



Avelsarbetets roll i kampen mot antibiotikaresistenta bakterier

-hur kan avel och genredigering reducera behovet av antibiotika till produktionsdjur?

Ebba Gustafsson

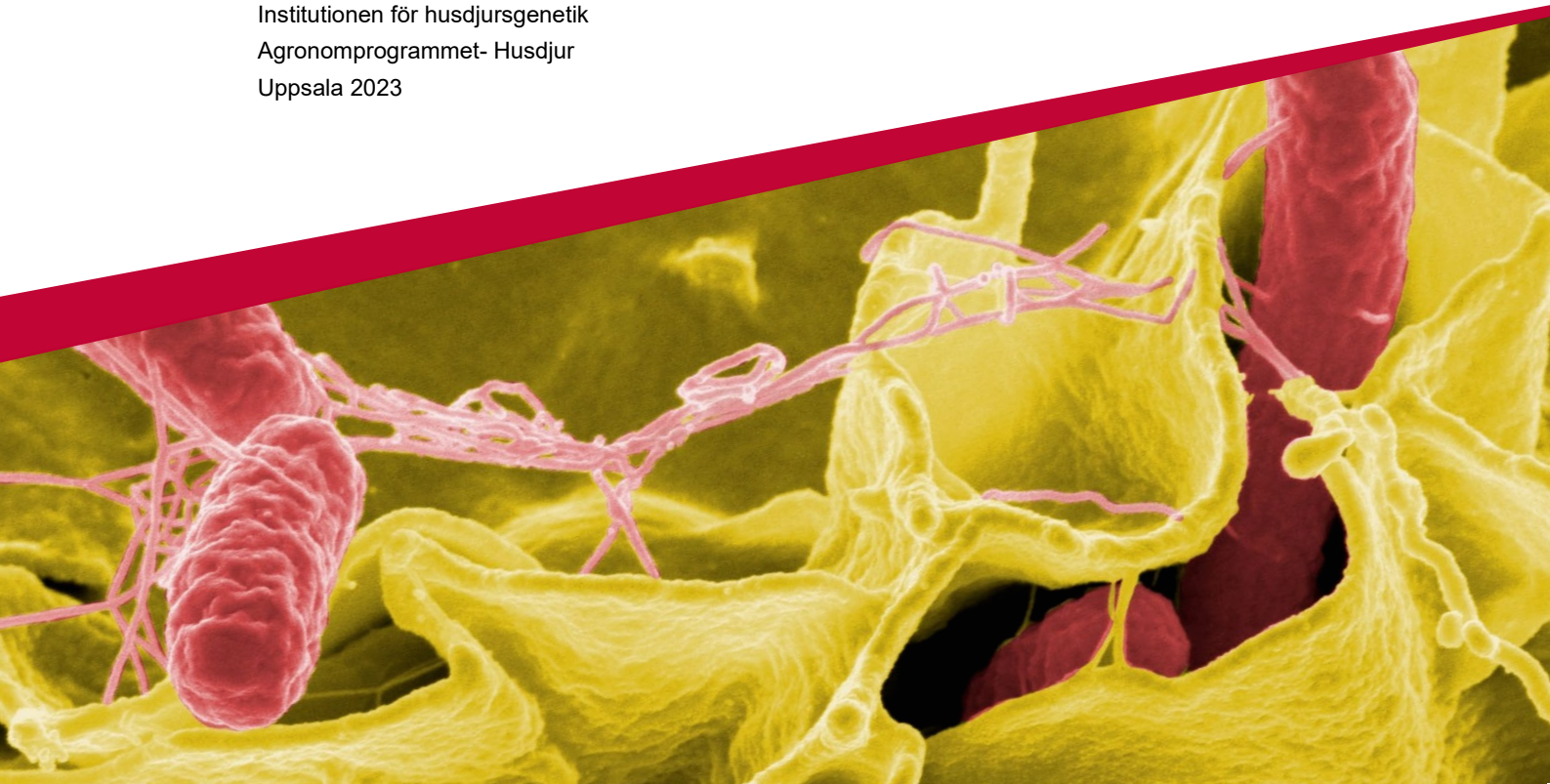
Självständigt arbete • 15 hp

Sveriges lantbruksuniversitet, SLU

Institutionen för husdjursgenetik

Agronomprogrammet- Husdjur

Uppsala 2023



Avelsarbetets roll i kampen mot antibiotikaresistenta bakterier -hur kan avel och genredigering reducera behovet av antibiotika till produktionsdjur?

*The use of animal breeding in the fight against antibiotic resistant bacteria
-how can breeding and gene editing reduce the need for antibiotics for production
animals?*

Ebba Gustafsson

Handledare: Lotta Rydhmer, SLU, Institutionen för husdjursgenetik
Examinator: Erling Strandberg, SLU, Institutionen för husdjursgenetik

Omfattning: 15hp
Nivå och fördjupning: Grundnivå, G2E
Kurstitel: Självständigt arbete i husdjursvetenskap, G2E
Kurskod: EX0865
Program/utbildning: Agronomprogrammet - Husdjur
Kursansvarig inst.: Institutionen för husdjurens utfodring och vård
Utgivningsort: Uppsala
Utgivningsår: 2023
Omslagsbild: National Institute of Allergy and Infectious Diseases (2008).
Salmonella. [Photometric Interpretation]. Tillgänglig: Flickr.
<https://www.flickr.com/photos/niaid/5613656967/in/photostream/>
[2023-03-31]
Upphovsrätt: Alla bilder används med upphovspersonens tillstånd
Nyckelord: antibiotikaresistens, avel, husdjur, selektion, bakteriell infektion,
infektionsresistens, infektionstolerans, genredigering, genetisk
markör, genom, CRISPR

Sveriges lantbruksuniversitet

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för husdjursgenetik

Sammanfattning

Antibiotikaresistenta bakterier utgör ett globalt hot för både sjukvård och livsmedelsproduktion då de begränsar möjligheten att behandla bakterieinfektioner hos både människor och djur. Förekomsten av resistent bakterier växer globalt till följd av överflöd och felaktig användning av antibiotikapreparat. Animalieproduktionen är ansvarig för majoriteten av antibiotikakonsumtionen och åtgärder krävs för att reducera behovet av antibiotika till djur. Att via avel och genredigering förbättra djurs resistens- och toleransegenskaper mot bakterieinfektioner har föreslagits som en lösning. Studier och empiriska exempel visar att det med dessa tekniker faktiskt är möjligt att skapa djur med bättre resistens mot bakteriella infektioner, samt att dessa djur även konsumerar mindre antibiotika. Genredigering har, trots dess hårda reglering och behov av teknisk utveckling, potential att möjliggöra introduktion av resistens och toleransegenskaper som inte förekommer i populationen eller kan åstadkommas via selektion. Innan selektion eller genredigering för ökad resistens mot specifika bakterier eller tolerans mot bakterieinfektioner kan appliceras storskaligt krävs dock vidare forskning, specifikt gällande diverse genetiska korrelationer och risken för samevolution mellan bakterie och värdjur för att undvika oönskade effekter av avelsarbetet.

Nyckelord: antibiotikaresistens, avel, husdjur, selektion, bakterieinfektion, infektionsresistens, infektionstolerans, genredigering, genetisk markör, genom, CRISPR

Abstract

Antibiotic-resistant bacteria poses a global threat to both healthcare and food production as it limits the ability to treat bacterial infections in both humans and animals. Despite this threat the number of resistant bacteria is still growing globally due too excessive and incorrect antibiotic use. A majority of the global antibiotic consumption can be traced back to the livestock production sector and measures are needed to reduce the requirement for antibiotics in production animals. Improving resistance and tolerance properties of animals against bacterial infections through breeding and gene editing has been proposed as a solution. Studies and empirical examples show that with the help of these techniques it is in fact possible to create animals with better resistance to bacterial infections, which then in turn also consume less antibiotics. Gene editing, despite it being strictly regulated and in need of technological development, has the potential to enable the introduction of resistance and tolerance traits from other populations or even species that cannot be achieved through simple selection. However, before either techniques can be applied on a larger scale to improve livestock resistance to specific bacteria or tolerance for bacterial infections further research is required in order to avoid unwanted effects of the genetic improvement, specifically regarding various genetic correlations and the risk of co-evolution between bacteria and host animals.

Keywords: antibiotic resistance, breeding, livestock, selection, bacterial infection, disease resistance, disease tolerance, gene editing, genetic marker, genome, CRISPR

Innehållsförteckning

Figurförteckning	1
Inledning	2
Litteraturoversikt	3
2.1 Antibiotikaresistens	3
2.2 Antibiotikaanvändning	4
2.2.1 Antibiotika till produktionsdjur	4
2.2.2 Regelverk för användning av antibiotika.....	4
2.3 Husdjursavel	5
2.3.1 Resistens och toleransegenskaper	5
2.3.2 Avelsvärdering	6
2.3.3 Genomisk selektion	7
2.3.4 Markörbaserad selektion och gentester	7
3.1 Genredigering	8
3.1.1 Regelverk för användning av genredigering.....	9
Diskussion	10
Slutsats	14
Referenser	15
Tack	20

Figurförteckning

Figur 1 Uppfödning av bakterier med resistensegenskaper under selektionstryck av antibiotika	3
--	---

Inledning

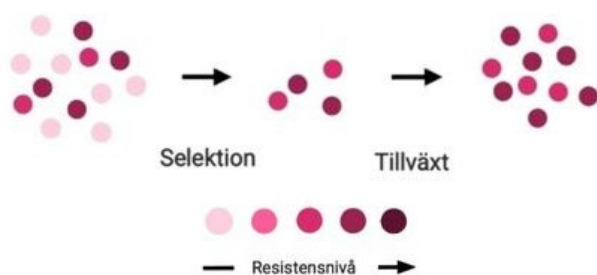
Antibiotika har sedan upptäckten 1928 kommit att bli ett av de viktigaste medicinska framstegen som möjliggjort behandling av tidigare obotliga bakterieinfektioner (O'Neill 2014). Överanvändningen har dock lett till en stadig utveckling av resistenta bakterier (Christaki et al. 2020). Utvecklingen av resistens sker naturligt hos bakterier men påskyndas av ökad antibiotikaanvändning (Christaki et al. 2020). Begränsas inte resistensutvecklingen riskerar människor att i framtiden dö i infektioner vi tidigare enkelt kunnat bota (Murray et al. 2022). Livsavgörande ingrepp som cancerbehandling och transplantationer kommer också bli svåra att utföra då de kräver antibiotika för att förhindra bakterieinfektion i samband med ingreppen (Teillant et al. 2015). Redan idag uppskattas att mellan 700 000 och 4 950 000 dödsfall per år kan kopplas till infektioner av resistenta bakterier (Murray et al. 2022; Ringborg 2022). Trots att 70% av all antibiotika ges till produktionsdjur har insatser för att minska användningen hittills koncentrerats till humansjukvården i stora delar av världen (Ringborg 2022). För att bromsa utvecklingen av resistenta bakterier och säkerställa framtida generationers hälsa måste således fokus riktas på att även minimera antibiotikaanvändning till djur.

Syftet med denna litteraturstudie är därför att redogöra för hur avelsarbete och genredigering kan minimera behovet av antibiotika till produktionsdjur för att begränsa förekomsten av antibiotikaresistens (AR) globalt.

Litteraturöversikt

2.1 Antibiotikaresistens

Antibiotikaresistenta bakterier har egenskaper vilka gör dem motståndskraftiga mot en eller flera typer av antibiotika. Resistensegenskaper kan vara nedärvda eller förvärvade (Munita & Arias 2016). Förvärvad resistens kan uppstå via mutationer av bakteriens arvs massa eller genom upptag av främmande genetiskt material via horisontell genöverföring (Christaki et al. 2020). Förekomsten och utvecklingen av resistens sker naturligt hos bakterier men påskyndas av ökad antibiotikaanvändning (Ringborg 2022). Detta då närvaro av antibiotika ökar selektionstrycket för resistensegenskaper genom att döda de bakterier som saknar resistens (Christaki et al. 2020). Närvaro av antibiotika påskyndar även bakteriers mutationsfrekvens vilket ökar risken för uppkomsten av resistensegenskaper



Figur 1 Uppförökning av bakterier med resistensegenskaper under selektionstryck av antibiotika

fenomen är från 1960-talet då tidigare okända meticillinresitenta bakterier uppkom bara ett år efter att meticillin först introducerats (Sengupta et al. 2013). Utvecklingen av nya antibiotikapreparat var fram till 1980-talet snabb nog för att uppväga resistensutvecklingen men har därefter avstannat. Detta till följd av en bristande lönsamhet vilket lett till ökade problem med resistenta bakterier (Christaki et al. 2020).

(Sengupta et al. 2013). Graden av antibiotikakonsumtion påverkar på detta sätt direkt resistensutveckling hos bakterier (Bell et al. 2014). Historien visar att bakterier med tidigare okända resistensegenskaper uppkommit varje gång ett nytt antibiotikum introducerats (Christaki et al. 2020). Ett tidigt exempel på detta återkommande

2.2 Antibiotikaanvändning

Konsumtionen av antibiotika till humant bruk skattades år 2018 globalt till drygt 40 biljoner definierad dygnsdoser (DDD) (Browne et al. 2021), en knapp ökning från 2015 då totalkonsumtionen uppskattades vara 34,8 biljoner DDD (Klein et al. 2018). Världshälsoorganisationen WHO har sedan 2017 delat in antibiotika i tre klasser utifrån deras betydelse för humanhälsan och risk för resistensutveckling: extremt viktig, mycket viktig eller viktig för humant bruk (Zanichelli et al. 2023). Idag uppskattas globalt cirka 70% av all antibiotika användas till djur (Van Boeckel et al. 2017; Ringborg 2022), varav en stor del klassas som extremt viktig för humanhälsan (EMA 2022).

2.2.1 Antibiotika till produktionsdjur

Rapporteringen gällande bruk av antimikrobiella ämnen (AMU) till djur, inklusive antibiotika, är bristfällig och i flertalet publikationer används statistiska modeller för att skatta totalkonsumtionen (Mulchandani et al. 2023). Van Boeckel et al. (2017) estimerade den totala mängden AMU till djur år 2013 att uppgå till 131 109 ton och Mulchandani et al. (2023) skattade samma siffra år 2020 till 99 502 ton. Information gällande mängden antibiotika till livsmedelsproducerande djur är än mer ofullständig. Majoriteten av AMU till djur utgörs dock av antibiotika och vanligast klasserna är tetracykliner 40% och penicillin 14% (Góchez et al. 2022). De djurslagen som konsumerar mest AMU är enligt skattningar gris, fjäderfä och nötkreatur i fallande ordning (Schar et al. 2020). Antibiotika stod även för den största delen av AMU inom akvakultur och de vanligast förekommande klasserna var kinoloner 27% och tetracykliner 20% (ibid).

Antibiotika, används inom animalieproduktion i tre huvudsakliga syften 1) behandla sjukdom, 2) förebygga sjukdom och 3) främja tillväxt (Tiseo et al. 2020). Globalt förlitar sig många aktörer på antibiotika för att upprätthålla en effektiv animalieproduktion (CDDEP 2021). Utöver förbättrad tillväxt tillåter även antibiotika att fler djur kan hållas på samma yta och bidrar till att upprätthålla produktion trots bristande skötsel och djurmiljö (SIANI & SLU Global 2016). Många länder, särskilt låg och medelinkomstländer, är således delvis beroende av antibiotika för att kunna säkra tillgången på animalieprodukter (ibid).

2.2.2 Regelverk för användning av antibiotika

Reglering av antibiotika till djur varierar globalt (Ringborg 2022). Redan år 1986 förbjöd Sverige antibiotika i tillväxtfrämjande syfte och år 2006 infördes samma förbud i EU (SVA 2022). År 2022 förbjöds import till EU av produkter producerade med tillväxtfrämjande antibiotika (Europaparlamentets och rådets förordning 2019/6 2018). Samma förordning gjorde det även möjligt att

öronmärka specifika klasser av värdefull antibiotika till humant bruk. Globalt används fortfarande antibiotika i subterapeutiska doser i flertalet länder för att stimulera tillväxt (Mulchandani et al. 2023). År 2020 rapporterade världsorganisationen för djurhälsa OIE att det i 25% av totalt 157 tillfrågade länder förekom bruk av antibiotika i tillväxtfrämjande syfte. Att ge antibiotika i förebyggande syfte till djurgrupper, profylax, eller i syfte att uppväga bristande djurhållning är ej tillåtet i EU från år 2022. Förebyggande behandling av enstaka individer är dock fortsatt tillåtet (Europaparlamentets och rådets förordning 2019/6 2018). Globalt förekommer förebyggande antibiotikabehandling av djur och djurgrupper i många länder där det ännu ej är reglerat i lag (CDDEP 2021).

2.3 Husdjursavel

Ett sätt att reducera animalieproduktionens antibiotikakonsumtion är att minimera förekomsten och konsekvenserna av bakterieinfektioner i produktionen (Pollock et al. 2020). Människan har länge selekterat djur för betydelsefulla produktionsegenskaper och med en ökande resistensproblematik framstår egenskaper vilka skyddar djuren mot bakterieinfektioner som allt viktigare (Bishop & Woolliams 2014).

2.3.1 Resistens och toleransegenskaper

Det immunologiska försvaret mot infektioner av bakterier kan grovt delas in i två delar; resistens och tolerans (Råberg et al. 2007). Resistens syftar på värddjurets förmåga att minimera patogentrycket genom att förhindra intrång av patogener och kontrollera deras livscykel (Doeschl-Wilson & Kyriazakis 2012). Tolerans beskriver istället värddjurets förmåga att begränsa hälsopåverkan vid ett visst patogentryck (Schneider & Ayres 2008). Egenskaperna påverkas av genetiska komponenter och det finns en genetisk variation för både resistens och tolerans bland våra produktionsdjur (Råberg et al. 2007; Pal & Chakravarty 2020). Enligt Knap & Doeschl-Wilson (2020) är den mest korrekta metoden för att mäta en individs resistensfenotyp att registrera patogentryckt i individen vid upprepade tillfällen. Fenotypen för tolerans uppmäts enligt Simms (2000) bäst som förändringen i individens prestation vid olika patogentryck.

Genetiska korrelationer mellan resistens och toleransegenskaper har observerats i flertalet studier (Knap & Doeschl-Wilson 2020) samtidigt som andra inte funnit signifikanta samband (Saura et al. 2019). Yáñez et al. (2010) fann en negativ genetisk korrelation (-0.61 ± 0.15) mellan resistens och tolerans hos atlantlax infekterade med bakterien *Piscirickettsia salmonis*. Råberg et al. (2007) fick liknade resultat för resistens och tolerans mot parasiten *Plasmodium chabaudi* hos möss, alltså en ogynnsam genetisk korrelation mellan egenskaperna.

En möjlig korrelation som nämnts bland annat av Wilkie & Mallard (1999) är att selektion för resistens mot en viss patogen skulle kunna göra värdjuret mer mottaglig för andra infektioner. Vissa menar dock att detta endast stämmer för patogener som triggar olika immunrespons och att korrelationen snarare är gynnsam för resistens mot patogener som ger likande immunologisk reaktion (Robinson et al. 2017). Selektion för bättre resistens kompliceras vidare av möjligheten att samevolution kan ske mellan patogen och värdjur (Roy & Kirchner 2000). Samevolution anses kunna uppstå då värdjurets resistensegenskaper förbättras eftersom detta likt antibiotika direkt påverkar och utsätter patogenen för ett selektionstryck (Knap & Doeschl-Wilson 2020).

Tysta smittbärare

Asymtomatiska superspridare eller tysta smittbärare är individer vilka trots infektion inte uppvisar kliniska sjukdomssymtom. (Gopinath et al. 2014). Medzhitov et al. (2012) menar att dessa individer uppvisar en hög grad av tolerans vilket hindrar dem från att insjukna, dock utan att patogentrycket minimeras vilket då leder till ökad smittspridning i populationen (ibid). Ofta kan en stor del (80%) av smittspridningen härledas till superspridare trots att de många gånger utgör en liten del (20%) av alla infekterade individer i populationen (Woolhouse et al. 1997).

2.3.2 Avelsvärdering

Hälsa blir allt vanligare i avelsmålen för produktionsdjur men ännu har inte riktad selektion för resistens eller tolerans mot infektionssjukdomar prioriterats (Knap & Doeschl-Wilson 2020), detta på grund av svårigheten och kostnaden att mäta resistens och toleransfenotyper (Pal & Chakravarty 2020). För att registrera individers resistens och tolerans mot en patogen måste de aktivt utsättas för infektionen i ett ”challenge test” eller via ett naturligt utbrott (Bishop & Woolliams 2014). För tolerans tillkommer även svårigheten att registreringar av djurets prestation måste ske upprepade gånger under olika patogentryck (ibid). Metoderna för att avläsa patogentrycket kan dessutom vara både invasiva och tidskrävande (Robinson et al. 2017).

Ett sätt att kringgå problematiken med fenotypregistrering är via indirekt selektion (Pal & Chakravarty 2020). Förutsatt att indikatoregenskaper har en tillräckligt hög arvbarhet, stark korrelation till målegenskapen och är lättare att registrera (ibid). Exempel på sådana indikatoregenskaper är dokumenterad antibiotikabehandling av mastit och juverform som indirekta mått på mjölkorns mastitresistens (Khatib 2015).

Mastitresistens

Mastit är den mest förekommande och kostsamma sjukdomen bland svenska mjölkkor. Inflammationen orsakas vanligen av bakterier och kliniska fall behandlas ofta med antibiotika (SVA uå). Mastitresistens har sedan 1982 ingått i de nordiska avelsmålen för mjölkkor. Idag används en kombination av direkta och indirekta fenotypregistreringar i form av celltal, antal dokumenterade kliniska mastiter och juverform som underlag för beräkning av avelsvärden (VikingGenetics 2022). Mellan 2012 och 2021 har avelsarbetet för bättre juverhälsa inte bara resulterat i lägre förekomst av klinisk mastit men det har även lett till att 136 500 färre antibiotikadoser använts i Sverige för behandling av mastit¹.

2.3.3 Genomisk selektion

Genomisk selektion (GS) är intressant inom avel för resistens och tolerans då det erbjuder en möjlighet att minska kostnader för fenotypregistrering (Bishop & Woolliams 2014). GS utgår från en referenspopulation för vilken fenotyp information för den aktuella egenskapen samt varje individs genotyp i ett stort antal SNP-markörer är känd (Meuwissen et al. 2016). Fenotypregistreringarna används för att skatta effekten på den aktuella egenskapen av olika alleler i SNP-markörer som finns spridda över hela genomet (Mark & Fikse 2010; Meuwissen et al. 2016). Selektionskandidater kan därefter erhålla genomiska avelsvärden (G-EBV) för egenskapen och selekteras enkom baserat på den genomiska informationen (Lehrman et al. 2020). På detta sätt kan GS minska behovet av fenotypregistrering bland selektionskandidater (Meuwissen et al. 2016).

Genomisk selektion för resistens hos regnbåge

I en studie av Liu et al. (2015) på regnbåge identifierades 18 SNP-markörer kopplade till resistens mot infektionen flavobakterios (BCWD). Markörerna användes sedan av Vallejo et al. (2017) för att skatta G-EBV för BCWD-resistens hos regnbåge i en kommersiell avelsbesättning. Vid jämförelse med avelsvärden skattade utan genomisk information konstaterade att säkerheten var signifikant högre för G-EBV.

2.3.4 Markörbaserad selektion och gentester

Resistens och tolerans är i regel komplexa polygena egenskaper men undantag finns och vissa egenskaper styrs av en specifik gen eller haplotyp (Meuwissen et

¹ Hans Stålhammar f.d. VikingGenetics via föreläsning 2022-10-03 av Erling Strandberg professor i husdjursgenetik vid SLU

al. 2016). Markörbaserad selektion (MAS) och gentest kan användas för selektion av individer med denna typ av egenskaper (Oldenbroek & van der Waaij 2014). Är DNA-sekvensen som påverkar egenskapen redan känd kan ett gentest användas för direkt selektion av individer med det fördelaktiga anlaget. Även om DNA-sekvensen för den styrande genen är okänd kan MAS användas tack vare kända genetiska markörer vilka är i kopplingsojämvikt (LD) med den del av genomet som styr egenskapen man vill påverka (Lehrman et al. 2020). MAS och gentest kompletterar avelsvärdering för att påskynda avelsarbetet för monogena egenskaper (Oldenbroek & van der Waaij 2014).

Gentest för E. coli resistens

Infektion av enterotoxinbildande *E. coli* (ETEC) F4 och F18 orsakar spädgris- och avvänjningsdiarré med stora ekonomiska förluster som resultat. Resistens mot ETEC F4 och F18 hos gris är monogent recessiva egenskaper (Khatib 2015). F4 och F18 syftar på bakteriella protein vilka binder till extracellulära receptorer på grisarnas tarmepitel och underlättar infektion (Fairbrother et al. 2005). Vissa grisar är homozygoter för den recessiva allelen och saknar receptorer för F4 och F18 vilket gör dem mer resistenta mot *E. coli* F4/F18 (Khatib 2015). Gentest har använts i dansk grisavel för att identifiera resistenta djur. 2003 påbörjade Danbred selektion av F4 resistenta djur och lyckades på två år höja frekvensen av resistensgenotypen i dansk lantras med 11% (Pig Topics u.å.).

3.1 Genredigering

Genredigering har föreslagits som ett komplement till selektionsavel för att effektivare producera resistenta och toleranta djur (Zhao et al. 2019). Avel särskilt med GS är en effektiv och pålitlig metod men begränsas av den existerande genetiska variationen i populationen (Tait-Burkard et al. 2018). Genredigering möjliggör introduktion av nya mutationer eller redan kända gener från andra organismer, av samma eller annan art, för att påverka eller introducera nya egenskaper i en population (ibid). Även utan att inför nya mutationer eller gener från andra arter kan genredigering bidra till snabbare avelsframsteg särskilt för komplexa egenskaper (Zhao et al. 2019). Detta då genredigering kan skapa organismer med önskad genotyp genom riktade simultana förändringar i flera delar av genomet. Det kan ge ett snabbare framsteg än avel grundad på avelsvärden (ibid.). Genredigering med så kallad gensax möjliggör precisa förändringar av arvsmassan hos levande organismer (Lehrman et al. 2020). Tekniken utnyttjar cellens naturliga processer för DNA reparation och en gensax består av en domän som binder till en utvald DNA sekvens och en klyvningsdomän i form av enzym (Petersen 2017). Genom att använda en homologmall kan allt från nya baspar till hela gener introduceras med gensaxar

(Li et al. 2020). Tekniken kan också avlägsna delar av genomet, reglera genaktivitet och inducera mutationer (Gaj et al. 2016). En vanlig teknik för genredigering är clustered regularly interspaced short palindromic repeats (CRISPR) (ibid). Tekniken har redan använts för att skapa infektionsresistenta produktionsdjur både för forskningsändamål men även till livsmedelsproduktion (Petersen 2017).

Genredigering för tuberkulosresistens

Infektioner av den penicillinresistenta bakterien *Mycoplasma bovis* drabbar nötkreatur, orsakar tuberkulos och skapar stora kostnader för producenten (SVA 2023). Studier har identifierat genen NRAMP1 som betydelsefull för resistens mot infektion av *M. bovis* hos nötkreatur (Gao et al. 2017). År 2017 lyckades Gao et al. via genredigering producera kor av rasen holstein med ökad resistens mot just *M. bovis*. Forskarna använde två typer av CRISPR Cas9 för att infoga NRAMP1 i embryonala Holstein fibroblaster. Dessa implanterades sedan i 421 surrogatkvigor av samma ras och resultatet blev 20 kalvar varav endast 11 överlevde till tre månaders ålder. Kalvarnas resistens mot *M. bovis* testades slutligen både in vitro och in vivo och Gao et al. fann att genredigerade kalvar med NRAMP1 uppvisade bättre resistens mot *M. bovis* jämfört med kontrollgruppen.

3.1.1 Regelverk för användning av genredigering

EU har gemensam lagstiftning för genetiskt modifierade organismer (GMO) och definierar GMO som en organism vars genom förändrats på sätt som inte kan ske naturligt via parning eller rekombination (Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/18/EG 2021). Idag leder användning av gensaxar som CRISPR till reglerad GMO (Jordbruksverket 2023). All reglerad GMO kräver tillstånd och i EU finns inga GMO-djur godkända för kommersiellt bruk (Jordbruksverket 2023). Beslutet att klassa alla organismer framtagna med nya gentekniker som GMO är dock omdebatterat och många menar att beslutet måste ses över med tanke på den teknikutveckling som skett (Gentekniknämnden 2022). Utanför EU varierar GMO-lagstiftningen och vissa länder saknar helt regelverk kring genredigerade produktionsdjur (Genetic Literacy Project u.å.) Storbritannien beslöt 2023 att organismer framtagna med tekniker som CRISPR inte längre ska klassas som GMO (GOV.UK 2023). Året innan i godkändes också de första genetiskt redigerade nötkreaturen för livsmedelsproduktion i USA (FDA 2022). Lax genredigerad för bättre tillväxt är sedan tidigare godkänd för livsmedelproduktion i USA och även Japan har sedan år 2021 tillåtit försäljning av två fiskarter genredigerade med CRISPR (*Japan embraces CRISPR-edited fish* 2022; Medicine 2023).

Diskussion

Författarna till de studier som ingår i denna uppsats är eniga om att överanvändningen och missbruket av antibiotika har skapat den resistensproblematik vi ser idag. Det är även tydligt att AR inte bara utgör ett hot mot sjukvården men att livsmedelsproduktionen också påverkas då AR begränsar möjligheten att behandla bakterieinfektioner hos produktionsdjur. Flera studier, där ibland Van Boeckel et al. (2017) menar vidare att majoriteten av antibiotikakonsumtionen idag går till produktionsdjur. Metoder för att reducera behovet av antibiotika inom animalieproduktionen är således, i enlighet med CDDEP:s rapport från 2021, ett måste för att kunna bekämpa förekomsten av AR. Syftet med denna litteraturstudie var därför att undersöka hur avelsarbete och genredigering kan reducera behovet av antibiotika till produktionsdjur med målet att begränsa förekomsten av AR globalt.

I litteraturstudien framgår att både resistens och toleransegenskaper mot bakterieinfektioner påverkas av genetiska faktorer. Råberg et al. (2007) med flera har också skattat arvbarhet och genetisk variation för egenskaperna i flera djurpopulationer. Både resistens och tolerans mot bakterieinfektioner kan alltså förbättras genetiskt via selektion. Detta stödjer resonemanget av Pollock et al. (2020) att selektion för djur med bättre resistens eller tolerans mot bakterieinfektioner kan begränsa förekomsten och konsekvenserna av infektioner i produktionen och potentiellt då också behovet av antibiotika i terapeutiskt och profylaktiskt syfte.

Det finns redan exempel på att detta fungerar och de nordiska ländernas avelsarbete för mastitresistens hos mjölkkor är ett lysande exempel. Genom att inkludera mastitresistens i avelsmålen kunde Sverige som tidigare nämnts mellan år 2012 och 2021 spara hela 136 500 antibiotikadoser. Detta skapar en förhoppning att om samma typ av genetisk förbättring av resistens eller tolerans även hos andra produktionsdjur kan bidra till att reducera AR globalt. I exemplet med mastit hos kor användes direkta och indirekta mått på resistens i underlaget för avelsvärderingen men det finns även andra selektionsmetoder. Oavsett val av metod beskriver flera av de refererade artiklarna svårigheten med fenotypregistreringen av resistens och toleransegenskaper som ett av de största hindren för selektion av bakterieresistenta och toleranta djur. Detta är troligen varför tekniker som GS, gentest och MAS av flera förespråkats då

selektionskandidater med dessa metoder inte direkt behöver exponeras för patogen. Framgången med selektion för mastitresistenta kor i Norden utan dessa genomtekniker kan möjligen förklaras av att sjukdomen redan förekom i djurpopulationen, vilket eliminerade behovet av ”challenge tests”, men också av att resistensfenotyper relativt enkelt gick att registrera genom celltalsanalys från mjölkprov och indirekt via redan existerande veterinära journalanteckningar av klinisk mastit samt juverform. I de fall infektionen inte redan förekommer i djurpopulationen och inga enkla metoder för registrering av resistens och toleransegenskaper finns är troligtvis GS, gentest och MAS fortsatt mer fördelaktiga metoder.

Gentest och MAS framstår i litteraturen som effektiva metoder för att fixera en önskvärd allel i en population. Användningen av dessa tekniker för just selektion av resistens och toleransegenskaper är dock begränsad. Detta då majoriteten av dessa egenskaper är polygena vilket inte gör dem lämpade för denna typ av selektion. Skulle egenskapen mot förmodan vara monogen, som i fallet med *E. coli*-resistens hos gris, kan selektion med MAS eller gentest potentiellt vara fördelaktigt då de trots teknikutvecklingen inom GS fortsatt är både billigare och snabbare. Över lag är dock GS troligen mer användbart än gentest och MAS för selektion av resistens och tolerans då egenskaperna ofta är polygena. Utöver att selektionskandidater inte behöver exponeras för patogener kan även, vilket Vallejo et al. (2017) visade i sin studie, GS ge säkrare avelsvärden. Detta tillsammans med teknikens potential att korta generationsintervallen möjliggör större avelsframsteg med GS jämfört med icke genomisk avelsvärdering för resistens eller tolerans mot bakterieinfektioner.

Alla ovanstående selektionsmetoder begränsas av den existerande genetiska variationen för resistens och toleransegenskaper i populationen. Flera däribland Tait-Burkard et al. (2018) har därför föreslagit genredigering som ett alternativt sätt att skapa resistent eller toleranta djur utan sådana hinder. Tekniken kan inte bara användas för att som i exemplet med NRAMP1 kalvarna, förbättra resistensegenskaper som redan finns inom rasen. Potentiellt skulle även resistens och toleransegenskaper från andra raser eller till och med andra arter kunna introduceras via genredigering. Detta skulle kunna ses som en möjlighet att ta vara på redan existerande resistens och toleransegenskaper från exempelvis lantraser eller andra arter som uppvisar naturlig resistens eller tolerans mot vissa bakterieinfektioner.

Flera studier har redan med hjälp av genredigering förbättrat djurs resistens mot bakterieinfektioner. Frågan är dock om tekniken är utvecklad och effektiv nog för att i större skala kunna appliceras i pågående avelsprogram. I försöket med genredigerad holstein resulterade hundratals implantationer slutligen bara i 11 kalvar. Dessa uppvisade förvisso en bättre resistens men för att tekniken i praktiken ska kunna integreras i avelsarbetet och vara lönsam måste den troligtvis

först bli mer effektiv. Vidare behövs även studier som undersöker hur uppförökning och spridning till brukspopulationen av dessa resistensgener ska ske. Detta då majoriteten av djuren troligtvis behöver vara resistenta för att behovet av antibiotika ska reduceras märkbart samtidigt som det inte är praktiskt eller ekonomiskt genomförbart att genredigera alla djur i en population. Tillämpning av genredigering i avel begränsas ytterligare av teknikens hårda reglering i stora delar av världen. Genredigering är inte heller helt riskfritt och en farhåga speciellt gällande CRISPR är förekomsten av oavsiktliga förändring av arvsmassan ofta kallade "off target effects" (OTE) (Kawall et al. 2020). Misstagen uppstår om gensaxen fäster till och förändrar fel del av DNA-molekylen. För att minska förekomsten av OTE behövs mer forskning för att bättre kunna upptäcka misstag och affiniteten hos gensaxens DNA-bindande del behöver förbättras. Godkännandet av genredigerade djur till livsmedelsproduktion i allt fler länder visar dock på en ökad acceptans för tekniken. Detta skulle kunna indikera fler länder i framtiden tillåter genredigering som ett verktyg i aveln.

Oberoende av vilken metod som används för att genetiskt förbättra djurs resistens och tolerans mot bakterieinfektioner måste eventuella genetiska korrelationer kopplade till egenskaperna tas hänsyn till för att undvika oönskade effekter av selektionen. Knap & Doeschl-Wilson (2020) beskriver en potentiell genetisk korrelation mellan resistens mot och tolerans för patogena infektioner. Endast en studie påträffades rörande korrelationen mellan resistens och toleransegenskaper mot bakterier och det var Yáñez et al. (2010) som identifierade en negativ genetisk korrelation mellan resistens och tolerans mot bakterien *Piscirickettsia salmonis*. Att utifrån enbart en studie dra generella slutsatser om existensen av en genetisk korrelation för alla typer av bakterieinfektioner är dock svårt. Även om resultat från liknande studier av korrelationen mellan resistens och tolerans mot parasiter och virus visar sig tillämpbara även på bakterieinfektioner ger det inte större klarhet, eftersom vissa av dessa studier funnit ett signifikant samband mellan resistens och tolerans medan andra inte gjort det.

Närvaro av en negativ genetisk korrelation som föreslagits av Yáñez et al. (2010) vore ofördelaktigt för avel i syfte att minska behovet av antibiotika då förbättring av resistens mot en bakterie indirekt försämrar toleransen mot densamma och vice versa. Att i avelsprogram hantera ofördelaktiga korrelationer mellan viktiga egenskaper och fortfarande generera avelsframsteg för båda är dock inget nytt. För att kompensera för den ogynnsamma korrelationen krävs dock att båda egenskaperna inkluderas som separata avelsvärden vilket kräver fler fenotypregistreringar. Resultatet blir ett mindre avelsframsteg för respektive egenskap jämför med om bara den ena hade inkluderats. Utifrån detta resonemang framgår behovet av mer kunskap om den genetiska korrelationen mellan resistens och tolerans mot bakterieinfektioner innan resistens mot specifika

bakterier med gott samvete kan inkluderas i avelsmålen för produktionsdjur. Detta för att undvika oönskade effekter om en ogynnsam genetisk korrelation skulle visa sig existera mellan resistens- och toleransegenskaper.

Ett liknande resonemang som ovan kan appliceras på teorin att resistens mot en viss patogen skulle ha en ogynnsam genetisk korrelation med resistens mot en annan patogen, så som föreslagits av Wilkie & Mallard (1999). Denna teori dementeras dock av andra studier som i vissa fall går så långt som att hävda motsatsen. Robinson et al. (2017) pekar stället på en gynnsam genetisk korrelation mellan resistens mot flera patogener om dessa skapar liknande immunrespons hos värddjuret. Innan det är fastslaget om en korrelation existerar och huruvida denna är gynnsam eller inte bör resistens mot specifika bakterier inkluderas i avelsmål med försiktighet. Detta då selektionen vid en ogynnsam genetisk korrelation kan göra djuret mer mottagligt för andra bakteriella infektioner.

Författare som Roy & Kirchner (2000) har spekulerat i risken att avel för djur med bättre resistens mot patogener på liknade sätt som antibiotika skulle kunna skapa ett selektionstryck och stimulera utveckling av mer virulenta patogener. Om denna teori visar sig stämma skulle själva grundsyftet med avelsarbetet för bättre resistens, att minska behovet av antibiotika, helt raseras. Utifrån denna teori kan avel för ökad tolerans framstå som ett bättre alternativ då tolerans inte direkt påverkar patogenen och alltså inte utövar ett selektionstryck. Bristen på studier som undersöker effekterna av att avla djur för en bättre tolerans gör det dock svårt att uttala sig om huruvida detta stämmer. Toleranta individer i sig är inget nytt fenomen men benämns i litteraturen ofta som asymtomatiska superspridare eller tysta smittbärare. Flertalet studier där ibland Woolhouse et al. (1997) har beskrivet effekten dessa djur kan ha på smittspridningen och menar att de i regel står för runt 80% av alla infektioner i en population. Förvisso kan det stämma att mer toleranta djur skulle kunna reducera konsekvenserna av bakteriella infektioner på produktionen och då även minska behovet av antibiotika. Samtidigt leder vetenskapen om att toleranta individer ofta står för majoriteten av smittspridningen till tvivel om selektion eller genredigering för mer toleranta djur över huvud taget skulle få önskad effekt på konsumtionen.

Slutsats

Avel och genredigering kan användas för att förbättra djurs resistens och potentiellt även tolerans mot bakterieinfektioner. Detta skulle teoretiskt, om det genomförs i en större skala, kunna reducera behovet av antibiotika till djur och då även förekomsten av antibiotikaresistens. Valet av selektionsmetod bör anpassas till om egenskapen är polygen eller monogen samt hur lätt det är att registrera fenotypen. Genredigering utgör en unik möjlighet att ta vara på resistens och toleransegenskaper från en population och introducera dem i en annan. Tekniken begränsas dock av regelverk och både säkerheten och effektiviteten måste utvecklas om genredigering framgångsrikt ska kunna appliceras inom djuraveln. Innan selektion eller genredigering för resistens eller tolerans mot bakteriella infektioner kan tillämpas i stor skala krävs dock vidare forskning gällande genetiska korrelationer och risken för samevolution mellan bakterie och värdjur för att undvika oönskade effekter av avelsarbetet.

Referenser

- Bell, B.G., Schellevis, F., Stobberingh, E., Goossens, H. & Pringle, M. (2014). A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infectious Diseases*, 14 (1), 13. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-13>
- Bishop, S.C. & Woolliams, J.A. (2014). Genomics and disease resistance studies in livestock. *Livestock Science*, 166, 190–198. <https://doi.org/10.1016/j.livsci.2014.04.034>
- Browne, A.J., Chipeta, M.G., Haines-Woodhouse, G., Kumaran, E.P.A., Hamadani, B.H.K., Zarea, S., Henry, N.J., Deshpande, A., Reiner, R.C., Day, N.P.J., Lopez, A.D., Dunachie, S., Moore, C.E., Stergachis, A., Hay, S.I. & Dolecek, C. (2021). Global antibiotic consumption and usage in humans, 2000–18: a spatial modelling study. *The Lancet Planetary Health*, 5 (12), e893–e904. [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(21\)00280-1](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(21)00280-1)
- CDDEP (2021). *The State of the World's Antibiotics 2021 A Global Analysis of Antimicrobial Resistance and Its Drivers*. Washington DC: The Center for Disease Dynamics, Economics & Policy CDDEP. https://onehealthtrust.org/wp-content/uploads/2021/02/SOWA_01.02.2021_Low-Res.pdf [2023-03-30]
- Christaki, E., Marcou, M. & Tofarides, A. (2020). Antimicrobial Resistance in Bacteria: Mechanisms, Evolution, and Persistence. *Journal of Molecular Evolution*, 88 (1), 26–40. <https://doi.org/10.1007/s00239-019-09914-3>
- Doeschl-Wilson, A.B. & Kyriazakis, I. (2012). Should we aim for genetic improvement in host resistance or tolerance to infectious pathogens? *Frontiers in Genetics*, 3. <https://doi.org/10.3389/fgene.2012.00272>
- EMA (2022). *Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2021*. (Trends from 2010 to 2021, Twelfth ESVAC report). Luxembourg: European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-31-european-countries-2021-trends-2010-2021-twelfth-esvac_en.pdf [2023-05-22]
- Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/18/EG (2021). *Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/18/EG av den 12 mars 2001 om avsiktlig utsättning av genetiskt modifierade organismer i miljön och om upphävande av rådets direktiv 90/220/EEG*. OJ L 106 17.4.2001, p. 1. <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/18/2021-03-27/eng> [2023-04-24]
- Europaparlamentets och rådets förordning 2019/6 (2018). *Regulation (EU) 2019/6 of the European Parliament and of the Council of 11 December 2018 on veterinary medicinal products and repealing Directive 2001/82/EC (Text with EEA relevance)*. OJ L. <http://data.europa.eu/eli/reg/2019/6/oj/eng> [2023-04-08]
- Fairbrother, J.M., Nadeau, É. & Gyles, C.L. (2005). *Escherichia coli* in postweaning diarrhea in pigs: an update on bacterial types, pathogenesis, and prevention strategies. *Animal Health Research Reviews*, 6 (1), 17–39. <https://doi.org/10.1079/AHR2005105>

- FDA (2022). *FDA Makes Low-Risk Determination for Marketing of Products from Genome-Edited Beef Cattle After Safety Review*. FDA. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-makes-low-risk-determination-marketing-products-genome-edited-beef-cattle-after-safety-review> [2023-04-24]
- Gaj, T., Sirk, S.J., Shui, S. & Liu, J. (2016). Genome-Editing Technologies: Principles and Applications. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 8 (12), a023754. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a023754>
- Gao, Y., Wu, H., Wang, Y., Liu, X., Chen, L., Li, Q., Cui, C., Liu, X., Zhang, J. & Zhang, Y. (2017). Single Cas9 nickase induced generation of NRAMP1 knockin cattle with reduced off-target effects. *Genome Biology*, 18 (1), 13. <https://doi.org/10.1186/s13059-016-1144-4>
- Genetic Literacy Project (u.å.). Where are GMO crops and animals approved and banned? *Genetic Literacy Project*. <https://geneticliteracyproject.org/gmo-faq/where-are-gmo-crops-and-animals-approved-and-banned/> [2023-04-24]
- Gentekniknämnden (2022). Genomredigering och GMO-lagstiftningen. <https://www.genteknik.se/genetik-och-genteknik/gmo-lagstiftning/gmo-lagstiftningen/genredigerade-grodor-ocg-gmo-lagstiftningen/> [2023-04-24]
- Góchez, D., Jeannin, M., Moulin, G. & Yugueros-Marcos, J. (2022). *Annual Report on Antimicrobial Agents Intended for Use in Animals 6th edition*. Paris: World Organisation of Animal Health. <https://www.woah.org/app/uploads/2022/06/a-sixth-annual-report-amu-final-1.pdf> [2023-03-24]
- Gopinath, S., Lichtman, J.S., Bouley, D.M., Elias, J.E. & Monack, D.M. (2014). Role of disease-associated tolerance in infectious superspreaders. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111 (44), 15780–15785. <https://doi.org/10.1073/pnas.1409968111>
- GOV.UK (2023). *Genetic Technology Act key tool for UK food security*. GOV.UK. <https://www.gov.uk/government/news/genetic-technology-act-key-tool-for-uk-food-security> [2023-04-24]
- Japan embraces CRISPR-edited fish (2022). *Nature Biotechnology*, 40 (1), 10–10. <https://doi.org/10.1038/s41587-021-01197-8>
- Jordbruksverket (2023). *Om GMO (genetiskt modifierad organism)*. [text]. <https://jordbruksverket.se/vaxter/odling/gmo-genetiskt-modifierade-organismer/om-gmo> [2023-04-24]
- Kawall, K., Cotter, J. & Then, C. (2020). Broadening the GMO risk assessment in the EU for genome editing technologies in agriculture. *Environmental Sciences Europe*, 32 (1), 106. <https://doi.org/10.1186/s12302-020-00361-2>
- Khatib, H. (2015). *Molecular and Quantitative Animal Genetics*. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc. https://slu.se/instructure.com/courses/3848/files/645132?module_item_id=212001 [2023-04-12]
- Klein, E.Y., Van Boeckel, T.P., Martinez, E.M., Pant, S., Gandra, S., Levin, S.A., Goossens, H. & Laxminarayan, R. (2018). Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115 (15). <https://doi.org/10.1073/pnas.1717295115>
- Knap, P.W. & Doeschl-Wilson, A. (2020). Why breed disease-resilient livestock, and how? *Genetics Selection Evolution*, 52 (1), 60. <https://doi.org/10.1186/s12711-020-00580-4>
- Lehrman, A., Chatzopoulou, S., Eriksson, D., Jonas, isabeth & Levander, F. (2020). FRAMTIDENS MAT- OM HUSDJURSAVEL OCH VÄXTFÖRÄDLING. Andra upplagan

- Li, H., Yang, Y., Hong, W., Huang, M., Wu, M. & Zhao, X. (2020). Applications of genome editing technology in the targeted therapy of human diseases: mechanisms, advances and prospects. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 5 (1), 1. <https://doi.org/10.1038/s41392-019-0089-y>
- Mark, T. & Fikse, F. (2010). Breeding values estimated using DNA markers. Köpenhams universitet & Sveriges lantbruksuniversitet. https://slu-se.instructure.com/courses/3848/files/645139?module_item_id=212008 [2023-04-12]
- Medicine, C. for V. (2023). AquAdvantage Salmon Fact Sheet. FDA., <https://www.fda.gov/animal-veterinary/aquadvantage-salmon/aquadvantage-salmon-fact-sheet> [2023-04-24]
- Meuwissen, T., Hayes, B. & Goddard, M. (2016). Genomic selection: A paradigm shift in animal breeding. *Animal Frontiers*, 6 (1), 6–14. <https://doi.org/10.2527/af.2016-0002>
- Mulchandani, R., Wang, Y., Gilbert, M. & Van Boeckel, T.P. (2023). Global trends in antimicrobial use in food-producing animals: 2020 to 2030. Odetokun, I.A. (red.) (Odetokun, I. A., red.) *PLOS Global Public Health*, 3 (2), e0001305. <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0001305>
- Munita, J.M. & Arias, C.A. (2016). Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiology Spectrum*, 4 (2), 4.2.15. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015>
- Murray, C.J.L., Ikuta, K.S., Sharara, F., Swetschinski, L. & Aguilar, G.R. (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*, 399 (10325), 629–655. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)
- Oldenbroek, K. & van der Waaij, L. (2014). *Textbook animal breeding Animal breeding and genetics for BSc students*. Nederländerna: Centre for Genetic Resources and Animal Breeding and Genomics Group Wageningen University and Research Centre.
- O’Neill, J. (2014). AMR Review Paper-Tackling a crisis for the health and wealth of nations. *AMR Review Paper*, 1, 2–14
- Pal, A. & Chakravarty, A.K. (2020). *Genetics and Breeding for Disease Resistance of Livestock*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/C2018-0-00046-8>
- Petersen, B. (2017). Basics of genome editing technology and its application in livestock species. *Reproduction in Domestic Animals*, 52 (S3), 4–13. <https://doi.org/10.1111/rda.13012>
- Pig Topics (u.å.). Genetic improvement of porcine health. *International Pig Topics*. Volym 22 (2). <http://www.positiveaction.info/pdfs/articles/pt22.2p11.pdf> [2023-05-18]
- Pollock, J., Low, A.S., McHugh, R.E., Muwonge, A., Stevens, M.P., Corbishley, A. & Gally, D.L. (2020). Alternatives to antibiotics in a One Health context and the role genomics can play in reducing antimicrobial use. *Clinical Microbiology and Infection*, 26 (12), 1617–1621. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.02.028>
- Ringborg, A. (2022). *Miraklet som skapat ett monster*. <https://www.axfoundation.se/nyheter/miraklet-som-skapat-ett-monster> [2023-03-24]
- Robinson, N.A., Gjedrem, T. & Quillet, E. (2017). Chapter 2 - Improvement of Disease Resistance by Genetic Methods. I: Jeney, G. (red.) *Fish Diseases*. Academic Press. 21–50. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804564-0.00002-8>
- Roy, B.A. & Kirchner, J.W. (2000). EVOLUTIONARY DYNAMICS OF PATHOGEN RESISTANCE AND TOLERANCE. *Evolution*, 54 (1), 51–63. <https://doi.org/10.1111/j.0014-3820.2000.tb00007.x>

- Råberg, L., Sim, D. & Read, A.F. (2007). Disentangling Genetic Variation for Resistance and Tolerance to Infectious Diseases in Animals. *Science*, 318 (5851), 812–814. <https://doi.org/10.1126/science.1148526>
- Saura, M., Carabaño, M.J., Fernández, A., Cabaleiro, S., Doeschl-Wilson, A.B., Anacleto, O., Maroso, F., Millán, A., Hermida, M., Fernández, C., Martínez, P. & Villanueva, B. (2019). Disentangling Genetic Variation for Resistance and Endurance to Scuticociliatosis in Turbot Using Pedigree and Genomic Information. *Frontiers in Genetics*, 10, 539. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00539>
- Schar, D., Klein, E.Y., Laxminarayan, R., Gilbert, M. & Van Boeckel, T.P. (2020). Global trends in antimicrobial use in aquaculture. *Scientific Reports*, 10 (1), 21878. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78849-3>
- Schneider, D.S. & Ayres, J.S. (2008). Two ways to survive infection: what resistance and tolerance can teach us about treating infectious diseases. *Nature Reviews Immunology*, 8 (11), 889–895. <https://doi.org/10.1038/nri2432>
- Sengupta, S., Chattopadhyay, M.K. & Grossart, H.-P. (2013). The multifaceted roles of antibiotics and antibiotic resistance in nature. *Frontiers in Microbiology*, 4. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2013.00047>
- SIANI & SLU Global (2016). Antimicrobial Use in Livestock in Low-Income Countries. *Proceedings of SUSTAINABLE AGRICULTURAL PRODUCTION & FOOD SECURITY*, 2016. https://www.siani.se/wp-content/uploads/2017/10/amr_in_slu_template.compressed.pdf
- SVA (2022). Försäljning av antibiotika för djur. SVA, STATENS VETERINÄRMEDICINSKA ANSTALT. <https://www.sva.se/media/8da530396647cee/antibiotikaf%C3%B6rsv%C3%A4lning-sverige-2021.pdf> [2023-04-08]
- SVA (2023). *Mycoplasma bovis* - SVA. Statens veterinärmedicinska anstalt. <https://www.sva.se/amnesomraden/djursjukdomar-a-o/mycoplasma-bovis/> [2023-04-29]
- SVA (uå). *Mastit hos mjölkkor* - SVA. Statens veterinärmedicinska anstalt. <https://www.sva.se/amnesomraden/djursjukdomar-a-o/mastit-hos-mjolkkor/> [2023-05-11]
- Tait-Burkard, C., Doeschl-Wilson, A., McGrew, M.J., Archibald, A.L., Sang, H.M., Houston, R.D., Whitelaw, C.B. & Watson, M. (2018). Livestock 2.0 – genome editing for fitter, healthier, and more productive farmed animals. *Genome Biology*, 19 (1), 204. <https://doi.org/10.1186/s13059-018-1583-1>
- Teillant, A., Gandra, S., Barter, D., Morgan, D.J. & Laxminarayan, R. (2015). Potential burden of antibiotic resistance on surgery and cancer chemotherapy antibiotic prophylaxis in the USA: a literature review and modelling study. *The Lancet Infectious Diseases*, 15 (12), 1429–1437. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00270-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00270-4)
- Tiseo, K., Huber, L., Gilbert, M., Robinson, T.P. & Van Boeckel, T.P. (2020). Global Trends in Antimicrobial Use in Food Animals from 2017 to 2030. *Antibiotics*, 9 (12), 918. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9120918>
- Van Boeckel, T.P., Glennon, E.E., Chen, D., Gilbert, M., Robinson, T.P., Grenfell, B.T., Levin, S.A., Bonhoeffer, S. & Laxminarayan, R. (2017). Reducing antimicrobial use in food animals. *Science*, 357 (6358), 1350–1352. <https://doi.org/10.1126/science.aao1495>
- VikingGenetics (2022). *Better udder health*. VikingGenetics. <https://www.vikinggenetics.com/news/better-udder-health> [2023-05-11]
- Woolhouse, M.E.J., Dye, C., Etard, J.-F., Smith, T., Charlwood, J.D., Garnett, G.P., Hagan, P., Hii, J.L.K., Ndhlovu, P.D., Quinnell, R.J., Watts, C.H., Chandiwana, S.K. & Anderson, R.M. (1997). Heterogeneities in the transmission of infectious agents: Implications for the design of control

- programs. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94 (1), 338–342. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.1.338>
- Zanichelli, V., Sharland, M., Cappello, B., Moja, L., Getahun, H., Pessoa-Silva, C., Sati, H., van Weezenbeek, C., Balkhy, H., Simão, M., Gandra, S. & Huttner, B. (2023). The *WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book* and prevention of antimicrobial resistance. *Bulletin of the World Health Organization*, 101 (04), 290–296. <https://doi.org/10.2471/BLT.22.288614>
- Zhao, J., Lai, L., Ji, W. & Zhou, Q. (2019). Genome editing in large animals: current status and future prospects. *National Science Review*, 6 (3), 402–420. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwz013>

Tack

Jag vill rikta ett tack till min handledare Lotta Rydhmer som hjälpt och guidat mig genom detta arbete samt till min examinator Erling Strandberg.

Publicering och arkivering

Godkända självständiga arbeten (examensarbeten) vid SLU publiceras elektroniskt. Som student äger du upphovsrätten till ditt arbete och behöver godkänna publiceringen. Om du kryssar i **JA**, så kommer fulltexten (pdf-filen) och metadata bli synliga och sökbara på internet. Om du kryssar i **NEJ**, kommer endast metadata och sammanfattning bli synliga och sökbara. Även om du inte publicerar fulltexten kommer den arkiveras digitalt. Om fler än en person har skrivit arbetet gäller krysset för samtliga författare. Du hittar en länk till SLU:s publiceringsavtal på den här sidan:

- <https://libanswers.slu.se/sv/faq/228316>.

JA, jag/vi ger härmed min/vår tillåtelse till att föreliggande arbete publiceras enligt SLU:s avtal om överlåtelse av rätt att publicera verk.

NEJ, jag/vi ger inte min/vår tillåtelse att publicera fulltexten av föreliggande arbete. Arbetet laddas dock upp för arkivering och metadata och sammanfattning blir synliga och sökbara.