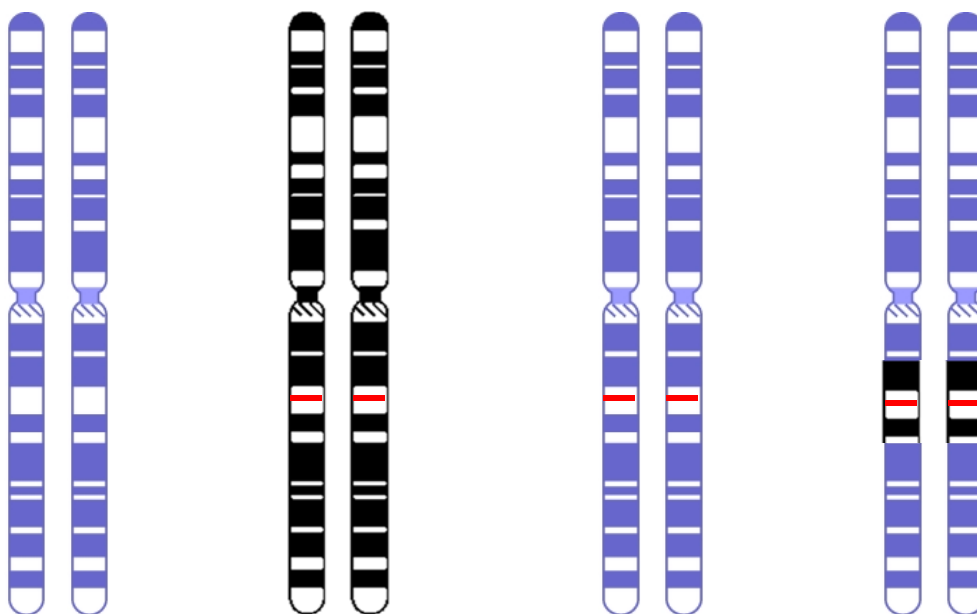
- Gen-Target kann gezielt verändert werden
- Knock-on/knock-out von vorhandenen Genen
- Übertragung von Genvarianten innerhalb der Spezies
- Übertragung von Genvarianten zwischen Spezies

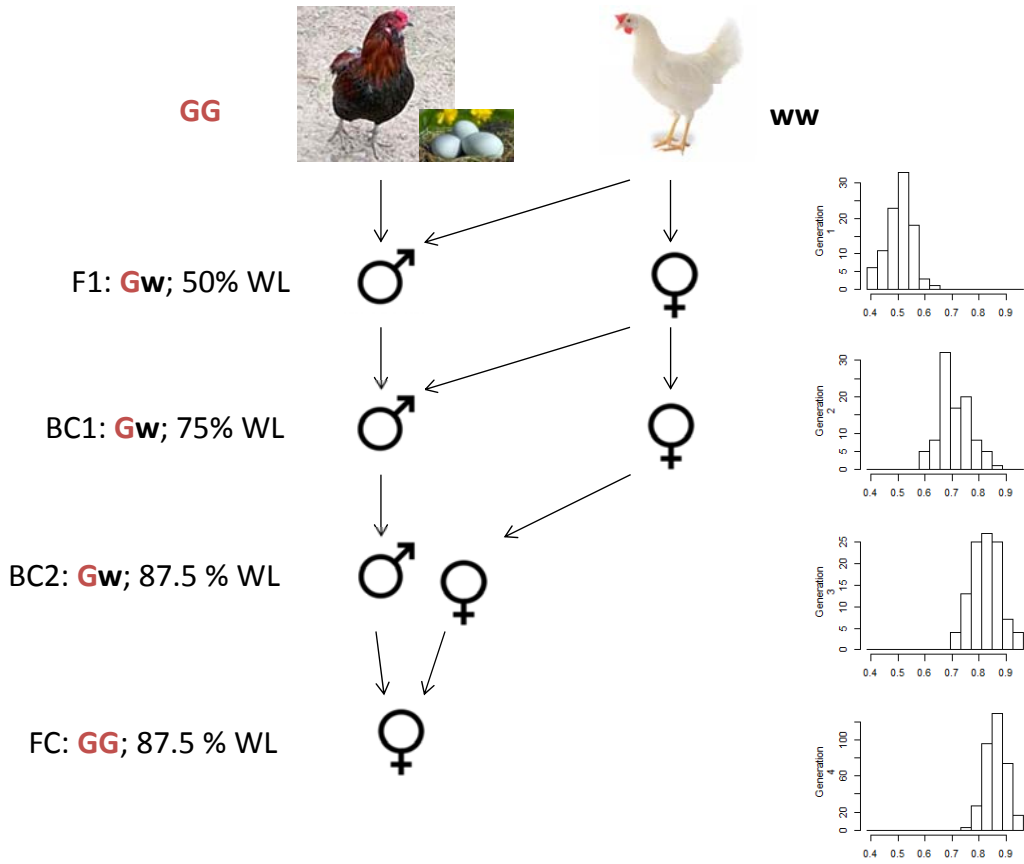


Edinburgh researchers edit pig genome to beat African Swine Fever virus



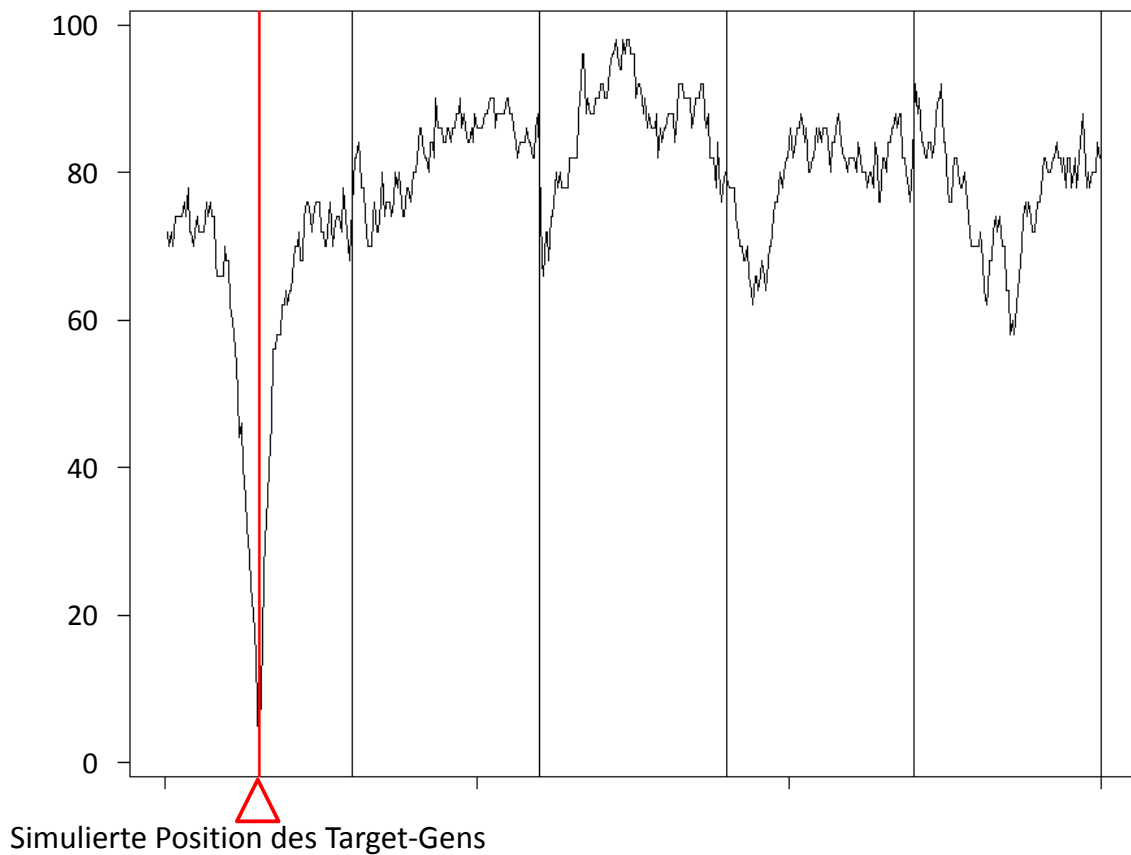
AquAdvantage salmon grow to full size in 18 months rather than 3 years.





7

### Anteil des Empfängergenoms in der 4. Generation



8



**RESEARCH ARTICLE**

**Open Access**

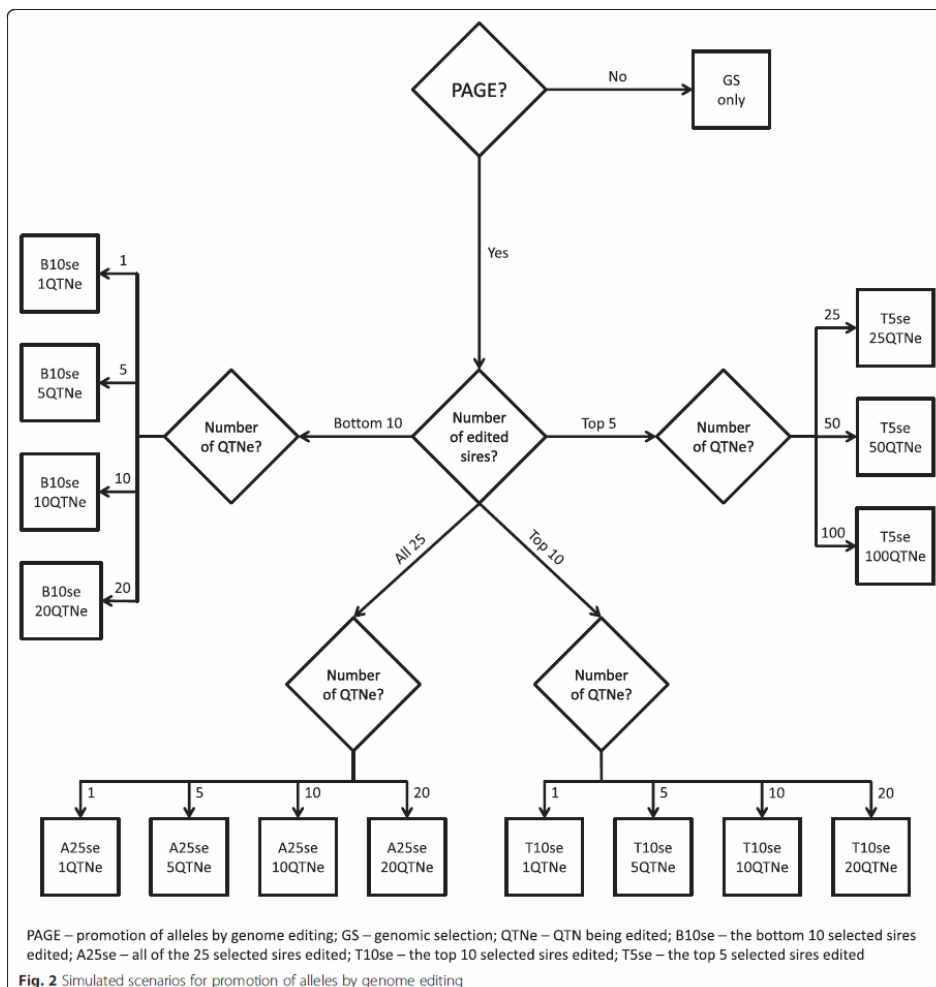


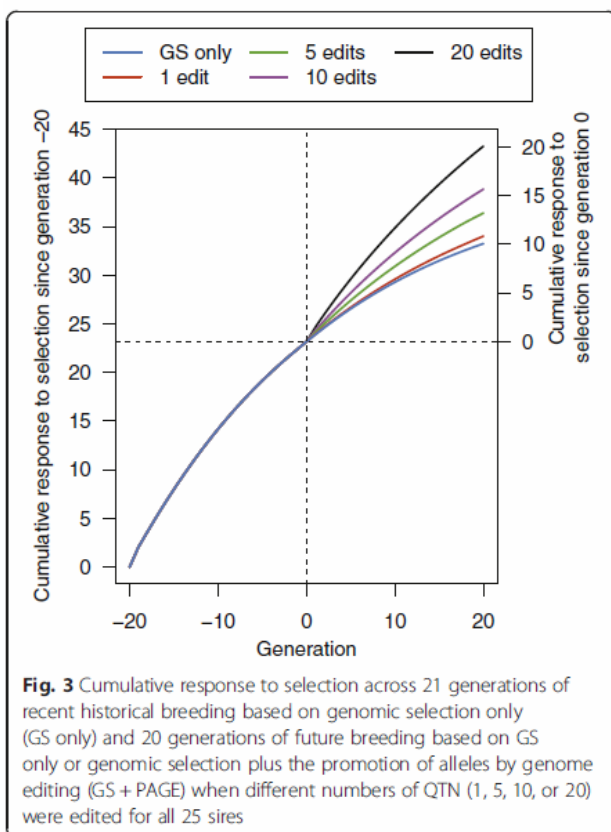
## Potential of promotion of alleles by genome editing to improve quantitative traits in livestock breeding programs

Janez Jenko<sup>1</sup>, Gregor Gorjanc<sup>1</sup>, Matthew A Cleveland<sup>2</sup>, Rajeev K Varshney<sup>3</sup>, C. Bruce A Whitelaw<sup>1</sup>, John A Woolliams<sup>1</sup> and John M Hickey<sup>1\*</sup>

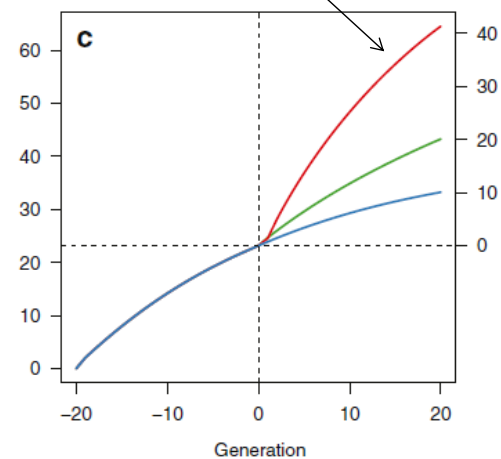
„Genome editing decouples genetic gain from selection“

John Hickey, ICQG 1916.





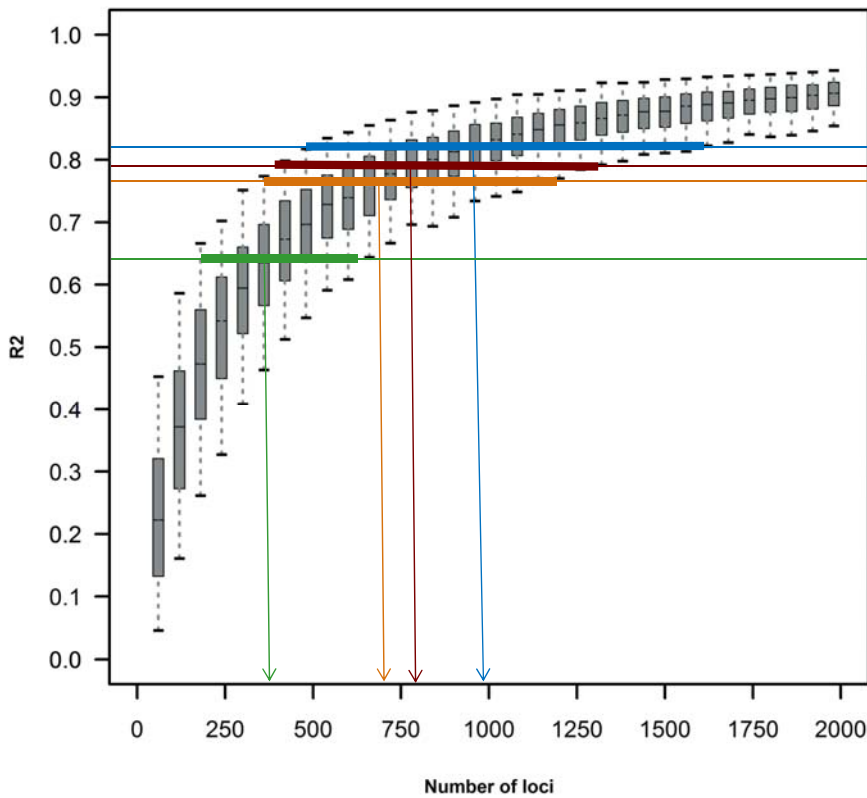
Je 500 Edits pro Generation in den TOP 5 Bullen



## Einige kritische Überlegungen zu dem Ansatz

1. Komplexe Merkmale werden von einer sehr großen Zahl von Genen beeinflusst

# Anzahl effektiver Gene für verschiedene Merkmale

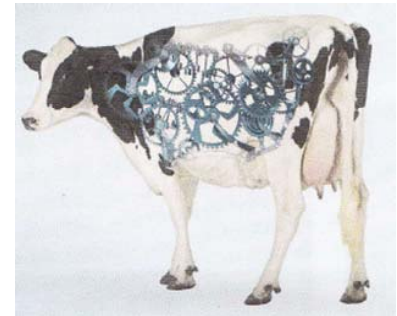


Mkg:  $N_g = 949$  [462;1593]

SCS:  $N_g = 779$  [366;1337]

P%:  $N_g = 710$  [337;1213]

F%:  $N_g = 378$  [157;696]



(Simianer et al. 2011)

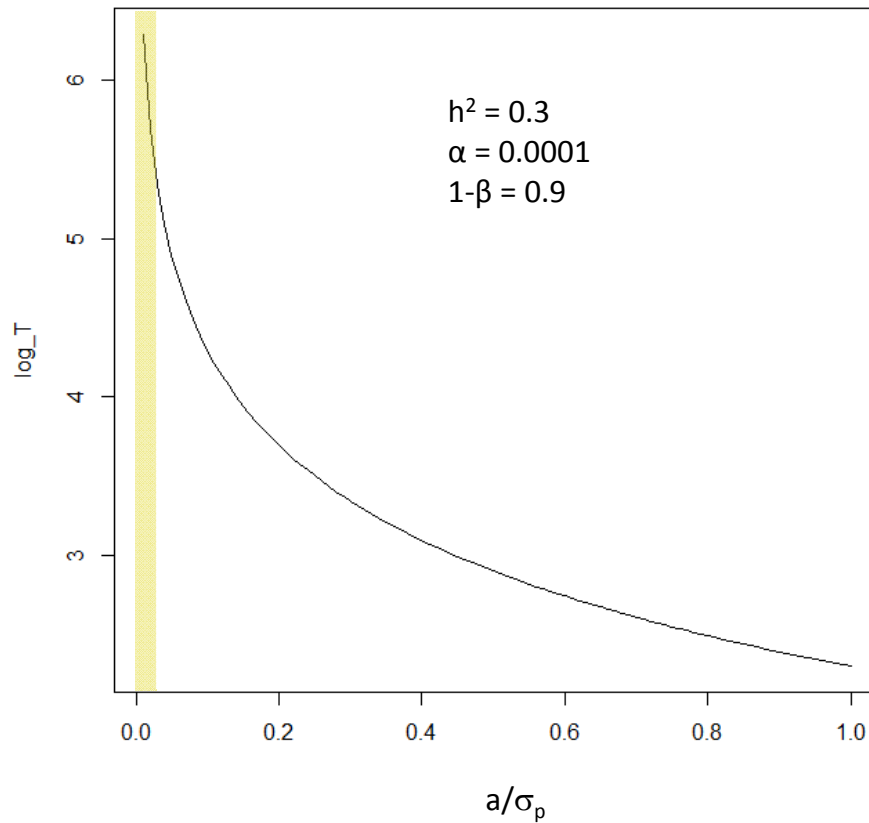
## Einige kritische Überlegungen zu dem Ansatz



1. Komplexe Merkmale werden von einer sehr großen Zahl von Genen beeinflusst
2. Die meisten Gene haben sehr kleine Effekte und sind schwierig zu finden

## Viele kausale Loci → im Durchschnitt nur kleine Effekte einzelner Loci

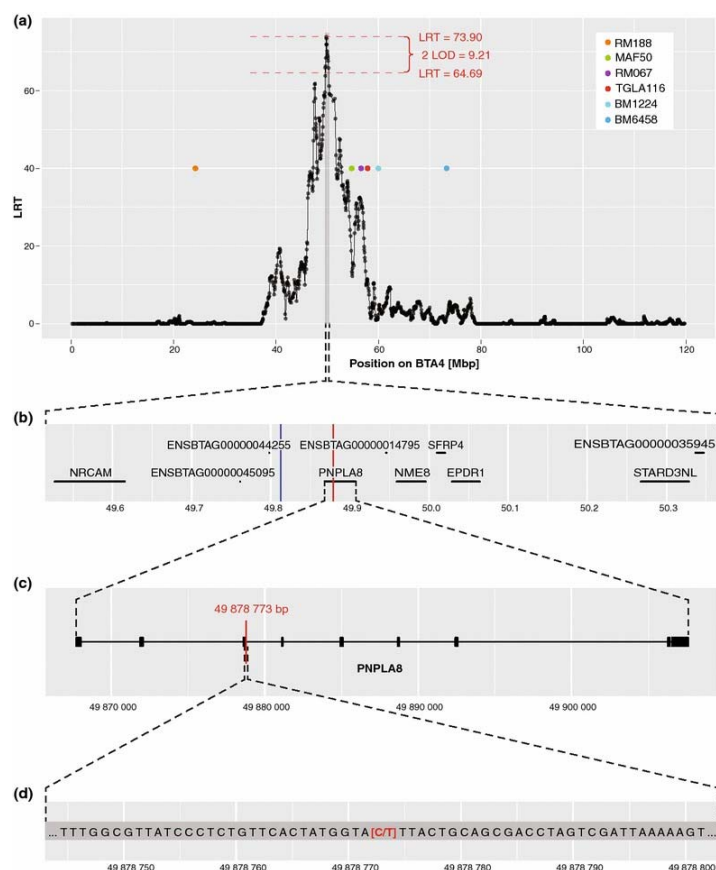
Erforderliche Stichprobengröße T um einen additiven Effekt mit 90% Power nachzuweisen



## Einige kritische Überlegungen zu dem Ansatz

1. Komplexe Merkmale werden von einer sehr großen Zahl von Genen beeinflusst
2. Die meisten Gene haben sehr kleine Effekte und sind schwierig zu finden
3. Selbst wenn der Effekt eines Gens nachgewiesen ist, ist es noch ein erheblicher Weg zur kausalen Mutation





Kunz et al. (2016) Confirmation of a non-synonymous SNP in *PNPLA8* as a candidate causal mutation for Weaver syndrome in Brown Swiss cattle. GSE 48: 21.



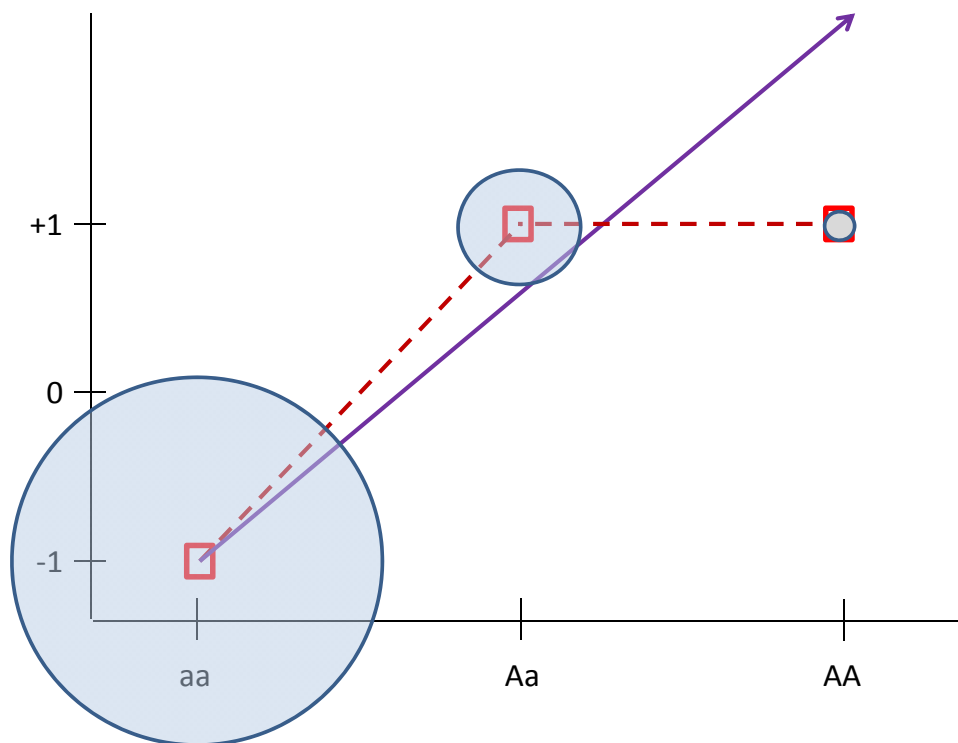
## Einige kritische Überlegungen zu dem Ansatz

1. Komplexe Merkmale werden von einer sehr großen Zahl von Genen beeinflusst
2. Die meisten Gene haben sehr kleine Effekte und sind schwierig zu finden
3. Selbst wenn der Effekt eines Gens nachgewiesen ist, ist es noch ein weiter Weg zur kausalen Mutation
4. Auch wenn die kausale Mutation erkannt ist, bringt eine gezielte Manipulation nicht unbedingt den erwarteten Effekt

Ergebnisse der Assoziationsanalyse können bei nicht-additiven Genwirkungen irreführend sein



Beispiel:  $a = 1$ ,  $d = 1$ ,  $p = 0.1$



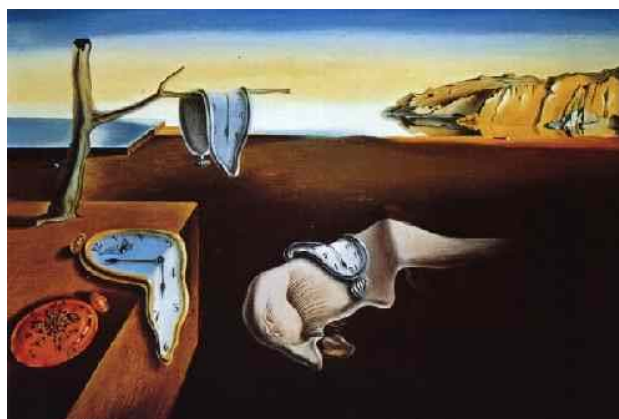
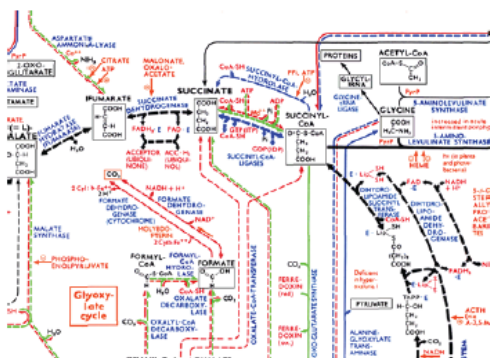
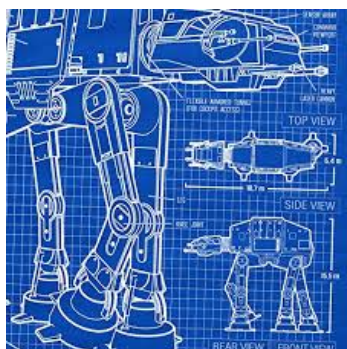
## Einige kritische Überlegungen zu dem Ansatz



1. Komplexe Merkmale werden von einer sehr großen Zahl von Genen beeinflusst
2. Die meisten Gene haben sehr kleine Effekte und sind schwierig zu finden
3. Selbst wenn der Effekt eines Gens nachgewiesen ist, ist es noch ein weiter Weg zur kausalen Mutation
4. Auch wenn die kausale Mutation erkannt ist, bringt eine gezielte Manipulation nicht unbedingt den erwarteten Effekt
5. Die Genetik komplexer Merkmale ist komplex, mit dynamischen Redundanzen und Regelkreisen, so dass eine wohl-gezielte Manipulation kaum vorstellbar ist



„The genome is not a blueprint, but rather a recipe“  
Richard Dawkins





## Vier Voraussetzungen für den Erfolg neuer Technologien in der Tierzucht (Simianer, 2016)

### 1. Technische Ausgereiftheit und Praxistauglichkeit ✓

- Identifikation geeigneter Targets
- Präzision des Editings und Erfolgsrate

### 2. Züchterischer Mehrwert

- qualitative Merkmale ✓
- komplexe Merkmale ??

### 3. Kosteneffizienz ✓

### 4. Gesellschaftliche Akzeptanz

- rechtliche Zulassung
- Akzeptanz in der Zivilgesellschaft



23



## Wie müsste die ‚Killer-Applikation\*‘ in der Tierzucht aussehen?

- Definiertes qualitatives Target
- Ohne Einbau artfremder DNA
- Muss ein Problem lösen, das mit anderen Mitteln nicht zu lösen ist (auch nicht z.B. durch andere Haltungsformen)
- Keine primär ökonomische Zielsetzung
- Verbesserung des Tierwohls
- Möglichst zum Nutzen des Menschen (der Menschheit)



### Zwingende Voraussetzungen:

- Anpassung des regulatorischen Rahmens
- Mitnahme der Kritiker

\* Killer-Applikation: Anwendung die zahlreiche Nutzer bzw. Käufer findet und dadurch einer neuen Technologie zum Durchbruch verhilft (Duden online, 2016)



# Rearon (2016) **The CRISPR Zoo**. Nature 531:160

Making Drugs

Disease Models

Disease Control

Vector Control

Improving Pets

De-Extinction

Better Food Production



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit