Genetiken som skyddande faktor gällande pseudotuberkulos hos svenska getter

Cornelia König

Examensarbete/Självständigt arbete • 30 hp
Sveriges lantbruksuniversitet, SLU
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Veterinärprogrammet
Uppsala 2026



Genetiken som skyddande faktor gällande pseudotuberkulos hos svenska getter

Genetics as a protective factor regarding caseous lymphadenitis in Swedish goats

Cornelia König

Handledare:	**Anna M. Johansson, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för husdjurens biovetenskaper**
Examinator:	Dirk-Jan de Koning, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för husdjurens biovetenskaper

Omfattning:	30 hp
Nivå och fördjupning:	Avancerad nivå, A2E
Kurstitel:	Självständigt arbete i veterinärmedicin
Kurskod:	EX1003
Program/utbildning:	Veterinärprogrammet
Kursansvarig inst.:	Institutionen för kliniska vetenskaper
Utgivningsort:	Uppsala
Utgivningsår:	2026
Nyckelord:	pseudotuberkulos, get, sjukdomsresistens, SNP, gener

Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Veterinärprogrammet

Sammanfattning

Pseudotuberkulos är en sjukdom som drabbar getter runt om i världen. Sjukdomen kan leda till stora ekonomiska förluster inom getproduktionen såväl som lidande hos drabbade djur. Pseudotuberkulos orsakas av bakterien *Corynebacterium pseudotuberculosis.* Typiska symtom för sjukdomen är abscesser lokaliserade i yttre lymfknutor och/eller inre organ. Vid sjukdom hos en individ rekommenderas utslagning till följd av suboptimala behandlingsalternativ. Denna studie har undersökt sambandet mellan SNP variationer och sjukdomsförekomst hos svenska getter. 41 666 SNP har jämförts mellan positiva fall respektive negativa kontroller; totalt 47 fall och 107 kontroller har ingått i studien. En position på kromosom 6 sågs vara signifikant kopplat till sjukdomsprevalens. Positionen är belägen i en introndel av genen Coiled-coil serine-rich protein 1 (*CCSER1*) som i tidigare studie kopplats till tillväxt hos get. Ytterligare fyra SNP som anses potentiell kopplade till sjukdom har undersökts där en position belägen på kromosom 8 sågs ligga i en introndel av genen 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (*15-PGDH*). *15-PGDH* kodar för ett enzym som bryter ned prostaglandin E2 (PGE2) och har därigenom en regulatorisk roll i immunförsvaret. Resultaten från den här studien tyder på att både *CCER1* och *15-PGDH* kan ha en koppling till motståndskraften mot pseudotuberkulos hos get.

Nyckelord: pseudotuberkulos, get, sjukdomsresistens, SNP, gener

Abstract

Caseous lymphadenitis (CLA) is a disease that affects goats all around the world. The disease can cause significant economic losses in the goat industry and suffering to the affected animals. CLA is caused by the bacterium *Corynebacterium pseudotuberculosis.* Typical symptoms for the disease are abscesses localised to the external lymph nodes and/or internal organs. In case of disease in an individual euthanasia is recommended due to suboptimal options for treatment. This study has investigated the relationship between SNP variations and disease prevalence in Swedish goats. 41,666 SNP have been compared between positive cases and negative controls; a total of 47 cases and 107 controls have been included in the study. One position on chromosome 6 was significantly linked to disease prevalence. The position is located in an intron variant of the gene Coiled-coil serine-rich protein 1 (*CCSER1*) which in a previous study showed linkage to growth factors in goats. Four additional SNP considered potentially linked to the disease have been investigated, where a position on chromosome 8 shown located in an intron variant of the gene 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (*15-PGDH*). *15-PGDH* is coding for an enzyme that works degrading on prostaglandin E2 (PGE2) and therefore have a regulatory part in the immune system. The result from this study indicates that both *CCER1* and *15-PGDH* can be linked to the resistance against caseous lymphadenitis in goats.

Keywords: caseous lymphadenitis, goat, disease resistance, SNP, genes

Innehållsförteckning

Tabellförteckning **8**

Figurförteckning **9**

1. Inledning **11**

2. Litteraturöversikt **12**

2.1 Getproduktion 12

2.2 Pseudotuberkulos 12

2.2.1 Etiologi 12

2.2.2 Patogenes och smittvägar 13

2.2.3 Symtom 14

2.2.4 Diagnostik 15

2.2.5 Behandling 15

2.2.6 Utrotning och profylax 16

2.3 Genetik och sjukdomsresistens 17

2.3.1 Pseudotuberkulos 17

3. Material och metod **18**

3.1 Studie 18

3.1.1 Studiepopulation och studiens utformning 18

3.1.2 Falldefinition 18

3.1.3 Provmaterial 19

3.2 Genotypning 19

3.2.1 Kvalitetskontroll och associationsanalys 20

4. Resultat **22**

4.1 Kvalitetskontroll 22

4.2 Signifikanta SNP 23

4.2.1 Genotyper för signifikanta SNP-positioner 24

4.2.2 SNP kopplat till gener 25

5. Diskussion **26**

5.1 Falldefinition 26

5.2 Kvalitetskontroll och överlappande SNP 26

5.3 Signifikanta SNP 27

5.3.1 Gener med potentiellt samband till sjukdomsstatus 28

5.3.2 Likhetsgranskning med tidigare studier 29

5.4 Konklusion 30

Referenser **31**

Populärvetenskaplig sammanfattning **35**

Tabellförteckning

Tabell 1: Fördelning av fall och kontroller samt information om ras i de olika besättningarna 22

Tabell 2: Okorrigerat P-värde och Bonferroni-korrigerat P-värde för de åtta mest signifikanta SNP i sjunkande ordning 23

Tabell 3: Genotyper fall respektive kontroll för de fem mest signifikanta SNP. Uträknad procentandel för genotyper inom vardera grupp redovisas inom parentes 25

Figurförteckning

Figur 1: Manhattandiagram över samtliga okorrigerade P-värden i -$\log_{10}$ skala. Blå linje vid P-värde 5e-06, röd linje vid P-värde 5e-07 24

Figur 2: QQ-diagram över observerade och förväntade P-värde i -$\log_{10}$ skala där svart representerar de observerade och röd de förväntade 24

1. Inledning

Geten har många olika användningsområden och nyttjas bland annat för produktion av mjölk, kött och läder men även för att hålla landskap öppna och bevara biodiversitet (Miller & Lu 2019). Gethållningen är en viktig produktionsform runt om i världen och i låginkomstländer utgör getmjölk en betydelsefull källa till näring och ekonomisk försörjning.

Pseudotuberkulos/Caseous lymphadenitis är en globalt utbredd sjukdom som främst drabbar får och getter (Dorella *et al.* 2006). Konsekvenser av sjukdomen kan leda till stora ekonomiska förluster inom getproduktionen och nedsatt djurvälfärd hos drabbade individer. Pseudotuberkulos orsakas av bakterien *Corynebacterium pseudotuberculosis* som ger upphov till abscessformationer. Det finns två olika varianter av sjukdomen, en yttre och en inre form, där abscessernas lokalisation skiljer sig mellan dessa två varianter.

Vid konstaterande av sjukdom hos get rekommenderas utslagning då behandlingsalternativen är begränsade (Williamson 2001). I somliga länder finns vaccin tillgängligt men vaccination leder inte till ett fullgott skydd. Sanering och utrotning av sjukdom i en besättning är i regel svårt och kräver ofta utslagning efterföljt av strikta rutiner på besättningsnivå (Smith & Sherman 2022).

I två tidigare studier av Minozzi *et al.* (2017) och Nilsson (2025) har sambandet mellan genetisk variation och ökad resistens mot sjukdomen pseudotuberkulos hos get granskats. De bägge tidigare studierna har kunnat påvisa signifikanta samband mellan single nucleotide polymorphism (SNP) variationer och sjukdomsprevalens. Vilka SNP som har kopplas till sjukdomsprevalens har dock skiljt sig mellan de två studierna.

Syftet med den här studien är att fortsätta undersöka den genetiska faktorn kopplat till ökad motståndskraft mot pseudotuberkulos hos get. Studien syftar därigenom att kunna bidra till en framtida getproduktion med mer motståndskraftiga individer.

2. Litteraturöversikt

2.1 Getproduktion

Get som produktionsdjur används globalt vanligen för råvaror som kött, mjölk och läder (Miller & Lu 2019). Getmjölk är i många länder en eftertraktad vara och getmjölksproduktionen är en snabbt växande produktionsform. I låginkomstländer anses geten vara en viktig källa till inkomst samt näringsförsörjning. Den största andelen getproducenter finns i Asien följt av Afrika.

Geten var under 1800-talets Sverige synnerligen vanligare än vad den är idag. Tidigt 1800-tal fanns mellan 155 000 och 180 000 getter i Sverige (Jordbruksverket 2019). Gethållningen har minskat drastiskt sedan dess och totala antalet getter räknades år 1951 till 7 726. Den svenska gethållningen har under senare tid ökat och 2018 var siffran för samtliga getter i Sverige 20 000. Runt 11 000 av dessa getter används i näringsverksamhet.

2.2 Pseudotuberkulos

Pseudotuberkulos är en kronisk, infektiös sjukdom som orsakas av bakterien *Corynebacterium pseudotuberculosis* (Windsor 2011). Bakterien förekommer runt om i världen och ses främst orsaka sjukdom hos får och getter (Dorella *et al.* 2006). Konsekvenser av sjukdomen kan leda till stora ekonomiska förluster inom får- och getproduktion samt lidande hos drabbade djur. Bakterien kan även orsaka sjukdom hos andra arter. Det finns rapporter om smittsamhet till människor och *C. pseudotuberculosis* anses vara en potentiell zoonos.

2.2.1 Etiologi

Corynebacterium pseudotuberculosis är en grampositiv fakultativt anaerob och intracellulär bakterie (Williamson 2001). Redan under 1800-talet påvisades bakterien orsaka sjukdom. Bakterien växer på blodagar (Smith & Sherman 2022) och odlingsförhållandet som bakterien trivs är vid 37 grader och ett pH mellan 7,0 och 7,2 (Dorella *et al.* 2006). Efter 48 timmar inkubation ses små, opaka kolonier (Dorella *et al.* 2006) omgivna av en smal hemolyszon (Smith & Sherman 2022).

Bakterier från infektiösa djur kan kontaminera miljön och persistera under långa perioder (Smith & Sherman 2022). En studie av Augustine & Renshaw (1986) undersökte hur länge bakterien överlever under olika förhållanden. I studien beskrivs att överlevnaden förlängdes när bakterien förekom bland finpartikulärt material likt halm och avföring. Vid observation av bakteriens förekomst på ytan av material kunde man fastställa en kortare överlevnadstid. I jord kan bakterien

överleva i upp till åtta månader och i material som halm och avföring kan bakterierna överleva i upp till åtta veckor (Williamson 2001).

Trots att sjukdomen främst drabbar får och get kan bakterien ge upphov till sjukdom hos bland annat häst, nötkreatur, gris och människa (Dorella *et al.* 2006). En biovar av *Corynebacterium pseudotuberculosis* kan ge upphov till ulcerativ lymfangit (Batey 1986) och kroniska abscesser hos häst (Smith & Sherman 2022). *C. pseudotuberculosis* biovar *equi* som har isolerats från hästar är genetiskt mycket likt biovar *ovis* som har isolerats från får och get men skiljer sig i nitratreducerande förmåga där biovar *equi* är positiv och biovar *ovis* negativ (Dorella *et al.* 2006; El Damaty *et al.* 2023).

Corynebacterium pseudotuberculosis anses vara en potentiell zoonos (Dorella *et al.* 2006). Flertalet fall hos människa finns dokumenterat (Peel *et al.* 1997) men sjukdom hos människa anses ändå ovanlig (Dorella *et al.* 2006). Symtombild liknande den hos får och get har observerats vid sjukdom hos människa. I ett led för att minska risken för sjukdom hos människa bör en god hygienpraxis tillämpas vid kontakt med infekterat material och djur.

2.2.2 Patogenes och smittvägar

Flertal potentiella smittvägar finns beskrivet och de vanligast förekommande är infektion via skador i huden och via slemhinnor (Smith & Sherman 2022). Andra smittvägar är via intakt hud, indigestion (Williamson 2001) och inandning av bakterier (Smith & Sherman 2022). Från infektionsplatsen transporteras bakterien i fagocyter och tar sig via lymfsystemet till lokala lymfknutor (Windsor 2011). Bakterien replikerar inuti fagocyter och orsakar celldöd som leder till att abscesser börjar formas (McNamara *et al.* 1994). Bakterier kan därefter spridas vidare runt i kroppen (Pugh *et al.* 2020) via blod- eller lymfsystemet (Smith & Sherman 2022). Beroende på vart infektionen uppkommit och vilka organ och lymfknutor bakterien når kan sjukdomen utrycka sig på olika sätt.

Det finns två typer av klassisk manifestation av pseudotuberkulos hos får och get, den externa och den interna formen. Båda presentationerna karaktäriseras av abscessbildning i vävnaden men lokalisationen där abscesserna formas skiljer sig mellan de två formerna (Fontaine & Baird 2008). De två formerna och dess lokalisation beskrivs närmare under rubriken ”symtom”.

Vid ruptur av en abscess kan infekterat material ge upphov till smittspridning mellan djur och via kontamination i miljön (Smith & Sherman 2022). Hos får anses lungabscesser som utsöndrar bakterier ha en betydande roll i smittspridningen (Williamson 2001).

Virulensfaktorer

Två kända virulensfaktorer hos *C. pseudotuberculosis* är phospholipase D (PLD) och mykolsyra som båda bidrar till bakteriens förmåga att sprida sig i kroppen och undvika fagocytos (Williamson 2001).

Phospholipase D (PLD)

En känd virulensfaktor hos *C. pseudotuberculosis,* som dessutom anses vara den viktigaste, är exotoxinet phospholipase D (McKean *et al.* 2007). PLD har setts ha en sphingomyelinklyvande funktion (Bernheimer *et al.* 1985; Hodgson *et al.* 1990) vilket bidrar till bakteriens förmåga att sprida sig och överleva inuti makrofager (Rodríguez Domínguez *et al.* 2021). Vid klyvning av sphinomyelin sker en proinflammatorisk respons med ökad kärlpermeabilitet (Rodríguez Domínguez *et al.* 2021) som resulterar i en ökad spridningsförmåga (Williamson 2001). Avsaknad av PLD-genen ger bakterierna en minskad förmåga att orsaka sjukdom hos värddjuret (McNamara *et al.* 1994).

Mykolsyra

I bakteriens yttre cellvägg är mykolsyra en del av den externa barriären och bidrar genom dess formation till skydd mot enzymer, antibiotika samt till dess överlevnad som fakultativt intracellulär bakterie (Rodríguez Domínguez *et al.* 2021). Mykolsyra har även visats öka positiva akutfasproteiner och inducera inflammation vilket tros bidra till bakteriens förmåga att bilda abscesser.

2.2.3 Symtom

Vid den externa formen av sjukdomen uppträder abscesser i de ytliga lymfknutorna och i den subkutana vävnaden (Williamson 2001). Hos get drabbas vanligtvis lymfknutorna vid huvudregionen och hos får drabbas de ytliga cervikala och de subiliaca lymfknutorna i högre utsträckning. Abscesserna ökar långsamt i storlek och kan resultera i håravfall och ruptur vid lokalisation för abscessen (Fontaine & Baird 2008).

Vid den inre formen, också kallad den viscerala formen, bildas abscesserna i de inre organen och dess lymfknutor (Williamson 2001). Den inre formen uppkommer främst om bakterierna spridit sig via blodet eller om bakterier inhalerats (Smith & Sherman 2022). Interna abscesser kan resultera i andningssvårigheter, avmagring och nedsatt produktion.

Båda sjukdomsmanifestationerna kan uppträda hos samma djur men typisk är att den externa formen ses hos getter och den interna formen hos får (Williamson 2001).

2.2.4 Diagnostik

Klassiska symtom som iakttas vid den kliniska undersökningen utgör en diagnostisk grund för att ställa diagnosen pseudotuberkulos (Smith & Sherman 2022). Förstorade lymfknutor med abscessbildning, framförallt vid huvud och nackregion är klassiska symtom (Williamson 2001; Matthews 2016). I besättningar med känd prevalens av sjukdomen kan en sannolikhetsdiagnos ibland ställas utifrån den kliniska misstanken (Smith & Sherman 2022), men för att bekräfta diagnos krävs bakteriologisk odling (Williamson 2001).

Odling anses vara den mest tillförlitliga diagnostiska metoden för att bekräfta diagnos (Williamson 2001). Både E-svabb och biopsi kan användas som provtagningsmetod för odling. Från böldhålans insida kan E-svabb skrapas mot väggen för att samla material (SVA 2025). Då bölden kan behöva öppnas upp för provtagning bör den ökade smitt- och kontaminationsrisken tas i beaktande. Ett mer optimalt provmaterial är vävnadsbiopsi från böldväggen, smittskyddet bör beaktas även vid denna provtagningsmetod. Material från aspirat och samlat material från abscessinnehåll utgör inte tillräckligt god standard för odling. Det förekommer att icke-patogena bakterier eller opportunister växer över *C. pseudotuberculosis* vid odling (Smith & Sherman 2022). En annan risk är att provtagningen utförs i en del av abscessen där bakterier inte återfinns (Oreiby 2015). Det finns således möjlighet att djuret har sjukdomen trots negativt provsvar på odling.

Den interna formen, som är mer vanlig på får, uppvisar inte alltid symtom med förstorade yttre lymfknutor vilket kan försvåra diagnostiken och upptäckten av fall (Smith & Sherman 2022). Provtagning för odling kan vara omöjlig till följd av abscessernas lokalisation (Williamson 2001).

Serologi kan användas som diagnostisk metod trots att odling anses vara det mest tillförlitliga för att bekräfta diagnos. *C. pseudotuberculosis* är en fakultativ intracellulär bakterie som stimulerar cell-medierad immunitet såväl som antikroppssvar (Oreiby 2015). Vid serologi kan därför både detektion av y-interferon och immunglobuliner användas som målmarkörer. Den vanligaste serologiska diagnostiska metoden är ELISA. Indirekt ELISA för mätning immunoglobulin G antikroppar mot PLD är en metod med dokumenterad hög sensitivitet med bibehållen hög specificitet (Oreiby 2015).

2.2.5 Behandling

I litteraturen finns olika behandlingsalternativ skildrade men i praktiken är det i första hand utslagning av positiva individer som rekommenderas (Williamson 2001). Utslagning anses som det mest fördelaktiga alternativet på grund av sub-

optimala behandlingsresultat och för att minimera vidare smittspridning (Matthews 2016).

Ett av behandlingsalternativen som finns beskrivet är kirurgiskt avlägsnande eller dränering av abscess (Smith & Sherman 2022). Undersökning för att utreda om abscesser finns lokaliserade i inre organ bör föregå eventuell kirurgisk behandling. Djuret bör efter åtgärden isoleras till dess att snittet är läkt. Vid öppet sår riskerar djuret att smitta andra individer och kontaminera miljön. Eftersom sjukdomen är en potentiell zoonos kan hantering av infektiöst material utgöra en hälsorisk för människor vilket bör tas i beaktande.

Behandling med antibiotika är sällan effektiv på grund av dålig penetration in till abscesserna (Smith & Sherman 2022). Bakterierna återfinns främst inne i abscesserna och i kombination med att bakterien kan leva intracellulärt försvåras behandlingseffektiviteten med antibiotikaterapin ytterligare.

2.2.6 Utrotning och profylax

Etablerad sjukdom i en besättning är ofta svår att bli av med och riktade åtgärder krävs för att lyckas (Smith & Sherman 2022). Utslagning av infekterade djur för att bli av med smittkällor är en viktig del i utrotning av sjukdom i en besättning. Vid inköp av djur bör dessa handlas från gårdar fria från pseudotuberkulos och djuren bör undersökas regelbundet avseende förstorade lymfknutor.

Kontamination från miljö är en betydelsefull smittkälla och bakterier kan persistera i miljön under längre perioder (Smith & Sherman 2022). Eventuella sårskador bör därför behandlas och skyddas för att minska risken för infektion. Rutiner och åtgärder för minimera antal sårskador bör ses över. I miljön där infekterade djur har befunnit sig bör strömaterial bytas och omgivningen desinficeras innan insättande av nya djur.

Det finns vaccin på marknaden men tillgången skiljer sig mellan länder (De Pinho *et al.* 2021). Vaccination ger inte ett fullgott skydd mot sjukdom. Williamson (2001) lyfter fram att de vaccin som finns tillgängliga främst aktiverar ett antikroppssvar, vilket kan hjälpa att undvika att bakterien sprider sig i kroppen. Dock är *C. pseudotuberculosis* en fakultativ intracellulär bakterie så det cellmedierade immunförsvaret är mer effektivt för bekämpning av sjukdomen. Ytterligare aspekter är att vaccinerade getter alltjämt kan vara infekterade med bakterien samt att vaccination kan ge falskt positiva utslag på ELISA (Smith & Sherman 2022).

2.3 Genetik och sjukdomsresistens

2.3.1 Pseudotuberkulos

Genetiken som faktor för ökad resistens mot pseudotuberkulos har utforskats i två tidigare studier av Minozzi *et al.* (2017) och Nilsson (2025). I studien Minozzi *et al.* (2017) analyserades sambandet mellan SNP variation och sjukdomsprevalens för totalt 69 getter, varav 25 fall och 44 kontroller. Den analyserade studiepopulationen i studien Nilsson (2025) utgjordes av totalt 80 getter varav 11 fall och 69 kontroller. Studierna har enhetligt kunnat lägga fram stöd för signifikanta samband mellan SNP positioner och sjukdomsprevalens. Dock har SNP positionerna som lyfts fram skilt sig mellan de två studierna.

Minozzi *et al.* (2017) beskriver fynd av en högt signifikant SNP position lokaliserad på kromosom 7 som associerad med sjukdomsprevalens. Positionen kartlades att ligga i introndelen av neurocan gene (*NCAN*) som beskrivs vara associerad med både schizofreni och bipolär sjukdom hos människa. Vidare upptäcktes ytterligare tre signifikanta SNP positioner varav en på kromosom 11. Positionen på kromosom 11 redovisas ligga nära två gener som även dessa är associerade med schizofreni hos människa, *FANCL* och *VRK2*.

I den andra studien av Nilsson (2025) redovisas tre signifikanta och två potentiellt signifikanta SNP positioner kopplade till sjukdom. Nilsson (2025) lyfter fram att den mest intressanta positionen är belägen på kromosom 18. Positionen beskrivs ligga i närheten av genen Cadherin 1 (*CDH1*) som kodar för ett protein som bakterier kan använda för adhesion (Nilsson 2025). Vid övriga positioner hittades inga närliggande gener som indikerar en förändrad mottaglighet för pseudotuberkulos. Detta diskuteras i resultatet kunna bero på den begränsade forskningen på getgenom och att ännu icke upptäckta gener skulle kunna ha koppning till sjukdomsprevalens.

Vid jämförelse av de två studierna Minozzi *et al.* (2017) och Nilsson (2025) ses ingen överrensstämmelse mellan positionerna som förelåg signifikanta. Nilsson (2025) föreslår att differensen kan bero på att studiepopulationsgetterna tillhör olika raser och att mutationer eller genotyp hos getterna därför kan divergera. Nuvarande studie föreslår att det också skulle kunna bero på en begränsad storlek på studiepopulationerna, vilket kan leda till en högre risk för falskt positiva samband orsakat av slumpen.

3. Material och metod

3.1 Studie

3.1.1 Studiepopulation och studiens utformning

Studiepopulationen utgörs av getter med ursprung från svenska mjölkbesättningar. Provmaterialet som innefattar blod- och mjölkprover är insamlat vid tidigare examensarbete (Andersson 2019), publikation (Persson *et al.* 2022) samt av SVA i sjukdomsundersökande syfte. I denna studie ingick genotyper för totalt 184 prover; 108 kontroller, 47 fall och 29 prover utan känd fenotyp eller dubbletter. Proverna med känd fenotyp kommer från 13 olika besättningar med okänd pseudotuberkulos status sedan tidigare. I studien av Nilsson (2025) ingick 83 av genotyperna med känd fenotyp.

Av de individerna med känd fenotyp utgörs den största andelen av getter från rasen svensk lantras men även ett fåtal getter från andra raser har ingått i studien.

Studien som var en fallkontrollstudie har jämfört genetiken hos pseudotuberkulos positiva respektive negativa individer med genotypning där SNP variationer undersökts. Status för pseudotuberkulos har analyserats med ELISA.

3.1.2 Falldefinition

I studien har parallell tolkning av provsvar tillämpats, vilket innebär att individen klassas som ett fall vid positivt ELISA resultat för antingen serum eller mjölk. Individen klassas som kontroll vid negativt ELISA resultat i serum och mjölk eller enbart serum. För majoriteten av individerna är både serum och mjölk analyserat med ELISA, somliga är enbart analyserade i serum.

Parallell tolkning ger en sensitivitet på $1-[(1- Se_1) \times (1- Se_2)]$ och en specificitet på $Sp_1 \times Sp_2$.

- Se_1 och Se_2.= Sensitivitet för analysmetod 1 och 2
- $Sp_1 \times Sp_2$ = Specificitet för analysmetod 1 och 2

ELISA

ELITEST CLA #CK105A (HYPHEN BioMed 2007) som har använts för analys av de insamlade proverna är en indirekt ELISA metod för att detektera immunoglobulin G antikroppar mot PLD. Costa *et al.* (2020) har validerat testet och beskriver i sin studie att tillverkarna har uppgett att sensitiviteten och specificiteten i getserum är 94 % respektive 98 %. Studien Costa *et al.* (2020) redovisar resultaten för testvalideringen där sensitiviteten och specificiteten i serum

uppmättes till 100 % respektive 78 %. I en svensk valideringsstudie för metoden uppmättes sensitiviteten för serum och mjölk till 92 % respektive 100 % och specificiteten till 68 % respektive 61 % (Widerlund 2024).

3.1.3 Provmaterial

DNA från 83 getter med känd pseudotuberkulos status har vid tidigare tillfälle genotypats med Illumina GoatSNP50. Materialet har tidigare ingått i studien av Nilsson (2025) där genetikens inverkan avseende mottaglighet för pseudotuberkulos granskats och 48 av getterna har tidigare ingått i en studie av Hegedűs *et al.* (2025) där den genetiska diversiteten hos svensk lantrasget har undersökts. De 83 getindividerna har genotypats med antingen Illumina GoatSNP50 BeadChip eller med GoatSNP50 Illumina chip. Vid tidigare kvalitetskontroll av Nilsson (2025) överlappar totalt 50 893 av SNP mellan de två versionerna. Ytterligare 96 getprover genotypas under studiens gång med Axiom Bovine-Ovine-Caprine Genotyping Array som inkluderar 60 034 markörer (Thermo Fisher Scientific 2016). Fem av de 96 proverna har tidigare analyserats med Illumina och inkluderas för kvalitetskontroll överlappande SNP.

Provmaterialet som genotypas består av getblod som har förvarats i -20 °C fram till analystillfälle. Föregående SNP sekvensering har DNA extraherats och DNA-koncentrationen uppmätts.

3.2 Genotypning

Genotypning utfördes av Tytti Vanhala vid laboratorium på Sveriges lantbruksuniversitet. Undertecknad närvarade under hela genotypningen.

Förberedelser

I axiomplatta med totalt 96 brunnar tillsattes DNA och spädningsvätska enligt ett uträknat dilatationsschema för få en DNA-koncentration på 7,5 ng/µl. I varje brunn tillsattes totalt 20 µl vätska vilket resulterar i totalt 150 ng DNA i varje brunn.

Dag 1

Först pipetterades denaturationsmix till brunnarna innehållande DNA:t. Efter 10 minuter denaturation tillsattes neutraliseringsvätska. Därefter tillsattes amplifiering till brunnarna som sattes i ugn med 37 °C och läts amplifieras i under 24 timmar.

Dag 2

För att avstanna amplifiering placerades brunnarna i 65 ℃ under 20 minuter följt av 37 ℃ i 45 minuter. Därefter tillsattes fragmenteringsmix. Fragmenteringen läts pågå under 30 minuter för att sedan stoppas av stopplösning. Till sist tillsattes preciptionslösning för att fälla ur och färga in DNA:t. Plattan placerades sedan i minus 20 ℃.

Dag 3

DNA:t i plattan centrifugerades följt av att plattan vändes upp och ned för att avlägsna vätska. Brunnarna placerades sedan i 37 ℃ under 20 minuter för att dunsta vätskan och få brunnarna torra. Därefter tillsattes återsuspensionsvätska och DNA:t blandades upp med vätskan genom skakning. Hybridiseringsvätska tillsattes sedan till en PCR-platta och DNA:t pipetterades över till samma platta för att sättas in i PCR denaturationsprogram. Därefter överfördes det denaturerade DNA:t till hybridiseringsplatta och lämnades under 23 timmar i 48 ℃ grader för hybridisering.

Dag 4

Infärgnings-, stabiliserings- och ligationsplattor pipetterades och dessa tillsammans med de hybridiserade proverna placerades i Gene Titan för att köras i programmet tvätt och skanning.

Dag 5

Provresultaten från Gene Titan fördes över till USB för vidare analys på programvara i dator.

3.2.1 Kvalitetskontroll och associationsanalys

För kvalitetskontroll av genotypning har programmet Axiom Analysis Suite (Thermo Fisher Scientific 2025) använts. För kvalitetskontroll och associationsanalys av genotyper har programmen PLINK (Chang *et al.* 2015), R (R Core Team 2025) och RStudio (Posit Software 2025) använts. Överlappande SNP har tagits fram med hjälp av PLINK.

Vid kvalitetskontroll har följande exklusionskriterier tillämpats: <90 % genotypdata per SNP och per individ, <5 % allelfrekvens och Hardy Weinbergs-jämvikt p-värde vid 0,00001.

Vid associationsanalys har SNP variationer för dem SNP som passerat kvalitetskontroll jämförts mellan positiva fall och negativa kontroller för att undersöka samband mellan SNP variation och sjukdomsstatus.

För att kartlägga och identifiera närliggande gener har sidan ensembl (Ensembl 2025), referensgenom ARS1 (GCA_001704415.1) använts, med en avgränsning på 1 miljon närliggande baspar.

4. Resultat

4.1 Kvalitetskontroll

47 fall och 107 kontroller passerade kvalitetskontrollen. 28 prover var antingen fenotyp ej känd eller dubbletter och exkluderas därför från associationsanalys. En negativ kontroll och en dubblett exkluderades under Axiom genotypning till följd av låg datakvalité.

Provmaterialet som kvarstod efter kvalitetskontroll härstammar från 12 olika besättningar. Raser samt fördelning mellan fall och kontroll i de olika besättningar redovisas i Tabell 1.

Tabell 1: Fördelning av fall och kontroller samt information om ras i de olika besättningarna

Besättning	Ras	Kontroller	Fall	Totalt
1	Svensk lantrasget	12	2	14
2	Svensk lantrasget	10	1	11
3	Svensk lantrasget	16	4	20
4	Svensk lantrasget	1	20	21
5	Svensk lantrasget	5	1	6
6	Svensk lantrasget	7	1	8
7	Svensk lantrasget	7	0	7
8	Svensk lantrasget	9	2	11
9	Svensk lantrasget x Jämtget	10	0	10
10	Svensk lantrasget	22	7	29
11	Svensk lantrasget	3	7	10
12	Nubisk get	5	2	7

Av de 47 fallen har 20 testat positivt i både serum och mjölk och 11 testat positivt i antingen serum eller mjölk. 16 är enbart analyserad med serum och då testat positivt. Avseende de 107 kontrollerna har 66 testat negativt i både serum och mjölk, 41 är enbart analyserade i serum och då testat negativt.

Vid kontroll av överlappning mellan de olika SNP-chip som har använts för genotypning skilde sig angiven kromosom på 118 SNP-ID. Dessa SNP exkluderades manuellt innan vidare bearbetning och kvalitetskontroll. Kontroll av SNP-ID lokalisation inom kromosom mellan de olika kvarstående varianterna visade att positionerna skiljer sig mellan de olika SNP-chipen, dock överensstämmer basparen mellan de olika versionerna på samtliga kontrollerade individer.

11 946 SNP exkluderades på grund av <90 % genotypdata. 213 exkluderades till följd av Hardy-Weinberg jämnvikt vid p-värde <0,00001. 2 891 exkluderades på grund av allelfrekvens <5 %. Totalt 41 666 SNP positioner kvarstod efter genomförd kvalitetskontroll.

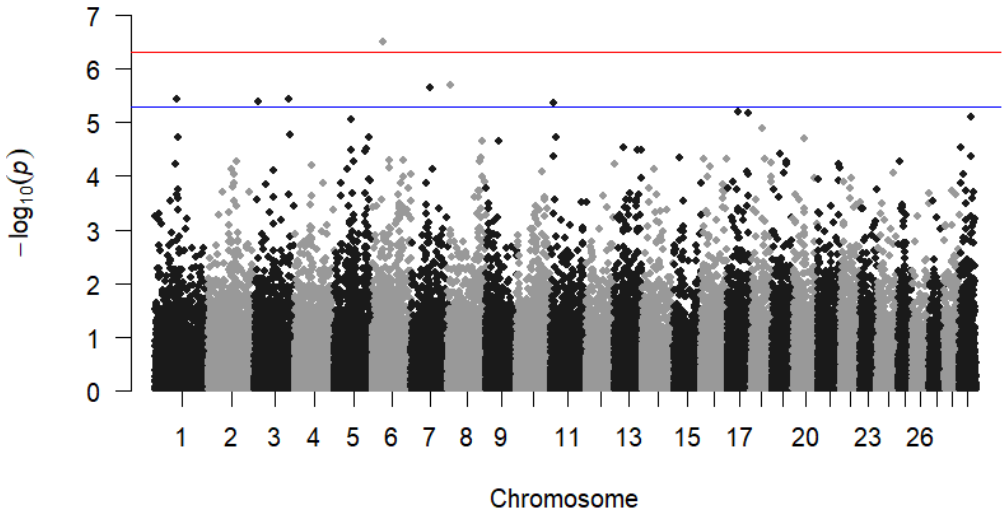
4.2 Signifikanta SNP

Resultat från associationsanalys redovisas i Tabell 2. Tabellen visar okorrigerat P-värde samt Bonferroni korrigerat P-värde för de åtta mest signifikanta SNP i sjunkande ordning. Efter Bonferroni korrigering ses snp12577-scaffold148-3245543 på kromosom 6 vara signifikant enligt P <0,05. SNP med benämning B-H ligger över signifikansgräns P <0,05 efter korrigering enligt Bonferroni.

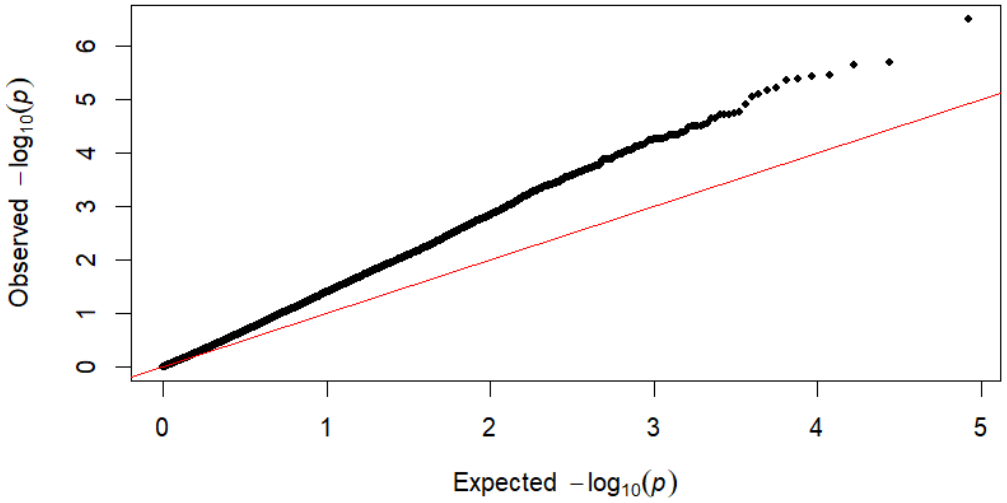
Figur 1 visar samtliga okorrigerade P-värden i -$\log_{10}$ skala med avgränsningslinjer vid P-värde 5e-06 och 5e-07. Figur 2 visar i -$\log_{10}$ skala de förväntade P-värdena i röd linje och studiens okorrigerade P-värden i svart.

Tabell 2: Okorrigerat P-värde och Bonferroni-korrigerat P-värde för de åtta mest signifikanta SNP i sjunkande ordning

CHR	SNP-ID	P-värde	Bonf-korrigerat P-värde	Benämning
6	snp12577-scaffold148-3245543	3,162e-07	0,01317	A
8	snp33271-scaffold391-298400	2,078e-06	0,08657	B
7	snp7327-scaffold1269-2811689	2,302e-06	0,09593	C
1	snp37329-scaffold456-221165	3,611e-06	0,1505	D
3	snp57206-scaffold910-1289981	3,716e-06	0,1548	E
3	snp56476-scaffold89-151841	4,088e-06	0,1703	F
11	snp54142-scaffold826-267508	4,425e-06	0,1844	G
17	snp35552-scaffold428-2289962	6,275e-06	0,2614	H



Figur 1: Manhattandiagram över samtliga okorrigerade P-värden i -log₁₀ skala. Blå linje vid P-värde 5e-06, röd linje vid P-värde 5e-07



Figur 2: QQ-diagram över observerade och förväntade P-värde i -log₁₀ skala där svart representerar de observerade och röd de förväntade

4.2.1 Genotyper för signifikanta SNP-positioner

Tabell 3 redovisar genotyper hos fall respektive kontroll för de fem SNP med högst signifikans. Vid SNP positionen på kromosom 6 ses allel G vara kopplad till sjukdom. SNP på kromosom 8 och 7 ses allel G respektive C vara överrepresenterade hos fall. Positionerna på kromosom 1 och 3 ses båda ha allel T som överrepresenterad hos fall.

Tabell 3: Genotyper fall respektive kontroll för de fem mest signifikanta SNP. Uträknad procentandel för genotyper inom vardera grupp redovisas inom parentes

CHR	SNP	Fall	Kontroll	Samtliga
6	snp12577-scaffold148-3245543	3/47 (6,38%) GG 21/47 (44,68%) GA 23/47 (48,94%) AA	1/107 (0,93%) GG 13/107 (12,15%) GA 93/107 (86,92%) AA	4/154 (2,60%) GG 34/154 (22,08%) GA 116/154 (75,32%) AA
8	snp33271-scaffold391-298400	1/47 (2,13%) GG 19/47 (40,43%) GA 27/47 (57,45%) AA	0/107 (0%) GG 10/107 (9,35%) GA 97/107 (90,65%) AA	1/154 (0,65%) GG 29/154 (18,83%) GA 124/154 (80,52%) AA
7	snp7327-scaffold1269-2811689	3/47 (6,38%) CC 25/47 (53,19%) CT 19/47 (40,43%) TT	1/107 (0,93%) CC 21/107 (19,63%) CT 85/107 (79,44%) TT	4/154 (2,60%) CC 46/154 (29,87%) CT 104/154 (67,53%) TT
1	snp37329-scaffold456-221165	21/47 (44,68%) TT 20/47 (42,55%) TC 6/47 (12,77%) CC	12/107 (11,21%) TT 56/107 (52,34%) TC 39/107 (36,45%) CC	33/154 (21,43%) TT 76/154 (49,35%) TC 45/154 (29,22%) CC
3	snp57206-scaffold910-1289981	3/47 (6,38%) TT 17/47 (36,17%) TC 27/47 (57,45%) CC	0/107 (0%) TT 13/107 (12,15%) TC 94/107 (87,85%) CC	3/154 (1,95%) TT 30/154 (19,48%) TC 121/154 (78,57%) CC

4.2.2 SNP kopplat till gener

SNP A (snp12577-scaffold148-3245543) på kromosom 6 kartlades ligga i en introndel av genen Coiled-coil serine-rich protein 1 (*CCSER1*).

På kromosom 8 kartlades SNP B (snp33271-scaffold391-298400) ligga i en introndel av genen 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (*15-PGDH*). SNP C, D och E sågs ej lokaliserade i någon gen men flertalet gener inom 1 miljon baspar kunde hittas, eventuella samband mellan dessa gener och pseudotuberkulos undersöktes men ingen tydlig koppling kunde ses.

5. Diskussion

5.1 Falldefinition

Parallell tolkning av ELISA serum och mjölkprover har tillämpats i studien. Att använda sig av parallell tolkning kan resultera i högre sannolikhet att hitta fler sjuka individer. Dock innebär parallell tolkning av provsvar en högre risk att vi får fler falskt positiva som inkluderas i studien. Detta eftersom sensitiviteten ökar och specificiteten sjunker vid parallell tolkning enligt $Se = 1-[(1- Se_1) \times (1- Se_2)]$ och $Sp = Sp_1 \times Sp_2$. Flertal falskt positiva skulle potentiellt kunna påverka resultaten i missvisande riktning.

Hos totalt 57 av individerna med känd fenotyp har enbart serum används för analys, om dessa skulle exkluderas minskar studiegruppen markant vilket är ofördelaktigt ur statistisk synvinkel. Av de 47 positiva individerna har 20 testat positivt i både serum och mjölk medan enbart 11 är positiva i antingen serum eller mjölk vilket tolkas som ett acceptabelt förhållande. För resterande 16 är enbart serum analyserat och status i mjölk är därmed okänd. För dessa prover går fördelningen av positiva i serum och/eller mjölk ej att utvärdera. Sammantaget anses falldefinitionen möjliggöra en större studiegrupp med tillräcklig god säkerhet för att dra slutsatser från resultatet.

Inom studiepopulationen var status för pseudotuberkulos på besättningsnivå tidigare okänt, vilket innebär att kontrollgruppens exponering för smitta är okänd. Dock har tio av besättningarna som studiepopulationen utgörs av minst ett positivt fall och kan därmed antas vara potentiellt exponerade för smitta. Det var två besättningar där inga individer klassats som positiva fall och det är därför okänt om dessa är potentiellt exponerade för smitta eller inte.

5.2 Kvalitetskontroll och överlappande SNP

Totalt 154 individer med känd fenotyp passerade kvalitetskontroll varav 47 fall och 107 kontroller. En större grupp individer och en god fördelning mellan fall och kontroll gör att resultaten med mindre sannolikhet beror på slumpen. Antalet individer och fördelningen mellan fall och kontroller i denna studie anses tillräcklig för att kunna leta efter signifikanta samband. Antal SNP som kvarstod efter överlappning och kvalitetskontroll var 41 666 vilket är innebär att majoriteten SNP passerade kvalitetskontrollen. Den största andelen SNP som exkluderades var på grund av <90 % genotypdata.

Vid kontroll av överlappning mellan de olika versionerna av SNP-chip sågs angiven kromosom skilja sig vid 118 SNP-ID, med anledning av tillförlitlighetsskäl exkluderades dessa från associationsanalys. Vidare analys av överlappning visade att vilken position SNP-ID var belägen inom kromosomen skiljde sig mellan de olika versionerna. Att positionerna skiljer sig kan förklaras av att olika referensgenom har använts för de olika SNP-chipen. Mutationer, rasskillnader och nya upptäckter i genomet kan därför leda till att positioneringen skiljer sig mellan versionerna. Vid kontroll av alleler kopplade till SNP-ID överensstämde samtliga kontrollerade SNP mellan de olika versionerna av SNP-chip. Att samtliga kontrollerade allelvariationer överensstämmer styrker att skillnaden i position orsakats av olika referensgenom.

5.3 Signifikanta SNP

Efter Bonferroni korrigering sågs SNP A (snp12577-scaffold148-3245543) vara signifikant kopplad till sjukdom enligt P <0,05. Vid användning av Bonferroni korrigering minskar risken för falsk positiva statistiska samband vilket kan påverka den statistiska styrkan i resultaten (Shi *et al.* 2012). Eftersom en strikt korrigering kan leda till att faktiska samband ej visas som signifikanta inkluderades och undersöktes även positionerna vid SNP B, C, D och E. Dessa anses potentiellt kunna ha ett samband med sjukdom och att de inte ses som signifikanta i studien skulle kunna bero på den strikta Bonferroni korrigeringen.

QQ-diagrammet som redovisas i Figur 2 visar att det observerade och det förväntade P-värdet divergerar tidigt i diagrammet, vilket skulle kunna bero på eventuella populationsstrukturer i form av släktskap eller prevalensskillnader mellan olika raser som inte har beaktats i studien. Populationsstrukturer som inte korrigeras för kan leda till falskt positiva samband mellan SNP varianter och sjukdom. Detta bör tas i beaktande gällande tolkning av signifikanta SNP resultat. Besättningsfördelning och rastillhörighet redovisas i tabell 1. Majoriteten av studiepopulationen utgörs av getter tillhörande rasen svensk lantrasget. Inkluderat i studiepopulationen finns sju nubiska getter och tio som är korsning mellan svensk lantrasget och jämtget. Andelen getter från andra raser än svensk lantrasget utgör en relativt liten del av hela studiepopulationen och därför anses prevalensskillnader mellan raser sannolikt inte utgöra en avgörande del i en eventuell populationsstruktur. Släktskap inom studiepopulationen skulle potentiellt kunna påverka resultaten i missvisande riktning då släktskap inom och mellan de tolv besättningarna ej har undersökts och därmed ej korrigerats för i studien.

5.3.1 Gener med potentiellt samband till sjukdomsstatus

SNP A (snp12577-scaffold148-3245543) som i studien visats ha ett signifikant samband med sjukdomsstatus är belägen i en introndel av genen Coiled-coil serine rich protein 1 (*CCSER1*). Genen har i andra studier visats potentiellt kopplat till tillväxtegenskaper hos get (Xu *et al.* 2023), nötkreatur (Xia *et al.* 2021) och gris (Xue *et al.* 2021). I en studie av Xu *et al.* (2023) undersöktes sambandet mellan variationer i kopietal hos genen *CCSER1* och tillväxtegenskaper hos get. Studien visade på att kroppsvikt och bröstomfång var signifikant associerat till kopietal av genen hos getter av rasen Guizhou white och bröstomfång hos getter av rasen Taihang.

En ökad motståndskraft mot pseudotuberkulos skulle hypotetiskt kunna vara kopplat till tillväxt. Att sjukdom kan påverka tillväxten är väl känt och att djur som är sjuka därmed har en sämre tillväxt är en potentiell hypotes. En annan hypotes är att en nedsatt tillväxt skulle kunna påverka mottagligheten för pseudotuberkulos. I en bok av (Lawrence 2017) lyfts det cellmedierade immunförsvaret fram som känsligt för undervikt hos människa och att det cell-medierade immunförsvaret då kan påverkas negativt. Antikroppssvaret har inte setts påverkas lika tydligt vid undervikt hos människa (Lawrence 2017). Då det cellmedierade immunförsvaret är det främsta försvaret mot pseudotuberkulos skulle detta hypotetiskt kunna kopplas till mottagligheten för pseudotuberkulos och att getter med sämre tillväxt därmed är mer mottagliga för sjukdom.

CCSER1 och dess egenskaper har studerats hos människa. Patel *et al.* (2013) menar att *CCSER1* kan ha både en strukturell och regulatorisk roll vid celldelning. Kang & Park (2019) lyfter fram att alterationer av genen kan ha onkogena egenskaper vilket potentiellt kan användas som terapeutiskt mål vid cancerbehandlingar i framtiden. Ingen direkt koppling mellan genens studerade egenskaper hos människa och mottagligheten för pseudotuberkulos kan göras i den här studien.

SNP B ligger i en introndel av genen 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (*15-PGDH*). *15-PGDH* kodar för ett enzym som bryter ned prostaglandin E2 (Zhang *et al.* 2015). I studien Zhang *et al.* (2015) visades inhibering av *15-PGDH* öka nivåerna av PGE2 hos möss. Prostaglandin E2 har en proinflammatorisk aktivitet och kan öka vaskulär permeabilitet, neutrofil- och makrofag-infiltration (Kalinski 2012) men kan även ha en hämmande effekt på det cell-medierade immunförsvaret (Gregory *et al.* 2000; Kalinski 2012). Den hämmande effekten PGE2 har på immunförsvaret är bland annat orsaka minskad förmåga för makrofager att fagocytera och oskadliggöra patogener (Kalinski 2012). Den hämmande effekten på det cell-medierade immunförsvaret syftar till att skydda vävnad men kan leda till att intracellulära patogener gynnas och växer till (Kalinski 2012).

Då SNP B ligger i introndelen av *15-PGDH* kan en hypotes vara att olika genotyper vid positionen påverkar enzymets produktion och därmed leda till förändrad modulering av PGE2. En annan teori kan vara att positionen vid SNP B är i kopplingsojämnvikt med en hypotetisk mutation i en exondel av genen och att den hypotetiska mutationen ej ingår i de SNP som studerats. Sammantaget skulle detta teoretiskt kunna leda till att olika genotyper skiljer i PGE2 aktivitet och att variationen i den hämmande effekten på den cell-medierade immuniteten kan påverka mottagligheten för pseudotuberkulos.

SNP C, D och E kartlades ej positionerad i någon specifik genregion, dock hittades flertalet gener inom 1 miljon baspar. Vid undersökning av dessa närliggande gener kan ingen gen med potentiell koppling till mottagligheten för pseudotuberkulos hittas. Detta kan bero på att det inte finns något faktiskt samband med mottagligheten för sjukdomen men det skulle även kunna bero på gener och genegenskaper som ännu inte upptäckts hos get.

5.3.2 Likhetsgranskning med tidigare studier

De två tidigare studierna av Minozzi *et al.* (2017) och Nilsson (2025) har likt denna studie visat på samband mellan sjukdomsstatus och SNP. Samtliga SNP som redovisas i de två tidigare studierna passerade kvalitetskontroll och har analyserats för koppling till sjukdomsstatus i den här studien.

Vid jämförelse med studien Minozzi *et al.* (2017) ses ingen överrensstämmelse i vilka SNP positioner som setts kopplade till sjukdom. Detta skulle kunna, som även Nilsson (2025) resonerar i sin studie, bero på att genotyper kan skilja sig åt mellan olika raser samt att rasuppkomna mutationer skulle kunna leda till en förändrad mottaglighet för sjukdomen. I studien Minozzi *et al.* (2017) utgörs studiepopulationen av alpine-getter. Denna studie har använt sig av getter från svenska gårdar och största andelen av getterna i studien är svensk lantras men även nubiskget och jämtget har ingått i studien.

Vid jämförelse med studien Nilsson (2025) ses ett potentiellt samband mellan en av positionerna. SNP H (snp35552-scaffold428-2289962) på kromosom 17 sågs i studien Nilsson (2025) vara kopplad till sjukdom och ses i denna studien som en av de SNP med högst signifikans. Dock har 80 av individerna i denna studie ingått associationsanalysen i studien av Nilsson (2025) vilket kan ha en inverkan på sambandet av resultaten. SNP H är vid Bonferroni-korrigering ej signifikant enligt P <0,05 i denna studie, men då korrigeringen som tidigare nämnts anses strikt skulle positionen potentiellt kunna vara kopplad till sjukdom trots P-värde över 0,05. Övriga positioner som Nilsson (2025) presenterade som signifikanta

och potentiellt signifikanta kan i denna studien ej kopplas till sjukdomsprevalens. Skillnaden i resultat skulle kunna bero på en utökad storlek på den studerade gruppen och att andra positioner därför kan få tillräcklig statistisk styrka för att visas som signifikanta. Differensen av resultaten skulle även kunna bero på den ändrade falldefinitionen där fler inkluderas som fall i nuvarande studie.

Att vilka SNP som har setts intressanta i hög utsträckning skiljer sig mellan de tre studierna som nu är gjorda, (Minozzi *et al.* 2017), (Nilsson 2025) och nuvarande studie, skulle även kunna bero på studiernas omfattning. Samtliga studier innefattar en relativt liten studiepopulation vilket gör att risken för slumpmässiga resultat ökar och att resultaten skiljer på grund av ett eller flera slumpmässiga utfall är en möjlighet.

5.4 Konklusion

Sammantaget i studien anses två gener, Coiled-coil serine rich protein 1 (*CCSER1*) och 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (*15-PGDH*), vara potentiellt kopplade till mottagligheten för pseudotuberkulos hos get. SNP A som sågs signifikant kopplad till sjukdomsstatus kartlades ligga i en introndel av *CCSER1* och SNP B som anses potentiellt kopplad till sjukdomsstatus kartlades ligga i en introndel av *15-PGDH*. *CCSER1* har i tidigare studie setts potentiellt kopplad till tillväxt hos get och *15-PGDH* kodar för ett enzym som bryter ned prostaglandin E2 (PGE2) som i tidigare studier visats ha en regulatorisk roll i immunförsvaret.

Referenser

Andersson, E. (2019). *Böldsjuka och kaprin artrit encefalit hos svenska mjölkproducerande getter: En prevalensstudie och jämförelse av serum och mjölk som provtagningsmaterial.* Sveriges lantbruksuniversitet. Veterinärprogrammet. http://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:slu:epsilon-s-10730

Augustine, J.L. & Renshaw, H.W. (1986). Survival of Corynebacterium pseudotuberculosis in axenic purulent exudate on common barnyard fomites. *American Journal of Veterinary Research*, 47 (4), 713–715. https://doi.org/10.2460/ajvr.1986.47.04.713

Batey, R.G. (1986). Pathogenesis of caseous lymphadenitis in sheep and goats. *Australian Veterinary Journal*, 63 (9), 269–272. https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.1986.tb08064.x

Bernheimer, A.W., Campbell, B.J. & Forrester, L.J. (1985). Comparative Toxinology of Loxosceles reclusa and Corynebacterium pseudotuberculosis. *Science*, 228 (4699), 590–591. https://doi.org/10.1126/science.3983643

Chang, C.C., Chow, C.C., Tellier, L.C., Vattikuti, S., Purcell, S.M. & Lee, J.J. (2015). Second-generation PLINK: rising to the challenge of larger and richer datasets. *Gigascience*, 4 (1), s13742-015-0047–8. https://doi.org/10.1186/s13742-015-0047-8

Costa, L., Huerta, B., Galán-Relaño, Á., Gómez-Gascón, L., Almeida, A., Viegas, I. & Maldonado, A. (2020). Utility assessment of an enzyme-linked immunosorbent assay for detection of subclinical cases of caseous lymphadenitis in small ruminant flocks. *Veterinary Medicine and Science*, 6 (4), 796–803. https://doi.org/10.1002/vms3.297

De Pinho, R.B., De Oliveira Silva, M.T., Bezerra, F.S.B. & Borsuk, S. (2021). Vaccines for caseous lymphadenitis: up-to-date and forward-looking strategies. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 105 (6), 2287–2296. https://doi.org/10.1007/s00253-021-11191-4

Dorella, F.A., Carvalho Pacheco, L., Oliveira, S.C., Miyoshi, A. & Azevedo, V. (2006). Corynebacterium pseudotuberculosis : microbiology, biochemical properties, pathogenesis and molecular studies of virulence. *Veterinary Research*, 37 (2), 201–218. https://doi.org/10.1051/vetres:2005056

El Damaty, H.M., El-Demerdash, A.S., Abd El-Aziz, N.K., Yousef, S.G., Hefny, A.A., Abo Remela, E.M., Shaker, A. & Elsohaby, I. (2023). Molecular characterization and antimicrobial susceptibilities of Corynebacterium pseudotuberculosis isolated from caseous lymphadenitis of smallholder sheep and goats. *Animals,* 13 (14), 2337. https://doi.org/10.3390/ani13142337

Ensembl (2025) *Ensembl* https://www.ensembl.org/index.html [2025-11-12]

Fontaine, M.C. & Baird, G.J. (2008). Caseous lymphadenitis. *Small Ruminant Research*, 76 (1–2), 42–48. https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2007.12.025

Gregory, M.S., Duffner, L.A., Hahn, E.L., Tai, H.-H., Faunce, D.E. & Kovacs, E.J. (2000). Differential production of prostaglandin E2 in male and female mice subjected to thermal injury contributes to the gender difference in immune function: Possible role for 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase. *Cellular Immunology*, 205 (2), 94–102. https://doi.org/10.1006/cimm.2000.1721

Hegedűs, B., Bijma, P. & Johansson, A.M. (2025). Inbreeding and population structure in the Swedish Landrace goat and a signature of selection in the region of the casein genes. *Small Ruminant Research*, 253, 107650. https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2025.107650

Hodgson, A.L., Bird, P. & Nisbet, I.T. (1990). Cloning, nucleotide sequence, and expression in Escherichia coli of the phospholipase D gene from Corynebacterium pseudotuberculosis. *Journal of Bacteriology*, 172 (3), 1256–1261. https://doi.org/10.1128/jb.172.3.1256-1261.1990

HYPHEN BioMed (2007) *ELITEST CLA #CK105A Kit for the detection of IgG antibodies in sera from sheep or goats with caseous lymphadenitis (CLA)* https://www.mvdiagnostics.co.uk/documents/CK105A02-08-07.pdf#:~:text=ELITEST%20CLA%20is%20an%20Enzyme%20Immuno-Assay%20%28EIA%29%20for,of%20sheep%20and%20goats%20caused%20by%20Corynebacterium%20pseudotuberculosis. [2025-09-29]

Jordbruksverket (2019) *Gethållning 2018* (Statistikrapport 2019:01) https://jordbruksverket.se/om-jordbruksverket/jordbruksverkets-officiella-statistik/jordbruksverkets-statistikrapporter/statistik/2020-06-22-gethallning-2018#h-Rapport [2025-08-29]

Kalinski, P. (2012). Regulation of immune responses by prostaglandin E2. *The Journal of Immunology*, 188 (1), 21–28. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1101029

Kang, S.U. & Park, J.T. (2019). Functional evaluation of alternative splicing in the FAM190A gene. *Genes & Genomics*, 41 (2), 193–199. https://doi.org/10.1007/s13258-018-0752-7

Lawrence, T.L.J. (2017). *Growth in Animals: Studies in the Agricultural and Food Sciences.* Butterworth-Heinemann.

Matthews, J.G. (2016). *Diseases of the Goat*. Fourth edition, Wiley-Blackwell.

McKean, S.C., Davies, J.K. & Moore, R.J. (2007). Expression of phospholipase D, the major virulence factor of Corynebacterium pseudotuberculosis, is regulated by multiple environmental factors and plays a role in macrophage death. *Microbiology*, 153 (7), 2203–2211. https://doi.org/10.1099/mic.0.2007/005926-0

McNamara, P.J., Bradley, G.A. & Songer, J.G. (1994). Targeted mutagenesis of the phospholipase D gene results in decreased virulence of Corynebacterium pseudotuberculosis. *Molecular Microbiology*, 12 (6), 921–930. https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.1994.tb01080.x

Miller, B.A. & Lu, C.D. (2019). Current status of global dairy goat production: an overview. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences,* 32 (8), 1219–1232. https://doi.org/10.5713/ajas.19.0253

Minozzi, G., Mattiello, S., Grosso, L., Crepaldi, P., Chessa, S. & Pagnacco, G. (2017). First insights in the genetics of caseous lymphadenitis in goats. *Italian Journal of Animal Science*, 16 (1), 31–38. https://doi.org/10.1080/1828051X.2016.1250610

Nilsson, F. (2025). *En helgenomstudie om resistens mot pseudotuberkulos hos svenska lantrasgetter*. Sveriges lantbruksuniversitet. Veterinärprogrammet. http://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:slu:epsilon-s-21277

Oreiby, A.F. (2015). Diagnosis of caseous lymphadenitis in sheep and goat. *Small Ruminant Research*, 123 (1), 160–166. https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2014.11.013

Patel, K., Scrimieri, F., Ghosh, S., Zhong, J., Kim, M.-S., Ren, Y.R., Morgan, R.A., Iacobuzio-Donahue, C.A., Pandey, A. & Kern, S.E. (2013). FAM190A deficiency creates a cell division defect. *The American Journal of Pathology,* 183 (1), 296–303. https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.03.020

Peel, M.M., Palmer, G.G., Stacpoole, A.M. & Kerr, T.G. (1997). Human lymphadenitis due to Corynebacterium pseudotuberculosis: Report of ten cases from Australia and review. *Clinical Infectious Diseases,* 24 (2), 185–191. https://doi.org/10.1093/clinids/24.2.185

Persson, Y., Andersson, E., Frössling, J. & Wensman, J.J. (2022). Occurrence of CAE and CLA in Swedish dairy goats and comparison of serum and milk as sampling material. *Dairy,* 3 (1), 190–198. https://doi.org/10.3390/dairy3010015

Posit Software (2025). *RStudio integraded development environment (IDE)* (2025.09.1-401) [Rstudio] https://posit.co/download/rstudio-desktop/ [2025-10-04]

Pugh, D.G., Baird, A.N., Edmondson, M. & Passler, T. (2020). *Sheep, Goat, and Cervid Medicine*. Third edition, Elsevier.

R Core Team (2025) *R: A language and environment for statistical computing* (4.5.1) [R] Foundation for Statistical Computing https://www.R-project.org/ [2025-10-04]

Rodríguez Domínguez, M.C., Montes De Oca Jiménez, R. & Varela Guerrero, J.A. (2021). Caseous lymphadenitis: virulence factors, pathogenesis and vaccines. Review. *Revista Mexicana de Ciencias Pecuarias*, 12 (4), 1221–1249. https://doi.org/10.22319/rmcp.v12i4.5699

Shi, Q., Pavey, E.S. & Carter, R.E. (2012). Bonferroni-based correction factor for multiple, correlated endpoints. *Pharmaceutical Statistics*, 11 (4), 300–309. https://doi.org/10.1002/pst.1514

Smith, M.C. & Sherman, D.M. (2022). *Goat Medicine*. Third edition, Wiley-Blackwell.

SVA (2025) *Böldsjuka hos get* https://www.sva.se/djurhaelsa/djursjukdomar-a-oe/sjukdomar/boeldsjuka-hos-get/ [2025-09-11]

Thermo Fisher Scientific (2016) *Axiom-Bovine-Ovine-Caprine Genotyping Array* https://documents.thermofisher.com/TFS-Assets/LSG/brochures/GGNO07785-1_DS_Axiom-Ovicap-Genotyping-Array_HR.pdf [2025-10-24]

Thermo Fisher Scientific (2025) *Axiom Analysis Suite Software 4.0 (version v4.0.3)* https://www.thermofisher.com/se/en/home/technical-resources/software-downloads/axiom-analysis-suite.html# [2025-10-31]

Widerlund, L. (2024). *Serology for caseous lymphadenitis in sheep and goats – validation of an indirect ELISA and estimation of the seroprevalence in Sweden.* Uppsala University. Biomedical Laboratory Science Programme. https://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:uu:diva-530682

Williamson, L.H. (2001). Caseous lymphadenitis in small ruminants. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice,* 17 (2), 359–371. https://doi.org/10.1016/S0749-0720(15)30033-5

Windsor, P.A. (2011). Control of caseous lymphadenitis. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 27 (1), 193–202. https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2010.10.019

Xia, X., Zhang, S., Zhang, H., Zhang, Z., Chen, N., Li, Z., Sun, H., Liu, X., Lyu, S., Wang, X., Li, Z., Yang, P., Xu, J., Ding, X., Shi, Q., Wang, E., Ru, B., Xu, Z., Lei, C., Chen, H. & Huang, Y. (2021). Assessing genomic diversity and signatures of selection in Jiaxian Red cattle using whole-genome sequencing data. *BMC Genomics*, 22 (1), 43. https://doi.org/10.1186/s12864-020-07340-0

Xu, Z., Wang, X., Song, X., An, Q., Wang, D., Zhang, Z., Ding, X., Yao, Z., Wang, E., Liu, X., Ru, B., Xu, Z. & Huang, Y. (2023). Association between the copy number variation of CCSER1 gene and growth traits in Chinese Capra hircus (goat) populations. *Animal Biotechnology*, 34 (4), 1377–1383. https://doi.org/10.1080/10495398.2022.2025818

Xue, Y., Li, C., Duan, D., Wang, M., Han, X., Wang, K., Qiao, R., Li, X. -J. & Li, X. -L. (2021). Genome-wide association studies for growth-related traits in a crossbreed pig population. *Animal Genetics*, 52 (2), 217–222. https://doi.org/10.1111/age.13032

Zhang, Y., Desai, A., Yang, S.Y., Bae, K.B., Antczak, M.I., Fink, S.P., Tiwari, S., Willis, J.E., Williams, N.S., Dawson, D.M., Wald, D., Chen, W.-D., Wang, Z., Kasturi, L., Larusch, G.A., He, L., Cominelli, F., Di Martino, L., Djuric, Z., Milne, G.L., Chance, M., Sanabria, J., Dealwis, C., Mikkola, D., Naidoo, J., Wei, S., Tai, H.-H., Gerson, S.L., Ready, J.M., Posner, B., Willson, J.K.V. & Markowitz, S.D. (2015). Inhibition of the prostaglandin-degrading enzyme 15-PGDH potentiates tissue regeneration. *Science,* 348 (6240), aaa2340. https://doi.org/10.1126/science.aaa2340

Populärvetenskaplig sammanfattning

Geten är ett värdefullt produktionsdjur, framför allt i låginkomstländer där getmjölk utgör en viktig källa till näring och ekonomisk försörjning. Globalt finns de största getproducenterna i Asien följt av Afrika. I Sverige räknades totala antalet getter år 2018 till ca 20 000.

Pseudotuberkulos är en sjukdom som orsakas av bakterien *Corynebacterium pseudotuberculosis*. Sjukdomen förekommer runt om i världen och kan orsaka stora ekonomiska förluster inom getproduktionen samt lidande hos sjuka djur. Pseudotuberkulos drabbar främst får och getter men andra djur så som häst, gris och nötkreatur kan också drabbas. Även människor kan bli sjuka av bakterien *C. pseudotuberculosis*, dock anses sjukdom hos människa ovanligt.

Bakterien ger hos getter upphov till bölder i kroppen. Det finns två klassiska typer av sjukdomen, den inre- och den yttre formen. Vid den yttre formen bildas bölder i de yttre lymfknutorna samt under huden och vid den inre formen bildas bölderna i de inre organen och dess lymfknutor. Hos get är den yttre formen vanligast.

Bakterien *C. pseudotuberculosis* kan smittas både direkt mellan djur och genom att bakterier kontaminerar miljön för att sedan smittas vidare. I miljön överlever bakterier under långa perioder. I jord kan bakterien överleva i upp till åtta månader och bland material som halm och avföring i upp till åtta veckor.

När sjukdomen har kommit in i en getbesättning är den svår att bli av med. På grund av att det inte finns någon effektiv behandling av sjukdomen rekommenderas att smittade individer avlivas för att minimera vidare spridning i gruppen.

Syftet med den här studien var att undersöka om genetiken kan påverka getters motståndskraft mot sjukdomen. Resultatet hoppas i framtiden kunna bidra till att identifiera individer som är mer motståndskraftiga mot sjukdomen och att det kan användas i avelsarbete för att få friskare getter.

Det finns två tidigare studier som har undersökt sambandet mellan den genetiska uppsättning och resistens mot pseudotuberkulos hos get. I båda tidigare studier har en koppling mellan genetik och sjukdomsstatus setts.

För att studera den genetiska uppsättningen har studien använt sig av single nucleotide polymorphism (SNP) där man undersöker positioner i DNA:t där varje individ har två uppsättning byggstenar, en på varje kromosom. Det finns fyra olika byggstenar i DNA:t, C (cytosin), T (tymin) A (adenin) och G (guanin). De olika byggstenarna kallas också baspar då de är kopplade till varandra i kromosomen, C med G och A med T.

41 666 SNP-positioner i DNA:t har undersökts i studien. Vid dessa positioner har byggstensuppsättningen jämförts med om individen har testat positivt eller negativt för sjukdomen pseudotuberkulos. På så sätt kan man få fram om det finns ett potentiellt samband mellan den genetiska uppsättningen och sjukdomsstatus.

I studien har sambandet mellan SNP och sjukdomsstatus analyserats för 154 getter. 107 av dessa har testat negativt för sjukdomen och klassas därför som negativa kontroller. 47 individer har testat positivt för sjukdomen och klassas som positiva fall.

Efter analys om det finns någon koppling mellan SNP-position och sjukdomsstatus visade resultaten att en SNP på kromosom 6 har ett signifikant samband till om djuret är sjukt eller inte. Byggsten ”G” sågs vanligare hos de som var positiva för sjukdomen medan byggsten ”A” sågs vanligare hos de negativa. De resultat som har tagits fram i studien är korrigerade med en metod som generellt anses vara strikt. Med en strikt korrigering ökar risken för att faktiska samband ej visar sig som signifikanta, därför redovisas ytterliga fyra SNP på kromosom 8, 7, 1 och 3 som anses potentiellt kunna vara kopplade till sjukdom. SNP som anses intressanta redovisas i Tabell 2.

DNA position på de fem intressanta SNP har kartlagts och gener som ligger vid positionen samt närliggande har undersökts. Dessa gener kontrolleras för eventuella samband till sjukdomen pseudotuberkulos.

SNP på kromosom 6 som visade ett signifikant samband till sjukdom kartlades ligga i en gen som heter Coiled coil serine rich protein 1 och förkortas *CCSER1*. Genen har tidigare studerats hos get där resultaten tyder på att genen kan påverka tillväxten hos get. *CCSER1* har även setts ha potentiell koppling till tillväxt hos gris och nötkreatur. Tillväxten skulle hypotetiskt kunna kopplats till sjukdom med pseudotuberkulos. Dels genom att sjuka getter kan minska i tillväxt, dels genom att en dålig tillväxt som leder till undervikt kan påverka immunförsvaret.

SNP på kromosom 8 som potentiellt kan ha ett signifikant samband till sjukdomen ligger i en del av genen 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (*15-PGDH*). 15-

PGDH har en regulatorisk roll i immunförsvaret då genen kodar för enzymet Prostaglandin E2 (PGE2). PGE2 har både en ökade effekt på inflammations-reaktion i kroppen men har också en hämmande effekt på vissa immunceller. Den hämmande effekten kan leda till att kroppen har svårare att göra sig av med somliga sjukdomar vilket hypotetiskt skulle kunna förklara en ökad motstånds-kraft mot sjukdomen pseudotuberkulos.

Publicering och arkivering

Godkända självständiga arbeten (examensarbeten) vid SLU kan publiceras elektroniskt. Som student äger du upphovsrätten till ditt arbete och behöver i sådana fall godkänna publiceringen. I samband med att du godkänner publicering kommer SLU även att behandla dina personuppgifter (namn) för att göra arbetet sökbart på internet. Du kan närsomhelst återkalla ditt godkännande genom att kontakta biblioteket.

Även om du väljer att inte publicera arbetet eller återkallar ditt godkännande så kommer det arkiveras digitalt enligt arkivlagstiftningen.

Du hittar länkar till SLU:s publiceringsavtal och SLU:s behandling av person-uppgifter och dina rättigheter på den här sidan:

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

☒ JA, jag har läst och godkänner avtalet för publicering samt den personuppgiftsbehandling som sker i samband med detta

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