

BLIRD – eine neue genetische Erkrankung beim Holsteinrind in der Schweiz

T. Leuenberger¹, J.G.P. Jacinto^{1,2}, F.R. Seefried³, C. Drögemüller¹

¹Institut für Genetik, Vetsuisse-Fakultät, Universität Bern, Schweiz; ²Wiederkäuferklinik, Vetsuisse-Fakultät, Universität Bern, Schweiz; ³Qualitas AG, Zug, Schweiz

Zusammenfassung

Kürzlich wurde eine neue, rezessive Erbkrankheit, *bovine lymphocyte intestinal retention defect* (BLIRD), beim Holstein in Frankreich entdeckt und mit einer Variante im Gen *Integrin subunit beta 7 (ITGB7)* in Verbindung gebracht. Das durch diese Punktmutation resultierende veränderte Zelladhäsionsmolekül ist für einen eingeschränkten Transfer von CD4-T-Lymphozyten vom Blut ins Darmgewebe verantwortlich und führt deshalb zu einer reduzierten Immunität im Darm. Ziel dieser Fallstudie war es, die Allelfrequenz dieser schädlichen Variante in der lokalen Holsteinpopulation zu bestimmen und zehn BLIRD-betroffene Holsteinrinder aus der Schweiz klinisch zu untersuchen, um den Phänotyp dieser in der Tierärzteschaft noch unbekannt, neuen Erbkrankheit genauer zu charakterisieren. BLIRD wurde mit einer stark beeinträchtigten Tiergesundheit in der Aufzuchtphase und einem deutlich vermindertem Tierwohl aufgrund einer geschwächten Immunabwehr, einer unterdurchschnittlichen Entwicklung und wiederkehrendem Durchfall in Verbindung gebracht. Weitere Untersuchungen ergaben erhöhte Leukozytenwerte und ein im Mittel leicht erhöhtes Erstkalbealter. Betroffene homozygote Tiere werden international als BLIRD-Träger homozygot (LRS), BLIRD-Träger heterozygot (LRC) und BLIRD-frei (LRF) gekennzeichnet. Eine offensichtliche Inzuchtpraxis wurde durch die Stammbaumanalyse der zehn Tiere, die alle auf den potentiellen Gründerbulln zurückgehen, deutlich aufgezeigt. Somit konnte BLIRD erstmals in der Schweiz nachgewiesen und beschrieben werden. Das *ITGB7*-Defektallel weist in der aktuellen Schweizer Holsteinpopulation eine Häufigkeit von 2,1% auf und liegt damit unter dem Niveau des für *cholesterol deficiency* (CD) ursächlichen Defektallels im Gen *Apolipoprotein B (APOB)* mit einer Häufigkeit von 3,9%. Obwohl relativ selten, sollte bei der Anpaarung auf den BLIRD-Genotyp geachtet werden, um weitere betroffene Tiere züchterisch auszuschliessen. Bei Rindern mit klinischem Verdacht auf BLIRD sollte die Diagnose durch einen Gentest bestätigt werden.

Schlüsselwörter: Rind, rezessive Erbfehler, Aufzuchtverluste, Zuchthygiene

BLIRD – a new genetic disease in Holstein cattle in Switzerland

Recently, a new hereditary disease, bovine lymphocyte intestinal retention defect (BLIRD), was discovered in Holstein cattle in France and is caused by a variant in the *Integrin subunit beta 7 (ITGB7)* gene. The altered cell adhesion molecule resulting from this point mutation is responsible for an impaired tissue of CD4 T lymphocytes from the blood to intestinal tissue. The aim of this study was to assess the allelic frequency of this deleterious variant in the local Holstein population and to clinically examine ten BLIRD-affected Holstein cattle from Switzerland in order to characterise the phenotype of this new hereditary disease, which is still unknown to the veterinary community. BLIRD was associated with severely impaired animal health in the rearing phase and significantly reduced animal welfare due to weakened immune defences, below-average development and recurrent diarrhoea. Further examinations revealed increased leucocyte values and a slightly increased average age at first calving. Affected homozygous animals are labelled internationally as BLIRD-carrier homozygous (LRS), BLIRD-carrier heterozygous (LRC) and BLIRD-free (LRF). An obvious inbreeding practice was clearly demonstrated by the pedigree analysis of the ten animals, which all trace back to the potential founder bull. Herein, BLIRD has been detected and described in Switzerland for the first time. The *ITGB7* variant allele has a frequency of 2,1% in the current Swiss Holstein population, which is below the level of the cholesterol deficiency (CD)-associated *apolipoprotein B (APOB)* variant allele with a frequency of 3,9%. Although relatively rare, attention should be paid to the BLIRD genotype when mating in order to exclude further affected animals. In cattle with clinically suspected BLIRD, the diagnosis should be confirmed by genetic testing.

Keywords: Cattle, recessive genetic defects, rearing losses, breeding hygiene

<https://doi.org/10.17236/sat00433>

Eingereicht: 14.05.2024
Angenommen: 08.08.2024

BLIRD – eine neue genetische Erkrankung beim Holsteinrind in der Schweiz

T. Leuenberger,
J.G.P. Jacinto,
F.R. Seefried,
C. Drögemüller

Einleitung

Die ersten rezessiv vererbten Krankheiten beim Holsteinrind kennt man seit gut 30 Jahren, danach wurden immer wieder neue weitere beschrieben. Seitdem Anfang der 1990er-Jahre erstmals die Ursachen für zwei monogen vererbte Erkrankungen, die *bovine leukocyte adhesion deficiency* (BLAD)⁹ und die *deficiency of uridine monophosphate synthase* (DUMPS)¹⁵ bekannt wurden, sind beim Holsteinrind mittlerweile zahlreiche praxisrelevante, rezessive Erbfehler bekannt.⁸ Einige davon wie z.B. BLAD spielen heute keine Rolle mehr, andere wiederum wurden erst später beschrieben wie z.B. die *cholesterol deficiency* (CD). Neben kongenitalen Anomalien wie z.B. Brachyspina (BY)³ oder *complex vertebral malformation* (CVM),¹⁷ die zu Aborten bzw. missgebildeten Kälbern führen, manifestieren sich Erbkrankheiten wie BLAD erst während der Aufzuchtphase und äussern sich oft in unspezifischen Krankheitssymptomen, wie z.B. intermittierendem Durchfall. Als Ursache für BLAD wurde eine rezessiv vererbte Variante im *Integrin subunit beta 2* (*ITGB2*-Gen) entdeckt, die zu einem Aminosäureaustausch führt und eine beeinträchtigte Expression des β 2-Integrins, einem Adhäsionsmolekül der neutrophilen Granulozyten, erklärt. Damit ist bei homozygoten Tieren die Adhäsion von Leukozyten an Gefässendothelzellen nicht möglich und somit die generelle Immunabwehr eingeschränkt. Häufig haben betroffene Tiere Symptome in mehreren Organen, unter anderem hochgradige Ulzera an mukösen Membranen, Zahnverlust, chronische Pneumonien sowie chronischen Durchfall.¹⁶ Im Jahr 2015 wurde die *cholesterol deficiency* (CD) bekannt, eine weitere, monogen rezessiv vererbte Erbkrankheit des Fettstoffwechsels beim Holsteinrind.⁹ Homozygot betroffene Kälber für die als ursächlich bestimmte Insertionsvariante im kodierenden Bereich des Gens *Apolipoprotein B* (*APOB*), zeigen einen Mangel an Apolipoprotein B.¹⁰ Dieses führt zu einer Malabsorption von Nahrungsfett und fettlöslichen Vitaminen im Darm und beeinträchtigt vermutlich den Cholesterinstoff-

wechsel und -transport im Blutkreislauf und in der Leber.⁶ Betroffene Tiere zeigen Hypcholesterolämie und klinisch sichtbar eine hochgradige Abmagerung bis Kachexie, wiederkehrende Durchfallepisoden, Wachstumsverzögerung und ein schlechtes Haarkleid bis hin zum Exitus.¹² Später wurde festgestellt, das klinisch betroffene Rinder sowohl homozygot als auch heterozygot für die Variante im *APOB* Gen sein können und somit diese zunächst als einfach rezessiv vererbte Erkrankung höchstwahrscheinlich eine unvollständig dominant vererbte Stoffwechselerkrankung mit unvollständiger Penetranz bei Heterozygoten darstellt.⁶

In Frankreich wurde 2022 eine Studie zur Erkennung von versteckten rezessiven Erbfehlern bei Holsteinrindern durch Analyse von umfangreichen *single nucleotide polymorphism* (SNP) Genotypisierungsdaten, die für die genomische Selektion erzeugt wurden, durchgeführt.¹³ Die beobachtete und die erwartete Anzahl homozygoter Tiere für darin untersuchte SNP-Haplotypen wurden verglichen. Der Fokus lag dabei auf Rindern, die innerhalb der ersten drei Lebensjahre abgegangen sind, ohne abzukalben. Dabei wurde unter anderem ein Haplotyp auf Chromosom fünf entdeckt, der im perfekten Kopplungsungleichgewicht mit einer kodierenden Variante im Gen *Integrin subunit beta 7* (*ITGB7*) steht und höchstwahrscheinlich eine erhöhte Abgangsrate bei Jungtieren erklärt. Diese Punktmutation führt zu einem Aminosäureaustausch im β 7-Integrin, einem wichtigen Zelladhäsionsmolekül, das auf der Oberfläche von CD4-T-Lymphozyten exprimiert wird und deren Weg aus dem Blut ins Darmgewebe steuert. In der publizierten Studie ist der Phänotyp von 13 homozygot betroffenen Holsteinrindern beschrieben.² Insgesamt zeigten die betroffenen Tiere eine deutliche Wachstumsverzögerung von etwa 27%. Die Leukozyten waren in allen Fällen leichtgradig bis mittelgradig erhöht und pathologisch zeigten sich Hinweise auf eine beeinträchtigte intestinale Immunabwehr. Es wurden keine makroskopischen Läsionen gefunden, jedoch wurde eine komplette Abwesenheit bestimmter CD4-T-Lym-

Tabelle 1: Vorkommen bekannter Erbfehler in der Schweizer Holsteinpopulation. Genotypverteilung und abgeleitete Frequenz des ursächlichen rezessiven Allels aller seit 2021 für die genomische Zuchtwertschätzung durch *single nucleotide polymorphism* (SNP) genotypisierten Tiere.

| Erbkrankheit | Homozygot | Heterozygot | Frei | Defektallelfrequenz (%) |
|---------------------|-----------|-------------|-------|-------------------------|
| BLAD* ¹ | 0 | 17 | 50772 | 0,02% |
| DUMPS* ² | 0 | 1 | 50781 | 0,00% |
| CVM* ³ | 0 | 816 | 49974 | 0,80% |
| CD* ⁴ | 29 | 3979 | 46784 | 3,97% |
| BLIRD* ⁵ | 9 | 1477 | 34133 | 2,10% |

*¹BLAD: *Bovine lymphocyte adhesion deficiency*, *²DUMPS: *Deficiency of uridine monophosphate synthase*, *³CVM: *Complex vertebral malformation*, *⁴CD: *Cholesterol deficiency*, *⁵BLIRD: *Bovine lymphocyte intestinal retention defect*

phozyten im Darm beschrieben. Nachfolgende Populationsanalysen zeigten zudem ein erhöhtes Erstbesamungsalter, negative Auswirkungen auf bestimmte Produktionsmerkmale und einen vorzeitigen Abgang *ITGB7* homozygoter Tiere. Zusammenfassend wurde diese neu entdeckte Erkrankung *bovine lymphocyte intestinal retention defect* (BLIRD) genannt.² Die Tiere werden seit kurzem international wie von der World Holstein Friesian Federation empfohlen als BLIRD-Träger homozygot (LRS), BLIRD-Träger heterozygot (LRC) und BLIRD-frei (LRF) gekennzeichnet.⁵ In der französischen Holsteinpopulation wurde von 0,3% betroffener Tiere (LRS) berichtet.

Ziel dieser Fallstudie war es, die Allelfrequenz dieser schädlichen Variante in der Schweizer Holsteinpopulation zu bestimmen und eine klinische Untersuchung der seltenen BLIRD-betroffenen Holsteinrinder mit homozygotem *ITGB7*-Genotyp (LRS) durchzuführen, um so den genauen Phänotyp dieser in der Tierärzteschaft weitgehend unbekannt Erbkrankheit genauer zu charakterisieren.

Fallbericht

In der Schweiz werden seit 2020 in der Schweizer Rinderzucht routinemässig die SWISScow SNP-Arrays eingesetzt. Mit Hilfe dieser Daten konnten erstmals über einen indirekten sogenannten Haplotypentest vermutlich für BLIRD homozygote Holsteinrinder identifiziert werden. Der mit der *ITGB7*-Variante assoziierte Haplotyp auf Chromosom 5 trat bei SNP-genotypisierten Schweizer Holsteinrindern mit einer Frequenz von 2,1% auf. Die Übersicht über die aktuelle Prävalenz der bereits bekannten rassespezifischen Erbfehler bei Holsteinrindern zeigt, dass der neue Erbfehler BLIRD in der Schweizer Zuchtpopulation deutlich seltener als CD zu sein scheint (Tabelle 1). Die Genotypfrequenz der für BLIRD homozygoten Tiere (LRS) betrug 0,02% und die der heterozygoten Trägartiere (LRC) 4,3% (Tabelle 1).

BLIRD – eine neue genetische Erkrankung beim Holsteinrind in der Schweiz

T. Leuenberger, J.G.P. Jacinto, F.R. Seefried, C. Drögemüller

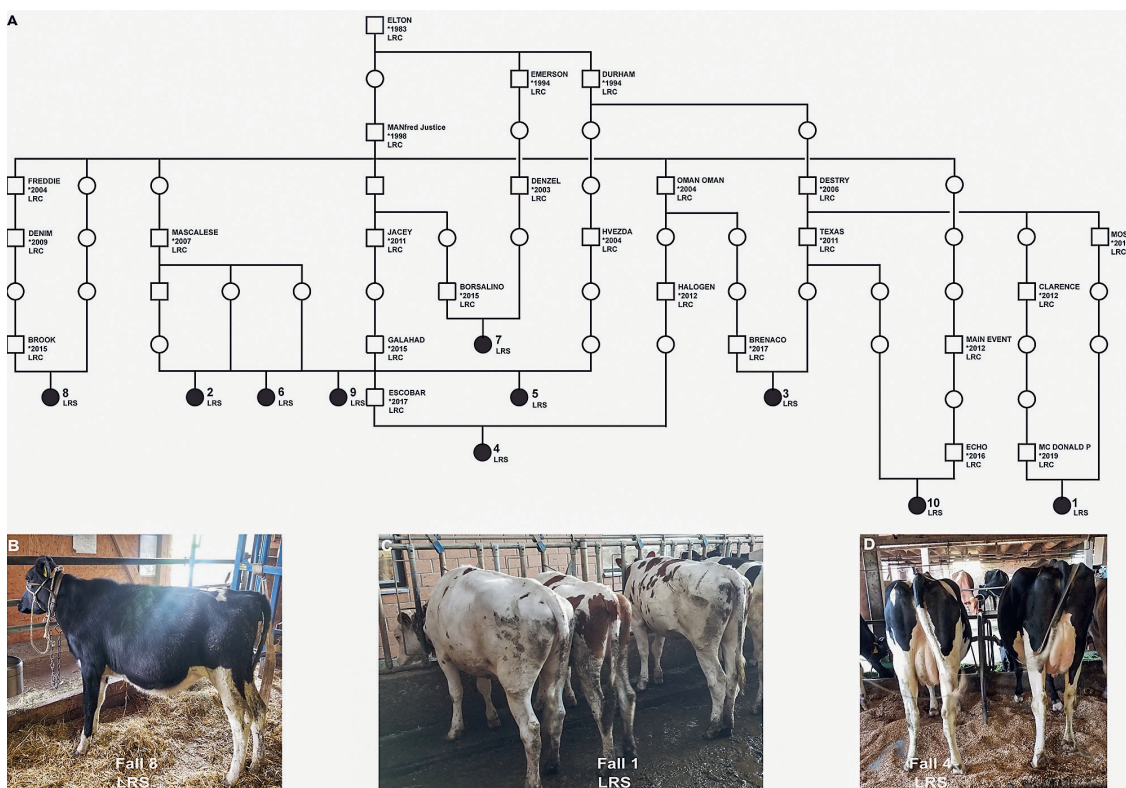


Abbildung 1: Bovine lymphocyte intestinal retention defect (BLIRD), eine monogen rezessiv vererbte Erkrankung beim Holsteinrind. (A) Stammbaumanalyse der zehn untersuchten Fälle aus der Schweiz. Vorfahren mit bekannten *ITGB7* Genotypen sind namentlich aufgeführt (BLIRD-Träger heterozygot (LRC), BLIRD-Träger homozygot (LRS)). (B) Fall 8: neun Monate alter Kümmerer mit Durchfall seit Geburt und chronischer Pneumonie. (C) Fall 1: zehn Monate altes Rind ohne Vorerkrankungen, im Wachstumsrückstand (Bildmitte) im Vergleich zur einer Gruppe gleichaltriger Rinder. (D) Fall 4: 3,5-jährige Holsteinkuh in der 2. Laktation mit chronischem Durchfall und mässiger Milchleistung (links) im Vergleich zu gleichaltriger Kuh.

BLIRD – eine neue genetische Erkrankung beim Holsteinrind in der Schweiz

T. Leuenberger,
J.G.P. Jacinto,
F.R. Seefried,
C. Drögemüller

Der reinerbige Genotyp von zehn Holsteinrindern, die als homozygot für die BLIRD-assoziierte *ITGB7*-Genvariante vorhergesagt wurden, konnten durch einen PCR-Test mit aus Haarwurzelproben extrahierter genomischer DNA validiert werden. Die kantonale Tierversuchskommission genehmigte die Entnahme von Haarwurzel- und Blutproben, die in dieser Studie verwendet wurden (Kanton Bern; Bewilligung BE94/2022). Die Stammbaum-Analyse zeigt deutlich, dass in allen zehn Fällen sowohl väterlicher- als auch mütterlicherseits zum Teil mehrere Verbindungen zu dem in der französischen Studie genannten Gründerstier, der im Jahr 1983 geborene US-Holsteinstier *ELTON*, bestehen (Abbildung 1a). Die offensichtlichen Inzuchtverpaarungen lassen auf einen rezessiven Erbgang schliessen und der gemeinsame Vorfahre findet sich in sechs bis zehn Generationen.

Neun der zehn Tiere wurden anschliessend vor Ort klinisch untersucht, wobei ein Tier (Fall 10) im Alter von 15 Monaten notgeschlachtet wurde, bevor es untersucht werden konnte. Die übrigen neun Holsteinrinder, darunter drei Rinder und sieben laktierende Kühe im Alter von neun Monaten bis fünf Jahren (Tabelle 2), stammten von Milch-

viehbetrieben, die mit der BLIRD-Thematik nicht vertraut waren. Die Abstammungsanalyse der zehn Tiere der Rasse Holstein ergab Hinweise auf Verwandtschaft sowie das Vorhandensein eines gemeinsamen männlichen Vorfahrens sowohl auf mütterlicher als auch auf väterlicher Seite aller untersuchten Fälle (Abbildung 1a).

Zunächst wurde eine kurze Anamnese erhoben, wobei insbesondere nach Fruchtbarkeitsproblemen, Durchfallerkrankungen und anderen rezidivierenden Symptomen gefragt wurde. Bei der anschliessenden klinischen Untersuchung auf dem Betrieb stand die Untersuchung des Verdauungsapparates im Vordergrund (Tabelle 2). Bei sieben Tieren konnte ein Differentialblutbild (manuell) und eine parasitologische Untersuchung (manuelles Flotationsverfahren) durchgeführt werden (Tabelle 3).

Besonders auffällig war, dass sieben von neun Tieren eine Anamnese mit teils intermittierendem, teils permanentem wässrigem Kot seit Geburt bzw. seit Besitz aufwiesen. Das mit neun Monaten jüngste Rind (Fall 8) wies den Habitus eines typischen Kümmerers auf (Abbildung 1b), mit Anzeichen einer chronischen Lungenentzündung und chroni-

Tabelle 2: Alter, Reproduktionsdaten, Anamnese und klinische Befunde bei zehn untersuchten weiblichen Holsteinrinder mit *Bovine lymphocyte intestinal retention defect* (BLIRD).

| Fall | Alter bei der Untersuchung (Monate) | Erstbesamungsalter (Tage) | Erstkalbalter (Tage) | Trächtig seit (Monate) | Laktation | Anamnese | Klinik |
|------|-------------------------------------|---------------------------|----------------------|------------------------|-----------|---|---|
| 1 | 10 | | | | | keine Vorerkrankungen, zurückgeblieben im Wachstum im Herdenvergleich | dünner Kot (aber gerade Grasfütterung) |
| 2 | 41 | | 885 | 8 | 1 | eher magere und kleine Kuh, dünner Kot seit Geburt, als Rind zweimal entwurmt deswegen, gute Milchleistung | magere Kuh, dünner Kot |
| 3 | 32 | 542 | 797 | | 1 | keine Vorerkrankungen, gute Milchleistung | unauffällig |
| 4 | 44 | 411 | 1038 | 6 | 2 | dünner Kot seit in Besitz (1,5 Jahre), sehr kleine Kuh, Milchleistung mässig | dünner Kot |
| 5 | 52 | 470 | 751 | 1 | 3 | mager, dünner Kot seit Geburt, Milchleistung gut | wässriger, teilweise schlecht verdauter Kot, mager/knochiger im Betriebsvergleich |
| 6 | 61 | 686 | 964 | 2 | 3 | dünner Kot seit Geburt; Milchleistung sehr gut | dünner Kot, muköser Nasenausfluss |
| 7 | 62 | 553 | 838 | 8 | 3 | dünner Kot seit längerem, 1 Abort, Mehrfachbesamungen, gute Milchleistung | dünner, schlecht verdauter Kot |
| 8 | 9 | | | | | Kümmerer (ca. zwei Monate/50 kg im Wachstumsrückstand im Betriebsvergleich), Durchfall seit Geburt, chronische Pneumonie | Kümmerer, wässriger Durchfall im Strahl |
| 9 | 59 | 437 | 717 | 8 | 3 | hochgradige Durchfallepisode mit Intensivbehandlung im Alter von 4 Jahren, Fruchtbarkeitsprobleme, 2 Totgeburten, Milchleistung gut | unauffällig, Kot jetzt dickbreiig |
| 10 | 151 | | | | | Durchfall seit in Besitz, hochgradige, untherapierbare Durchfallepisoden, Pneumonie, Schlachtung | nicht untersucht |

Tabelle 3: Ergebnisse der hämatologischen und parasitologischen Untersuchungen von sieben am *Bovine lymphocyte retention defect* (BLIRD) erkrankten Holsteinrindern.

| Hämatologie (Einheit) [Referenzbereich] ¹ | 2 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|--|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Leukozyten (x10 ⁹ /l) [5,9–14,0] | 14,52 | 16,22 | 13,93 | 14,73 | 15,15 | 19,26 | 10,23 |
| segment. Neutrophile (x10 ⁹ /l) [1,8–7,2] | 5,66 | 4,95 | 5,22 | 3,61 | 4,85 | 3,85 | 3,43 |
| Lymphozyten (x10 ⁹ /l) [1,7–7,5] | 5,81 | 6,49 | 5,22 | 5,89 | 6,29 | 13,19 | 4,04 |
| Monozyten (x10 ⁹ /l) [0–0,9] | 0,36 | 1,38 | 0,42 | 1,25 | 0,53 | 1,06 | 0,66 |
| Eosinophile (x10 ⁹ /l) [0–1,3] | 2,69 | 3,24 | 2,79 | 3,9 | 3,48 | 0,77 | 1,99 |
| Basophile (x10 ⁹ /l)[0–0,3] | 0 | 0,16 | 0,28 | 0,07 | 0 | 0,29 | 0,1 |
| Kopropologie (Flotation) | | | | | | | |
| Magen-Darm-Strongyliden Eier | + | + | | + | | + | |
| Moniezia sp. Eier | | | + | | | ++ | |
| Nematodirus sp. Eier | | | | | | + | |
| Strongyloides sp. Eier/Larven | | | | | | + | |
| Trichuris sp. Eier | | | | | | + | |
| Eimeria spp. Oozysten | + | | | | | + | + |

schem Durchfall. Ausserdem war es im Wachstum und in der Entwicklung etwa zwei Monate und ca. 50 kg deutlich hinter den gleichaltrigen Tieren der Herde zurück. Nach Angaben des Besitzers wurde das Rind bereits mehrfach erfolglos entwurmt. Vier weitere Tiere fielen den Besitzern als unterentwickelt oder kleinwüchsig auf (Tabelle 2; Abbildung 1c+d). Die individuelle Milchleistung der sieben laktierenden Tiere war nach Angaben des Besitzers zufriedenstellend bis überdurchschnittlich. Das durchschnittliche Erstkalbealter dieser Kühe betrug 28,5 Monate und bei zwei der vier Kühen in der dritten Laktation berichteten die Landwirte über Fruchtbarkeitsprobleme (Tabelle 2).

Sieben der neun untersuchten Tiere zeigten veränderten Kot und teilweise Durchfall ohne Beimengungen. Die anschliessende parasitologische Untersuchung war bei sechs Tieren unauffällig (Tabelle 3). Nur bei Tier 8 wurde ein leicht erhöhter Befall mit Nematoden und Kokzidien festgestellt. Fünf von sieben Tiere zeigten eine Leukozytose (Tabelle 3). Eine Eosinophilie konnte bei sechs von sieben Tieren und eine Monozytose bei drei Tieren festgestellt werden. Fall 8 wies eine mittelgradige Lymphozytose auf. Diese Laborwerte weisen eindeutig auf eine chronische Entzündung hin.

Diskussion

Der vor zwei Jahren in Frankreich entdeckte neue Erbfehler BLIRD wurde letztes Jahr erstmals auch in der Schweizer Holsteinpopulation nachgewiesen. Damit reiht sich dieser neue Erbfehler in die Liste der fünf bereits bekannten rezessiven Erbkrankheiten dieser mit Abstand wichtigsten Milchviehrasse ein. Dieser Beitrag soll die Tierärzteschaft

für BLIRD, eine neue Erbkrankheit bei Holsteinrindern, sensibilisieren, indem eine klinische Fallserie von Tieren mit homozygotem *ITGB7* Genotyp (LRS) vorgestellt wird.

Zusammenfassend lässt sich die Erkrankung anhand der von uns untersuchten Tiere unterschiedlichen Alters fast ausschliesslich durch eine gestörte Verdauung und hämatologisch sichtbaren Hinweisen auf eine chronische Entzündung charakterisieren. Mit den neun von uns klinisch untersuchten Tieren können wir ein ähnlich detailliertes Bild wie in der französischen Vorstudie mit 13 untersuchten Tieren darstellen.² Im Gegensatz zur aus Frankreich berichteten Zusammenfassung der Klinik betroffener Rinder haben wir nur bei einem Tier einen leicht erhöhten Parasitenbefall nachweisen können.⁴ Die Funktion des durch die Genvariante veränderten β 7-Integrin-Proteins, eines Zelladhäsionsmoleküls, das auf der Oberfläche von CD4-T-Lymphozyten exprimiert wird, scheint bei Tieren mit dem homozygoten Genotyp für die Aminosäureaustauschmutation beeinträchtigt zu sein. Wie bereits vermutet, ist dadurch die Abwehrfunktion der Lymphozyten im Darmgewebe beeinträchtigt, da diese aufgrund der Mutation nicht oder nur vermindert aus den Blutgefässen austreten. Dies scheint ein wesentlicher Grund für die klinischen Beobachtungen zu sein und im Extremfall auch für das frühe Ausscheiden von homozygoten Tieren (LRS). In einem der zehn von uns untersuchten Fälle wurde das Tier bereits im Alter von 15 Monaten wegen seines schlechten Allgemeinzustandes infolge therapieresistenten Durchfalls notgeschlachtet. Dieses Rind hatte, wie acht weitere Fälle, anamnestisch oder klinisch beobachtet rezidivierenden Durchfall, das Leitsymptom von BLIRD. Insgesamt lässt sich festhalten, dass viele der homozygoten Rinder eher unterdurchschnittlich ent-

BLIRD – eine neue genetische Erkrankung beim Holsteinrind in der Schweiz

T. Leuenberger,
J.G.P. Jacinto,
F.R. Seefried,
C. Drögemüller

wickelt waren. Den Besitzern fielen diese Tiere zum Teil frühzeitig als Kümmerer auf, die sich aber schliesslich so gut entwickelten, dass sie erfolgreich zur Zucht zugelassen wurden und als laktierende Kühe im Bestand verblieben, einige davon bereits in der zweiten oder dritten Laktation. Interessant ist, dass das Erstkalbealter bei vier der untersuchten Kühe leicht über dem schweizerischen Durchschnitt von 27,4 Monaten lag, bei drei Tieren jedoch sogar unter dem Durchschnitt.¹⁴ Im Durchschnitt war das Erstkalbealter jedoch zu hoch.

Einschränkend muss gesagt werden, dass die Anzahl der untersuchten Tiere klein war. Die Genotypenverteilung weist stark darauf hin, dass die Anzahl homozygoter Holsteinkühe in der Schweiz entgegen den Erwartungen bei einer Allelfrequenz von 2,1 % deutlich reduziert ist. Es ist davon auszugehen, dass viele dieser Tiere bei der routinemässigen Genotypisierung für die genomische Selektion nicht berücksichtigt werden, da sie entweder frühzeitig abgegangen sind oder zur Schlachtung und nicht zur Remontierung vorgesehen wurden. Dieses steht in Einklang mit der Studie aus Frankreich, in der diese unerwünschte Genvariante auf Basis einer umfassenden Analyse der Lebensdauer entdeckt worden ist.² Es ist daher davon auszugehen, dass die uns bekannten homozygoten Rinder mit den hier vorgestellten Symptomen nur die Spitze des Eisbergs darstellen und die tatsächliche Anzahl betroffener Tiere deutlich darüber liegt. So ist BLIRD, wie vor längerer Zeit BLAD und in jüngster Zeit CD, eine weitere rezessive Erbkrankheit der Rasse Holstein, die die Tiergesundheit in der Aufzuchtphase stark beeinträchtigt und das Tierwohl durch eine geschwächte Immunabwehr oder Durchfall deutlich mindert. Der unangemessene Einsatz von Antibiotika zur Behandlung von Tieren mit genetisch bedingten Krankheiten wie BLAD, BLIRD oder CD kann zu einer unnötigen und leicht vermeidbaren antimikrobiellen Resistenz führen. Daher sollte bei Rindern mit klinischem Verdacht auf BLIRD die Diagnose durch einen Gentest bestätigt werden.

Aus züchterischer Sicht steht mit der genetischen Diagnostik ein Werkzeug zur Verfügung, um unter Berücksichtigung der elterlichen Genotypen weitere Fälle zu vermeiden. Das Beispiel CD zeigt jedoch, dass diese Information offensichtlich nicht immer beachtet wird. Die Allelfrequenz für BLIRD und CD liegt momentan auf ungefähr gleichem Niveau und es ist davon auszugehen, dass es mehrere Jahre erfordert, um diese Erbfehler aus der Population züchterisch auszuschliessen. Die anderen Erbkrankheiten der Holsteinrinder wie BLAD und DUMPS treten kaum noch auf, auch CVM und BY sind sehr selten geworden. Somit ist der züchterische Weg auch für die neue Erbkrankheit BLIRD eindeutig zu empfehlen, wobei festzustellen ist, dass offensichtlich zumindest bei CD immer noch vereinzelt Anlageträger miteinander verpaart werden, sogenannte Risikopaarungen, was letztlich aus veterinärmedizinischer Sicht abzulehnen ist. Derzeit wird in der Schweiz eine sogenannte Erbfehlerampel in die ver-

schiedenen bestehenden digitalen Anwendungen des Besamungsmanagements integriert, die bei Beachtung entscheidend zur Vermeidung von Risikopaarungen beitragen kann.

Abkürzungen

APOB = Apolipoprotein B

BLIRD = bovine lymphocyte intestinal retention defect

BY = Brachyspina

CD = Cholesterindefizit

CVM = complex vertebral malformation

ITGB7 = integrin subunit beta 7

LRF = BLIRD-frei

LRC = BLIRD-Träger heterozygot

LRS = BLIRD-Träger homozygot

SNP = single nucleotide polymorphism

Danksagung

Die Studie wurde im Rahmen der von der Arbeitsgemeinschaft Schweizerischer Rinderzüchter (ASR) sowie vom Bundesamt für Landwirtschaft (BLW) unterstützten Projekts SWISScow2.0 finanziell unterstützt. Wir danken Alex Barenco von der Genossenschaft swissherdbook Zollikofen, sowie der Zuchtorganisation Holstein Switzerland Posieux, sowie den Genetikanbietern Swisgenetics Zollikofen und Select Star SA Puplinge sowie den Landwirtschaftsbetrieben für die gewährte Unterstützung.

BLIRD – une nouvelle maladie génétique chez les bovins Holstein en Suisse

Récemment, une nouvelle maladie héréditaire récessive, le défaut de rétention intestinale des lymphocytes bovins (*bovine lymphocyte intestinal retention defect* BLIRD), a été découverte chez les bovins Holstein en France. Elle est causée par une variante du gène *Integrin subunit beta 7 (ITGB7)*. L'altération de la molécule d'adhésion cellulaire résultant de cette mutation ponctuelle est responsable de l'altération du transfert des lymphocytes T CD4 du sang vers le tissu intestinal. L'objectif de cette étude était d'évaluer la fréquence allélique de cette variante délétère dans la population Holstein locale et d'examiner cliniquement dix bovins Holstein suisses atteints de BLIRD afin de caractériser le phénotype de cette nouvelle maladie héréditaire, qui est encore inconnue de la communauté vétérinaire. La BLIRD a été associée à une grave détérioration de la santé des animaux pendant la phase d'élevage et à une réduction significative de leur bien-être en raison de l'affaiblissement des défenses immunitaires, d'un développement inférieur à la moyenne et de diarrhées récurrentes. Des examens complémentaires ont révélé une augmentation des valeurs leucocytaires et une légère augmentation de l'âge moyen au premier vêlage. Les animaux homozygotes affectés sont étiquetés au niveau international comme homozygotes porteurs de BLIRD (LRS), hétérozygotes porteurs de BLIRD (LRC) et exempts de BLIRD (LRF). Une pratique de consanguinité évidente a été clairement démontrée par l'analyse généalogique des dix animaux, qui remontent tous au taureau fondateur potentiel. La BLIRD a été ainsi détectée et décrite pour la première fois en Suisse. La allèle délétère *ITGB7* a une fréquence de 2,1 % dans la population Holstein suisse actuelle, ce qui est inférieur au niveau de la allèle délétère de l'*apolipoprotéine B (APOB)* associée à la déficience en cholestérol (CD), dont la fréquence est de 3,9 %. Bien que relativement rare, il convient de prêter attention au génotype BLIRD lors de l'accouplement afin d'exclure de la reproduction d'autres animaux affectés.

Mots clés: Bovins, défauts génétiques récessifs, pertes d'élevage, hygiène d'élevage

BLIRD – una nuova malattia genetica nei bovini della razza Holstein in Svizzera

Recentemente, è stata scoperta una nuova malattia ereditaria, il *bovine lymphocyte intestinal retention defect* (BLIRD), nei bovini di razza Holstein in Francia, causata da una variante del gene *Integrin subunit beta 7 (ITGB7)*. La molecola di adesione cellulare alterata risultante da questa mutazione puntiforme è responsabile dell'alterato trasferimento dei linfociti T CD4 dal sangue ai tessuti intestinali. L'obiettivo di questo studio era di valutare la frequenza allelica di questa variante deleteria nella popolazione locale di Holstein e esaminare clinicamente dieci bovini Holstein affetti da BLIRD, provenienti dalla Svizzera, al fine di caratterizzare il fenotipo di questa nuova malattia ereditaria, ancora sconosciuta nella comunità veterinaria. Il BLIRD è stato associato a una salute animale gravemente compromessa nella fase di allevamento e a un benessere animale significativamente ridotto a causa delle difese immunitarie indebolite, uno sviluppo sotto la media e diarrea ricorrente. Esami ulteriori hanno rivelato un incremento dei valori dei leucociti e un leggero aumento dell'età media al primo parto. Gli animali omozigoti affetti sono etichettati a livello internazionale come omozigoti portatori di BLIRD (LRS), eterozigoti portatori di BLIRD (LRC) e liberi da BLIRD (LRF). Un'evidente pratica di consanguineità è stata chiaramente dimostrata dall'analisi del pedigree dei dieci animali, che tutti risalgono al potenziale toro fondatore. Qui, il BLIRD è stato rilevato e descritto per la prima volta in Svizzera. L'allele variante di *ITGB7* ha una frequenza del 2,1% nella popolazione attuale di Holstein svizzera, inferiore al livello dell'allele variante associato alla carenza di colesterolo (CD) dell'*apolipoproteina B (APOB)* con una frequenza del 3,9%. Sebbene relativamente raro, si dovrebbe prestare attenzione al genotipo di BLIRD durante l'accoppiamento per escludere ulteriori animali affetti dalla riproduzione.

Parole chiave: bovini, difetti genetici recessivi, perdite di riproduzione, igiene della riproduzione

BLIRD – eine neue genetische Erkrankung beim Holsteinrind in der Schweiz

T. Leuenberger,
J.G.P. Jacinto,
F.R. Seefried,
C. Drögemüller

BLIRD – eine neue genetische Erkrankung beim Holsteinrind in der Schweiz

T. Leuenberger,
J.G.P. Jacinto,
F.R. Seefried,
C. Drögemüller

Literaturnachweis

- ¹ Animal Health Diagnostic Center. Routine Hemogram Reference Intervals. (2024, July 31). <https://www.vet.cornell.edu/animal-health-diagnostic-center/laboratories/clinical-pathology/reference-intervals/hematology-advia-2120/>
- ² Besnard F, Guintard A, Grohs C, Guzylack-Piriou L, Cano M, Escoufflaire C, Hozé C, Leclerc H, Buronfosse T, Dutheil L, Jourdain J, Barbat A, Fritz S, Deloche M, Remot A, Gaussères B, Clément A, Bouchier M, Contat E, Relun A, Plassard V, Rivière J, Péchoux C, Vilotte M, Eche C, Kuchly C, Charles M, Boulling A, Viard G, Minéry S, Barbey S, Birbes C, Danchin-Burge C, Launay F, Mattalia S, Allais-Bonnet A, Ravary B, Millemann Y, Guatteo R, Klopp C, Gaspin C, Iampietro C, Donnadiou C, Milan D, Arcangioli M, Boussaha M, Foucras G, Boichard D, Capitan A: Massive detection of cryptic recessive genetic defects in cattle mining millions of life histories. *bioRxiv*. Published online January 1 (Preprint), 2023:2023.09.22.558782. doi:10.1101/2023.09.22.558782.
- ³ Charlier C, Agerholm JS, Coppieters W, Karlskov-Mortensen P, Li W, de Jong G, Fasquelle C, Karim L, Cirera S, Cambisano N, Ahariz N, Mullaart E, Georges M, Fredholm M.: A deletion in the bovine FANCI gene compromises fertility by causing fetal death and brachyspina. *PLoS One*. 2012;7(8):e43085. doi: 10.1371/journal.pone.0043085.
- ⁴ EU Holstein. (2024, April 20). https://www.euholsteins.com/wp-content/uploads/2023/05/02_-Aurelien-Capitan_EHRC_Capitan_anim4.pdf
- ⁵ Genetic traits. (2024, March 13) WHFF. <https://whff.info/genetic-traits/>
- ⁶ Gross JJ, Schwinn AC, Schmitz-Hsu F, Menzi F, Drögemüller C, Albrecht C, Bruckmaier RM: Rapid Communication: Cholesterol deficiency-associated APOB mutation impacts lipid metabolism in Holstein calves and breeding bulls. *J Anim Sci*. 2016 Apr;94(4):1761–6. doi: 10.2527/jas.2016-0439.
- ⁷ Häfliger IM, Hofstetter S, Mock T, Stettler MH, Meylan M, Mehinagic K, Stokar-Regenscheit N, Drögemüller C: APOB-associated cholesterol deficiency in Holstein cattle is not a simple recessive disease. *Anim Genet*. 2019 Aug;50(4):372–375. doi: 10.1111/age.12801.
- ⁸ Häfliger IM, Spengeler M, Seefried FR, Drögemüller C: Four novel candidate causal variants for deficient homozygous haplotypes in Holstein cattle. *Sci Rep*. 2022;12(1):5435. doi:10.1038/s41598-022-09403-6.
- ⁹ Kipp S, Segelke D, Schierenbeck S, Reinhardt F, Reents R, Wurmser C, Pausch H, Fries R, Thaller G, Tetens J, Pott J, Haas D, Raddatz BB, Hewicker-Trautwein M, Proios I, Schmicke M, Grünberg W: Identification of a haplotype associated with cholesterol deficiency and increased juvenile mortality in Holstein cattle. *J Dairy Sci*. 2016 Nov;99(11):8915–8931. doi: 10.3168/jds.2016-11118.
- ¹⁰ Menzi F, Besuchet-Schmutz N, Fragnière M, Hofstetter S, Jagannathan V, Mock T, Raemy A, Studer E, Mehinagic K, Regenscheit N, Meylan M, Schmitz-Hsu F, Drögemüller C: A transposable element insertion in APOB causes cholesterol deficiency in Holstein cattle. *Anim Genet*. 2016 Apr;47(2):253–7. doi: 10.1111/age.12410.10.
- ¹¹ Nagahata H: Bovine leukocyte adhesion deficiency (BLAD): a review. *J Vet Med Sci*. 2004 Dec;66(12):1475–82. doi: 10.1292/jvms.66.1475.
- ¹² Mock T, Mehinagic K, Menzi F, Studer E, Oevermann A, Stoffel MH, Drögemüller C, Meylan M, Regenscheit N: Clinicopathological Phenotype of Autosomal Recessive Cholesterol Deficiency in Holstein Cattle. *J Vet Intern Med*. 2016 Jul;30(4):1369–75. doi: 10.1111/jvim.13976.
- ¹³ Proceedings of 12th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production (WCGALP). Wageningen Academic Publishers books. <https://www.wageningenacademic.com/doi/book/10.3920/978-90-8686-940-4/>
- ¹⁴ Schweizer Bauer. (2024, April 29) <https://www.schweizerbauer.ch/tiere/milchvieh/fruehe-besamung-erhoeht-lebensleistung/>
- ¹⁵ Schwenger B, Schöber S, Simon D: DUMPS cattle carry a point mutation in the uridine monophosphate synthase gene. *Genomics*. 1993 Apr;16(1):241–4. doi: 10.1006/geno.1993.1165.
- ¹⁶ Shuster DE, Kehrli ME Jr, Ackermann MR, Gilbert RO: Identification and prevalence of a genetic defect that causes leukocyte adhesion deficiency in Holstein cattle. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992 Oct 1;89(19):9225–9. doi: 10.1073/pnas.89.19.9225.
- ¹⁷ Thomsen B, Horn P, Panitz F, Bendixen E, Petersen AH, Holm LE, Nielsen VH, Agerholm JS, Arnbjerg J, Bendixen C: A missense mutation in the bovine SLC35A3 gene, encoding a UDP-N-acetylglucosamine transporter, causes complex vertebral malformation. *Genome Res*. 2006 Jan;16(1):97–105. doi: 10.1101/gr.3690506.

Korrespondenzadresse

Cord Drögemüller
Institut für Genetik, Vetsuisse-Fakultät, Universität Bern,
Bremgartenstrasse 109a
CH-Bern
E-Mail: cord.droegemueller@unibe.ch