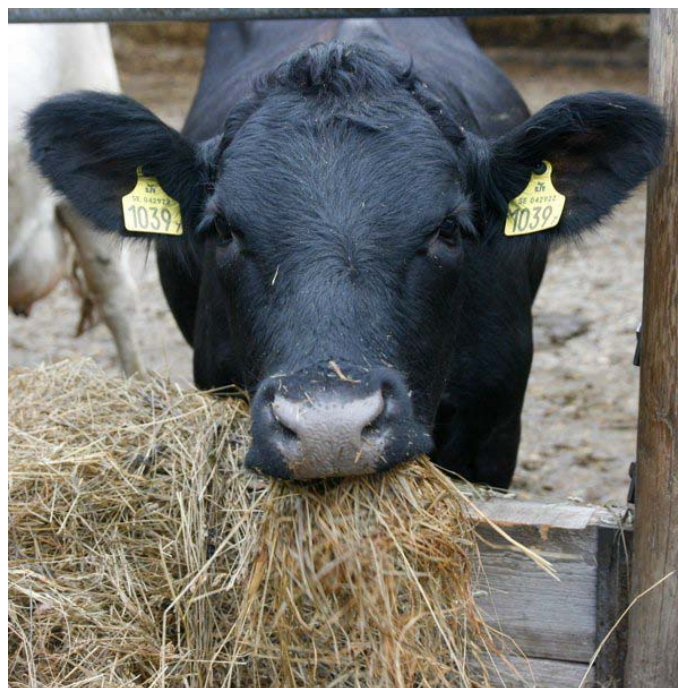




Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Sjukdomsresistens eller sjukdomstolerans inom husdjursaveln - en jämförelse

Stina Burri



Institutionen för husdjursgenetik
Examensarbete 367
Uppsala 2012

Examensarbete, 15 hp
– Kandidatarbete (Litteraturstudie)
Agronomprogrammet–Husdjur



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för husdjursgenetik

Sjukdomsresistens eller sjukdomstolerans inom husdjursaveln - en jämförelse

Disease resistance or disease tolerance in animal breeding - a comparison

Stina Burri

Handledare:

Hossein Jorjani, SLU, Institutionen för husdjursgenetik

Examinator:

Göran Andersson, SLU, Institutionen för husdjursgenetik

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Kandidatarbete i husdjursvetenskap

Kurskod: EX0553

Program: Agronomprogrammet–Husdjur

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2012

Omslagsbild: Daniel Kvist

Serienamn, delnr: Examensarbete 367

Institutionen för husdjursgenetik, SLU

On-line publicering: <http://epsilon.slu.se>

Nyckelord: sjukdomsresistens, sjukdomstolerans, nöt, resursfördelning, reaktionsnorm

Abstract

Tolerance and resistance are two different defence mechanisms within the immune system that differ from each other in many ways: However it is not clear which of the two is the most advantageous in dairy production. Resistance is described as the ability to fight a pathogen in a host. Tolerance is, on the other hand, not aggressive to the pathogen per se, but rather protects the host and its tissues. Furthermore tolerance rather offsets the toxin from, for example, a parasite whilst resistance offsets the parasite itself. Resistance is however disease specific, which means breeding for a large number of diseases is needed in order to make resistance worth the cost for the host. Tolerance is on the other hand not disease specific. Thus, it would, in theory, be more sustainable to choose tolerance for immune mechanism in domestic animal breeding. Yet more research in disease tolerance is needed in order to persuade researchers it has an advantage over disease resistance, research that is both costly, ethically problematic, and needs an incredible amount of animal material.

Sammanfattning

Sjukdomstolerans och sjukdomsresistens är två olika försvarsmekanismer inom immunförsvaret vilka skiljer sig mycket åt i många olika punkter. Dock vet man inte vilken som egentligen är den mest fördelaktiga att satsa på inom husdjursproduktion. Sjukdomsresistens beskrivs som förmågan hos ett värdjur att kunna göra sig av med ett smittoämne. Sjukdomstoleransen är å andra sidan inte aggressiv mot smittoämnet i sig, utan försvarar istället värden och dess vävnader från skada från patogenen. Sjukdomstoleransen motverkar snarare, till exempel, toxin från en parasit till skillnad från sjukdomsresistensen som motverkar själva parasiten. Sjukdomsresistensen är dock sjukdomsspecifik, vilket innebär att man behöver avla för ett stort antal sjukdomar för att resistensen ska vara lönsam för djuret. Toleransen är inte sjukdomsspecifik. I teorin skulle det alltså vara mer hållbart att satsa på sjukdomstolerans, men faktum är att mer forskning behövs för att ge belägg för detta. Forskning som innebär stora ekonomiska förluster, etiska problem och ett oändligt stort djurmaterial.

Inledning

I den utvecklade världen har husdjursaveln nästan uteslutande fokuserats på produktion av ägg, kött, mjölk, och päls med enbart mediciner och kirurgi som sjukdomsbegränsande strategi. Detta har resulterat i en allvarlig reduktion av djurens genetiska potential att vara resistent (Jovanovic et al., 2009). Resistens förklaras som förmågan hos värdjuret att aktivt motverka en infektion genom att attackera patogenen ifråga (Detilleux, 2011). Skulle det då inte teoretiskt sett vara lönsamt att avla för en allmän sjukdomsresistens, som skulle innebära att värdjuret överlag blev mer resistent mot alla eventuella sjukdomsdrabbningar, snarare än att djuret var resistent mot endast ett fåtal specifika patogener? Svaret vet vi dessvärre redan. Med tanke på hur många olika sjukdomar ett djur kan drabbas av och på vilka olika sätt det kan ske (virus, bakterier och parasiter etc.) (Jovanovic, et al., 2009) förefaller det sig omöjligt att öka en teoretisk allmän sjukdomsresistens (Gavora & Spencer, 1978). Dock skulle man kunna undersöka möjligheterna att öka sjukdomstoleransen hos värdjuret. Toleransegenskapen begränsar nämligen inte infektionen i sig, utan reducerar istället patogenens inverkan och skada på värdjuret (Roy & Kirchner, 2000). Det verkar i nuläget som att det inte forskas tillräckligt mycket kring ämnet.

Sjukdomstoleransen som kommer behandlas i denna litteraturstudie är inte att förväxla med den välkända immunologiska toleransen, vilken är den del av det adaptiva immunförsvaret

som gör en värd tolerant mot kroppsegna substanser. Att ha en defekt immunologisk tolerans innebär en risk för drabbning av immunmedierade sjukdomar som till exempel autoimmuna sjukdomar. Sjukdomstoleransen som dock kommer behandlas i denna litteraturstudie är snarare ett mer generellt uttryck som innefattar flera olika toleransmekanismer.

Nyligen har det visats att arvbarheter inom sjukdomsforskningen underskattats (Bishop & Woolliams, 2010). Detta har medfört att det inte lagts tillräckligt med vikt kring forskningen som den förmodligen skulle behövt. Syftet med denna litteraturstudie är alltså att redogöra för skillnaden mellan sjukdomsresistens och sjukdomstolerans med inriktning på nötboskap i produktion samt möjligheterna kring användandet av sjukdomsresistens och sjukdomstolerans inom husdjursaveln.

Sjukdomsresistens eller sjukdomstolerans?

Vad är sjukdomsresistens?

Resistens kan förklaras som förmågan ett värdjur har att motverka en infektion eller att kontrollera en parasits livscykel (Bishop et al., 2002). Resistensen är en av immunsystemets många funktioner som verkar genom detektering, neutralisering, destruering och/eller utdrivning av patogener (Medzhitov et al., 2012). Processen är patogenspecifik och MHC-polymorfismberoende, vilket i korthet innebär att den gynnas av ett brett MHC-register.

Studier som genomförts på resistens inom nötkreatur är riktade mot så kallade målsjukdomar, det vill säga de viktigaste och mest förödande sjukdomarna som bidrar till störst ekonomiska förluster inom produktionen (Jovanovic et al., 2009). Detta innebär även att dagens husdjursavel riktas mot specifik sjukdomsresistens, alltså avel mot specifika patogener vilka härstammar från ett otal olika källor (virus, bakterier protozoer osv.) (Bishop et al., 2002). Några av de vanligaste målsjukdomarna vilka drabbar nötkreatur och som har dokumenterade bevis för antingen resistens eller tolerans listas nedan (se Tabell 1.).

Tabell 1. Vanliga patogener som har dokumenterade bevis för antingen sjukdomsresistens eller sjukdomstolerans hos nötkreatur (enligt Bishop et al., 2002)

Agens	Patogen	Sjukdom
Mul- och klövsjukevirus	Virus	Mul- och klövsjuka
Rinderpest virus	Virus	Boskapspest
Bovine leukemia virus (BLV)	Virus	Leukemi
<i>Staphylococcus aureus</i>	Bakterie	Mastit*
<i>Mycobacterium bovis</i>	Bakterie	Tuberkulos
<i>Brucella abortus</i>	Bakterie	Bangs sjukdom/Brucellos
<i>Trypanosomiasis</i>	Protozoer	Trypanosomiasis
<i>Theileria Annulata</i>	Protozoer	Tropical theileria

* Kan även orsakas av *Staphylococcus epidermidis* och streptokocker

Det har länge diskuterats kring huruvida en teoretisk generell sjukdomsresistens skulle finnas, dvs. att det skulle finnas en genetisk belägenhet att vara allmänt mer resistent mot sjukdomar än normalt. Dessvärre är patogenkällorna så många och olika att det skulle vara omöjligt att utveckla en generell sjukdomsresistens (Gavora & Spencer, 1978). Viktigt är att särskilja det

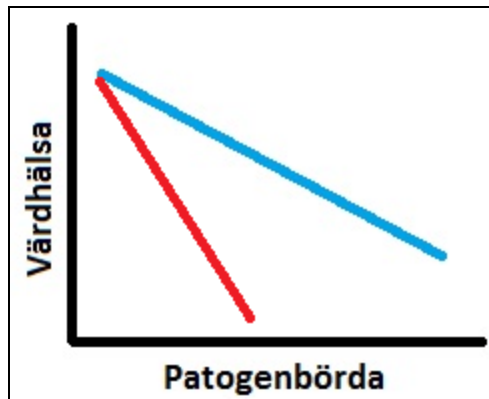
man skulle vilja kalla generell sjukdomsresistens och tolerans, då dessa grundas på helt olika mekanismer.

Sjukdomsresistens kan vara kostsamt för en individ eller population. Vid till exempel en virusinfektion kan man märka av flera olika sjukdomssymptom som orsakas av immunsystemet (feber, rinnande näsa, hosta osv.). Dessa symptom har en tendens att sänka det allmänna välmåendet. Resistensen mot sjukdomar eller immunsvaret kommer således huvudsakligen drivas vidare genom naturlig selektion i naturen om det innebär en immunologisk ekonomisk vinning för djuret (Read & Allen 2000).

Genetiska studier, i vilka man undersöker resistensen hos djur där infektionen orsakas av patogener av varierande slag, kan bli bestämda på tre olika nivåer: Art, ras och djurets individuella genetiska variation (Jovanovic et al., 2009). Sjukdomsresistenskostnader gynnar den långsiktiga överlevnaden för en individ, ras eller art och kan innebära homozygoti för inblandade gener. Det kan dock vara mer fördelaktigt för en individ, ras eller art att vara heterozygot för så många gener som möjligt (ha ett brett MHC-register) om man vill bli resistent mot framtida möjliga sjukdomar. Negativ assortativ parning bidrar till detta, vilket bland annat bevisats på studier på MHC-komplexen (Beauchamp et al., 1988). MHC-komplex (Major histocompatibility complex) är en samling gener som kodar för proteiner vilka sitter på cellmembran. Dessa komplex agerar som hjälpmedel för att identifiera främmande ämnen. Negativ assortativ parning innebär fenomenet då en individ väljer att föröka sig med en individ olik sig själv. Skillnaden är dissortativ parning och innebär att en individ alltså parar sig med en individ lik sig själv. Resultatet blir en ökande eller minskande variation av en eller flera egenskaper hos avkomman. Inom sjukdomsresistensen gynnas individer av negativ assortativ parning, då resistensen ökar med ett brett antikroppsregister (Encyclopædia britannica, 2012). Det har dock lagts för lite vikt på de publicerade genetiska studierna kring resistensforskningen då det visat sig att man fram tills nyligen underskattat de uträknade arvbarheterna man använder sig av (Bishop & Wooliams, 2010).

Vad är sjukdomstolerans?

Sjukdomstolerans är ett sedan länge känt och vedertaget begrepp inom växtimmunologin (Medzhitov et al., 2012). Detta är dock inte fallet inom djurimmunologin då man länge istället valt att fokusera på resistens. Kunskapen inom sjukdomstoleransen hos djur är därför bristfällig (Medzhitov, 2009) vilket den ju dock inte är inom den immunologiska toleransen. Än mindre vet man huruvida sjukdomstoleransen skulle kunna vara genetiskt kopplad till någon eller några andra egenskaper. Inom växtlitteraturen definieras tolerans som lutningen i en graf där axlarna representerar världens välmående (vertikal axel i Figur 1) och patogenbördan (horisontell axel i Figur 1) (Råberg et al., 2009). Hos en värd med en tolerant genotyp (den blå linjen i Figur 1) förändras sjukdomstillståndet relativt lite vid en ökning av patogenbördan. Välmåendet hos en individ med en mindre tolerant genotyp (den röda linjen i Figur 1) minskar därför även avsevärt mycket fortare vid en ökning av patogenbördan (se Figur 1) (Råberg et al., 2007)



Figur 1. Vårdhälsan minskar med ökande patogenbörda

Toleransen har olika sätt att visa sig på, bland annat med hjälp av olika mekanismer. Som exempel kan man ta att immunförsvaret lägger ner extra investeringar på att skydda sina sårbara vävnader i kroppen. Ett mer konkret exempel på detta är när en kos sårbara våmvävnad är tjockare än vanligt, vilket medför att denna har en större chans att motstå sjukdomsangrepp från exempelvis nematoder, vilket i sin tur alltså innebär högre tolerans (Read et al., 2008). Tolerans kan även inkludera immunsvaret som inte riktas mot själva parasiten, utan till dess toxiner och andra skadliga substanser. Detta kallar man ofta "anti-sjukdomsimmunitet" eller "anti-toxinimmunitet". (Råberg et al., 2009; Medzhitov, 2009)

Slutligen kan även vissa toleransmekanismer räknas in under kategorin "immunopatologi" vilket innebär att de dämpar olämpliga immunologiska responser från värden själv. Det är dessa mekanismer som räknas som den immunologiska toleransen. Dessa toleransmekanismer kan även minska skador orsakade av värdens annars välriktade immunsvaret (Råberg et al., 2009).

Evidens för sjukdomstolerans hos djur

I Råbergs et al. (2009) översiktsartikel redovisar man tydliga tecken på att det finns en genetisk toleransvariation mellan djur, vilket även har använts som projektbasis av andra forskargrupper (till exempel Medzhitov, 2009). Framst har man fokuserat på genetisk variation men man har även tagit miljön i beaktning. Slutligen har man även gjort en så kallad knockout-studie som även den bevisar att det finns en toleransskillnad mellan djur (Råberg et al., 2009).

Plasmodium är namnet på den kända protozo som orsakar malaria hos många djur (däggdjur, reptiler och fåglar) (Råberg et al., 2009; Westerdahl, et al., 2011). Vid en studie av en monogen hemoglobinstörning hos människor som skyddar mot malaria, α^+ -thalassemia, har inte individer som är homo- eller heterozygota för denna mutation lägre infektionsintensitet av *Plasmodium falciparum* än individer som är homozygota för den friska genotypen. Anemigraden minskar dock vid hög infektionsintensitet när man är drabbad α^+ -thalassemia vilket medför en lägre dödlighet orsakad av malaria. Detta innebär alltså att α^+ -thalassemia påverkar toleransen men inte resistensen till *P. falciparum* (Råberg et al., 2007; Westerdahl et al., 2011).

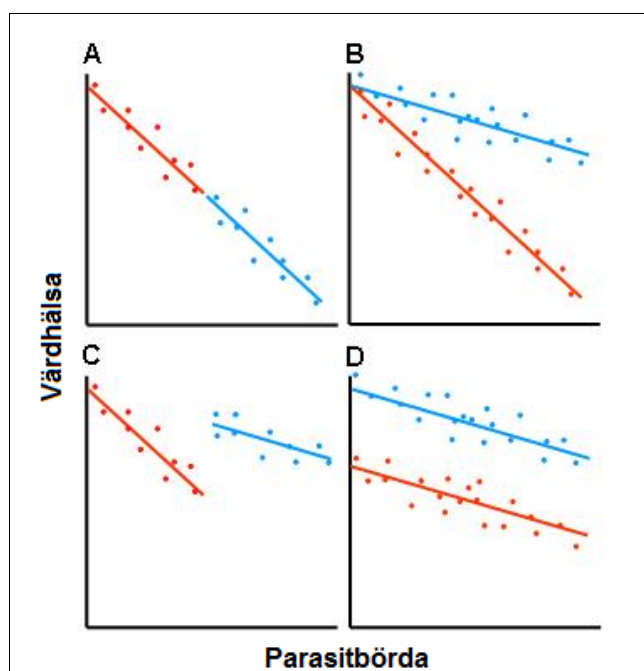
I studien visas att miljön skulle kunna spela en betydande roll i toleransstudierna. Man syftar då främst på samtida infektioner eftersom patogener kan påverka varandra. Därför är det även viktigt att undersöka om medicinering skulle påverka toleransen eller resistensen (Råberg et al., 2009).

Några av de mest framträdande bevisen på tolerans kommer från infektionsförsök på genetiskt modifierade djur, så kallade "knockoutmöss". I försöken raderar man en speciell gen (IL-10) vilket leder till en förändrad allvarlighetsgrad på sjukdomen utan att det sker en förändring i parasitintensiteten (MeSH, 1993). I flera försök har man alltså raderat vissa immunförsvargener och visat att de kan ha en effekt på värdhälsan, utan att en märkbar förändring på parasitbördan skett (Råberg et al., 2009).

Tolerans och resistens, varför är det viktigt att skilja dem åt?

Det är viktigt att skilja en värds försvarsmekanismer åt, till exempel det medfödda och det adaptiva immunsystemet (immunologisk tolerans), men att dela upp dem i tolerans och resistens har, även det, många fördelar. Man får bland annat en annan förståelse för hälsokonsekvenserna som orsakas av en infektion tillsammans med de miljömässiga och evolutionära interaktionerna mellan värd och parasit (Read et al., 2008). Till skillnad från resistens kan man inte jämföra toleransen mellan två individuella värddar. Om man vill demonstrera den genetiska skillnaden i tolerans krävs det att svårighetsgraden hos en sjukdom bedöms hos djur med samma genotyp genom en rad olika infektionsintensiteter; en skillnad i lutning mellan genotyper innebär genetisk variation för tolerans (Råberg et al. 2007). Syskon eller släktingar med liknande genotyper är även fungerande djur för att kunna demonstrera den genetiska skillnaden i tolerans (Kolmodin, 2003).

När en speciell resistensmekanism närmar sig fixering i en värdpopulation, måste parasiterna förändra sig eller riskera att förlora förmågan att infektera denna population, vilket lämnar resistensmekanismen onödig. Tolerans kommer inte ändras då den inte skadar patogenens fitness (Read et al., 2008).



Figur 2. (enligt Råberg, 2007) Schematisk figur vilken visar reaktionen av två värdgenotyper (röd linje eller blå linje) för svårighetsgraden av en sjukdom mot en rad infektionsintensiteter hos olika individer (prickar).

A) *Lika tolerans, olika resistens*. Två lika toleranta genotyper som är olika resistenta då lutningen på linjerna är densamma men den genomsnittliga parasitbördan skiljer sig mellan genotyperna.

- B) *Olika tolerans, lika resistens.*** Två lika resistent genotyper då den genomsnittliga parasitbördan är densamma hos de båda värdgenotyperna men olika tolerans då lutningarna skiljer sig.
- C) *Olika tolerans, olika resistens.*** Genotyperna skiljer sig både i tolerans (lutning) och resistens (genomsnittlig parasitbörda).
- D) *Lika tolerans, lika resistens.*** Värdgenotyperna skiljer sig i varken resistens (samma genomsnittliga parasitbörda) eller tolerans (samma lutning).

I figuren ovan (Figur 2.) beskrivs en rad exempel på hur tolerans och resistens skiljer sig åt. I ruta A har den röda genotypen en lägre parasitbörda vilket innebär att den således är mer resistent än den blå värdgenotypen. Den har alltså en högre hälsostatus efter infektion. I ruta B är den genomsnittliga parasitbördan hos de båda värdgenotyperna densamma, men här är den röda värdgenotypen mindre tolerant. Det innebär alltså att hälsan minskar snabbare med ökad parasitbörda. I ruta C är den tolerantaste genotypen den blå, men då den även är mindre resistent har båda värdgenotyperna i genomsnitt samma hälsostatus vid insjuknande. I ruta D skiljer sig varken den genomsnittliga parasitbördan eller linjernas lutning mellan värdgenotyp röd och blå men här är det istället en skillnad i mottaglighet som utgör skillnaden i hälsostatusen. Skillnaden finns alltså även i friskt tillstånd. Inom växtbiologin används uttrycket genetisk ”generell livskraft” (Simms & Triplett, 1994) vilket innebär att skillnaderna inte har någonting med försvarsmekanismer mot de infektiösa agenterna att göra. Tolerans måste definieras som en reaktionsnorm och kan alltså bara mätas och jämföras mellan djurgrupper på grund av att det potentiellt skulle kunna finnas en skillnad i genetisk generell livskraft (Bever & Simms, 2000).

För att, hypotetiskt, göra en enkel jämförelse som visar på de olika mekanismernas skillnader kan man säga att total resistens gör toleransen onödig. Därför gör även total tolerans att resistensen blir onödig (Roy & Kirchner, 2000)

Spridningen av de genetiska faktorerna (MHC) inom en värdpopulation minskar genom naturligt urval insjukningsrisken vilket även minskar resistensselektionen. Spridningen av den genetiska toleransegenskapen inom en värdpopulation ökar insjukningsrisken och ökar därför även fitnessvärdet för toleransegenskaperna. Negativ feedback begränsar spridningen av resistensegenskaperna medan positiv feedback ökar spridningen av toleransegenskaperna (Roy & Kirchner, 2000).

Metoder för mätning av tolerans och resistens

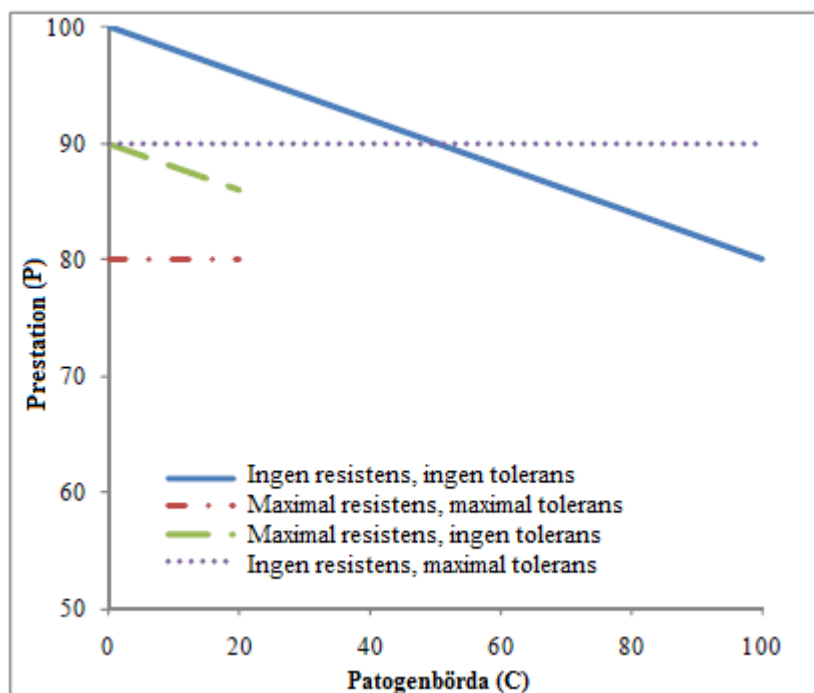
Inom växtbiologin mäts resistensen som inversen av infektionsintensiteten, alltså antal parasiter per värd eller per enhet värdvävnad. Om man enbart tittar på resistensen betyder en lägre infektionsintensitet att djuret är mer resistent (Simms & Triplett 1994). Toleransen definieras å andra sidan, som tidigare nämnts, med en graf där kurvans lutning representerar värdens välmående mot sjukdomsintensiteten, ju brantare lutning desto lägre är toleransen (Simms & Triplett 1994). Dock finns en mer korrekt verbal toleransdefinition, nämligen: ”hur snabbt värdens hälsa minskar med ökande parasitbörda” (Råberg et al., 2009).

Med andra ord definieras toleransen även som en så kallad ”reaktionsnorm” (Råberg et al., 2009). En reaktionsnorm beskriver en individs fenotyp i förhållande till miljön (Kolmodin, 2003). Anledningen till varför man använder sig av en reaktionsnorm är för att förmågan att avgränsa skadan per parasit skiljer sig mellan individer. Hade man bara använt sig av en enda individ för att mäta toleransen hade man inte kunnat utesluta att variationer bland individerna inte orsakats av andra faktorer än just toleransen (Råberg et al., 2009).

Hur tolerans och/eller resistens påverkar avkastningen/prestationen

Det råder en negativ korrelation mellan produktion och fitnessrelaterade egenskaper såsom hälsa och fertilitet (Rauw et al., 1998). När ett produktionsdjur drabbas av en infektion minskar energiresurserna som vanligtvis läggs på produktionen för att motverka infektionen (van der Waaij, 2004). Detta kan ha förödande konsekvenser på den ekonomiska vinningen inom produktionen (Jovanovic, et al., 2009). Det är därför viktigt att kartlägga vilka genetiska faktorer som styr var djuret lägger sina immunförsvarsresurser (Detilleux, 2011) för att därefter kunna ta tillvara på den informationen inom husdjursaveln och därmed alltså minska de många förlusterna som det innebär att ha infekterade djur.

Energiresurser som används vid infektion kan fördelas mellan resistens, tolerans och produktionsprestation (kostnaden antas vara lika mellan tolerans och resistens) (Detilleux, 2011). Exempel på dessa fördelningar kan ses i Figur 3. Individer som lägger minst resurser på tolerans och resistens presterar/producerar bäst vid början av en infektion. Dock minskar produktionen och prestationen med ökad patogenbörda (Detilleux, 2011; van der Waaij, 2004).



Figur 3. Resursfördelning av immunförsvaret (resistens och tolerans) i förhållande till prestationen och patogenbördan. (enligt Detilleux, 2011)

I en effektivitetsanalys av Detilleux (2011) om vilken immunologisk funktion, resistens eller tolerans, som ger mest vinning i produktionssammanhang blev resultatet att det helt berodde på infektionsprocessen och vad den har för effekt på värdjuret. Van der Waaij (2004) menar att även selektionsmiljön spelar roll. När olika genotyper svarar på olika sätt på miljöförändring, kallar man detta för genotyp-miljö samspel, mutationstrycket förändras alltså i förhållande till miljön (Kolmodin et al., 2002).

Detilleux (2011) använder sig av mastit som sjukdomsexempel i sina resonemang. Hon menar att det teoretiskt är mindre effektivt att fokusera på tolerans om produktionspopulationen

blivit drabbad av en patogen som medför en mindre allvarlig form av mastit (patogenerna är då generellt mindre benägna att infektera och således även svårare att bli smittade av). Detta på grund av att toleranskostnaden inte skulle motsvara nyttan den gör mot infektionen. Det samma gäller tvärtom, nämligen att det måste vara lönsamt för värdjuren att satsa sina energiresurser på resistensen (Read & Allen 2000). (Se med fördel artikeln av van der Waaij, 2004 för mer information om immunologisk resursfördelning inom husdjursproduktionen).

Den artificiella selektionen för tolerans skulle vara bättre under kommersiella förutsättningar (Detilleux, 2011). I naturen gäller att toleranta djur överlever längre, men att även sjukdomen de bär på överlever med dem och därmed smittar fler i resten av populationen. Under kommersiella förutsättningar har man endast prövat denna teori på endemiska sjukdomar, där man även behåller icketoleranta djur fastän de insjuknat. Risker att exponeras för sjukdomen förblir oförändrad även om patogenpopulationens storlek (C) ökar (Detilleux, 2011).

Diskussion

Resistens kontra tolerans

Att resistens och tolerans är två olika försvarsmekanismer råder det numera ingen tvekan om, men vilken är egentligen den mest fördelaktiga att fokusera på inom husdjursaveln?

Man har hittills fokuserat på sjukdomsresistens inom husdjursaveln. Detta har fungerat relativt bra om man bortser från att de enda sjukdomsbehandlingarna som finns tillgängliga vid insjuknande av ett eller flera djur är medicinering och kirurgi. Det stora problemet med att fokusera på målsjukdomar vid husdjursavel är dock att man riskerar att gå miste om andra viktiga egenskaper om man avlar för hårt mot en specifik egenskap eller sjukdom. Vid sjukdomsbehandling med antibiotika ökar man även risken för att olika bakteriestammar blir resistenta mot våra antibiotikabehandlingar. Frågan är alltså inte om, utan när våra antibiotika slutar bita på bakterierna som oftast drabbar våra husdjur idag. Återstoden av behandlingar i detta läge är dessvärre inte många.

Så vad skulle det kunna finnas för potentiella alternativ för att förstärka eller förbättra sjukdomsresistensen? Ett alternativ skulle kunna vara att öka den allmänna hälsan och det allmänna sjukdomsförsvaret genom att till exempel öka nivån röda blodkroppar i blodet. Detta har man försökt genom att hålla djurbesättningar på en hög höjd varvid produktionen av röda blodkroppar ökat. En högre halt röda blodkroppar i blodet innebär bättre cirkulation och bättre syretransport vilket i sin tur bland annat ökar det allmänna välmåendet och läkning av sårade vävnader. Träning och aktivering är ett annat potentiellt komplement till sjukdomsresistensen då även det ökar blodcirkulation, välmående och sårhäkning.

Ett annat omtalat alternativ är huruvida man skulle kunna avla fram någon form av allmän sjukdomsresistens. Detta skulle i praktiken innebära att man skulle avla för ett stort antal målsjukdomar. Problematiken i detta är dels problemet som nämnts ovan, nämligen att man kan gå miste om andra viktiga egenskaper, kanske till och med så viktiga och essentiella som avkastning eller fruktsamhet, om resursfördelningen fokuseras på sjukdomar. Dels kan man inte heller, som tidigare nämnts, avla för och bemöta så pass många olika patogenkällor som en generell sjukdomsresistens hade krävt. Evolutionärt är inte heller en generell sjukdomsresistens att föredra, då det i längden kommer att kosta mer för djuret än det gör nytta och därför så småningom även försvinna bort.

Toleransen skulle kunna vara ett alternativ att satsa på i framtiden inom husdjursaveln, men även här stöter man på stora problematiker. Avel för förbättrad sjukdomstolerans skulle innebära en totalförändring från den avel som gjorts för att uppnå god hälsa som bedrivs idag i såväl metoder som mål. Mekanismerna skiljer sig helt och hållet från varandra och så även de genetiska riskfaktorerna. Det är dessutom en lång väg kvar tills man ens börjar överväga toleransavel, då de flesta forskarna menar att det finns mycket mer forskning att göra innan man ens börjar överlägga om det verkligen är ett hållbart alternativ. Detta leder oss till nästa problem: förarbetet. Det är oerhört dyrt att bedriva forskning kring sjukdomstolerans då det kräver stora djurpopulationer med liknande genuppsättningar för att ens få ett någorlunda relevant resultat. Detta fås relativt lätt om man bedriver sin forskning på bananflugor (*Drosophila melanogaster*), maskar (*Caenorhabditis elegans*) eller möss (*mus musculus*) som är små och har korta generationsintervall. Dock ökar problematiken hastigt när man kommer upp till produktionsdjuren, speciellt nötkreatur, där generationsintervallen är långa. Det är dessutom högst oetiskt med toleransforskning, då det innebär att man måste smitta ett stort antal djur (så kallad "disease challenge") i många olika djurpopulationer med de vanligaste sjukdomarna som drabbar nötkreatur i produktion. Dessa kan vara sjukdomar som till exempel mastit eller tuberkulos vilka framkallar enorma lidanden för djuren.

Om man bara hade sett till det ekonomiska kring toleransforskningen, hade man även här snabbt förstått att det är en ekonomiskt omotiverad forskning. Djurpopulationer ska avlas fram och smittas, vilket innebär att de inte längre är tjänliga produktionsdjur. De ska hållas, utfodras och tas omhand, vilket innebär extra personalkostnader. Man får heller inte något produktionsutbyte. Försöksdjur blir dessutom alltid mer bevakade än vanligt och kontrolleras ofta då miljön måste vara så standardiserad som möjligt så att alla djur får jämförbara resultat. Denna typ av omfattande forskning kräver alltså tid och enorma kostnader utöver djurens lidande.

Men finns det även här några alternativ eller komplement till toleransforskningen? Som det ser ut nu smittas djuren genom till exempel födan, de vaccineras och blodprov tas från dem två veckor senare för att undersöka deras försvarsmekanismer. Frågan är om det inte vore intressant att undersöka huruvida man istället skulle kunna använda sig av enskilda celler som försöksmaterial, istället för hela djuret? Samtliga problem skulle lösas sånär som på att man ökar laboratoriearbetet, men viktigast av allt: djuren slipper lida och forskningen skulle (förhoppningsvis) gå framåt.

Framtidsutsikter

Det finns alltså potentiellt hopp för toleransaveln i framtiden. Teoretiskt skulle den vara ett vinnande koncept gentemot resistensaveln. Problemet är för närvarande att resistensaveln är det självklaraste och säkraste alternativet idag. Det är i praktiken lättare att bedriva resistensavel, men i längden inte hållbart. Det är däremot för närvarande inte hållbart att bedriva toleransavel, men skulle i längden kunna vara gångbart.

I en artikel av Bishop och Woolliams (2010) pekar resultaten på att man hittills kan ha misstagit sig när man beräknat arvbarheter för sjukdomsegenskaper inom husdjursaveln och därmed hittills alltid underskattat resistensarvbarheterna man skattat. De har således alltid varit högre än man egentligen förutsett. De menar även att man borde beräkna arvbarheter, varianser och så vidare efter hänsynstagande till risken att utsättas för infektion. Vidare menar de att man ska ta hänsyn till diagnostikmetodens *specificitet* vilket innebär sannolikheten att en verkligt frisk individ klassas som frisk, och *sensitivitet* vilket innebär sannolikheten att en

verkligt sjuk individ klassas som sjuk. När både sensitiviteten och specificiteten är brisfälliga, innebär det att arvbarheterna underskattats avsevärt. Troligtvis är detta vanligt i många praktiska situationer vilket skulle betyda att den sanna genetiska variationen i sjukdomsresistensen troligtvis är mycket större än vad som visats av utvärderad fältdata. Ett exempel på hur detta sker i praktiken är när bönderna använder sig av celltalsmätning i mjölk som sjukdomsindikator. Bönderna väljer då oftast att läsa ut sina resultat (däribland arvbarheten) på hela populationen när man i själva verket borde få ett mer realistiskt svar genom att läsa ut resultaten på "sjuka" respektive "friska" djurpopulationer.

Detta är absolut av högsta vikt för sjukdomsaveln då man tidigare inte fokuserat så mycket på den eftersom man ansett att arvbarheten varit för låg och osäker. Nu menar alltså Bishop och Woolliams (2010) att samtliga arvbarheter för sjukdomsresistens bör skattas om.

Slutsats

Trots att sjukdomsresistensaveln för närvarande är ett hållbart alternativ, bör man överväga att den kanske inte är hållbar i längden. Sjukdomstoleransen är ett mycket intressant alternativ, som det definitivt behöver forskas mer på, men som för närvarande innebär mer problem än nytta. Ingen kan dock veta vad som händer med sjukdomsaveln från och med nu, när man kommit fram till att samtliga skattade arvbarheter underskattats.

Litteratur

- Beauchamp, G. K., Yamazaki, K., Bard, J., Boyse, E. A., 1988. Behaviour Genetics, 18:4, 537-547.
- Bever, J. B., Simms, E. L., 2000. Evolution in nitrogen fixation in spatially structured populations of Rhizobium. Heredity, 85:366-372.
- Bishop S. C., & Woolliams, J. A., 2010. On the genetic interpretation of disease data. PLoS ONE 5:1, e8940.
- Detilleux, J., C., 2011. Effectiveness analysis of resistance and tolerance to infection. Genetic selection evolution, 43:9.
- Encyclopædia britannica. 2012. tillgänglig april 2012.
<http://www.britannica.com/EBchecked/topic/39494/assortative-mating>
- Gavora, J. S. & Spencer, J. L. 1983. Breeding for immune responsiveness and disease resistance. World's Poultry Sci. J. 34:137-149.
- Jovanovic, S., Savic, M., Zvikovic, D., 2009. Genetic variation in disease resistance among farm animals. Biotechnology in animal husbandry, 25:339-347.
- Kolmodin, R. 2003. Reaction norms for the study of genotype by environment interaction in animal breeding. Agraria 437.
- Kolmodin, R., Strandberg, E., Madsen, P., Jensen, J., Jorjani, H. 2002. Genotype by Environment Interaction in Nordic Dairy Cattle Studied Using Reaction Norms, Acta Agriculturae Scandinavica, Section A - Animal Science, 52:1, 11-24
- Medzhitov, R., 2009. Damage control in host-pathogen interactions. PNAS, vol. 106, 37:15525-15526.
- Medzhitov, R., Schneider, D. S., Soares, M. P., 2012. Disease tolerance as a defense strategy. Science, 335:936-941.

- National Library of Medicine – Medical Subject Headings (MeSH). Juni 1993. Tillgänglig april 2012. <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>
- Rauw, W. M., Kanis, E., Noordhuizen – Stassen, E. N., Grommers, F. J. 1998. Undesirable side effects of selection for high production efficiency in farm animals: a review. *Livest. Prod. Sci.* 56:15-33.
- Read, A. F. & Allen, J. E., 2000. The economics of immunity. *Science*, 290:1104-1105.
- Read, A. F., Graham, A. L., Råberg, L., 2008. Animal defences against infectious agents: Is damage control more important than pathogen control? *PLOS Biology*, 6:12.
- Roy, B. A. & Kirchner J. W., 2000. Evolutionary dynamics of pathogen resistance and tolerance. *Evolution* 54:51-63.
- Råberg, L., Sim, D., Read, A. F., 2007. Disentangling genetic variation for resistance and tolerance to infectious diseases in animals. *Science* 2, 318:5851, 812-814.
- Råberg, L., Graham A. L., Read, A. F., 2009. Decomposing health: tolerance and resistance to parasites in animals. *Phil. Trans. R. Soc. B* 364:37-49.
- Simms, E. L., & Triplett, J., 1994. Costs and benefits of plant responses to disease: Resistance and tolerance. *Evolution*, vol. 48:6, 1973-1985.
- Van der Waaij, E. H., 2004. A resource allocation model describing consequences of artificial selection under metabolic stress. *J. Anim. Sci.* 82:973-981.
- Westerdahl, H., Asghar, M., Hasselquist, D., Bensch, S., 2011. Quantitative disease resistance: to better understand parasite-mediated selection on major histocompatibility complex. *Proc. R. Soc. B* 279:577-584.