



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för husdjursgenetik

Genetiskt motstånd mot gastrointestinala parasiter och *Haemonchus contortus* hos får



Agnes Björk

Genetiskt motstånd mot gastrointestinala parasiter och *Haemonchus contortus* hos får

Genetic resistance to gastrointestinal parasites and *Haemonchus contortus* in sheep

Agnes Björk

Handledare: Elisabeth Jonas, SLU, Institutionen för husdjursgenetik
Bitr. Handledare: Anna Johansson, SLU, Institutionen för husdjursgenetik
Examinator: Dirk-Jan De Koning, SLU, Institutionen för husdjursgenetik

Omfattning: 15 hp
Kurstitel: Kandidatarbete i husdjursvetenskap
Kurskod: EX0553
Program: Agronomprogrammet - Husdjur
Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: Uppsala
Utgivningsår: 2016
Serienamn, delnr: Examensarbete / SLU, Institutionen för husdjursgenetik, 512

Omslagsbild: Av Keven Law, Los Angeles, USA [CC BY-SA 2.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/2.0>)], via Wikimedia Commons

Nyckelord: Får, parasit resistens, gastrointestinala parasiter, *Haemonchus contortus*, FEC, QTL, SNP, genetik, IgA, IgE

Keywords: Sheep, parasite resistance, gastrointestinal parasites, *Haemonchus contortus*, FEC, QTL, SNP, genetics, IgA, IgE

Sammanfattning

Då flera parasiter över hela världen har blivit resistent mot anthelmintikum har det blivit viktigt att hitta andra metoder till att motverka parasiter hos får. I Sverige är 90% av fårbesättningarna infekterade av nematoder. Att selektera för parasitresistens har varit intressant sedan 1970-talet och metoden som har använts är feacal egg count (FEC). Det har i flera studier använts FEC för att beräkna genetisk korrelation tillsammans med levande vikt på lamm för att påvisa sambandet mellan låg FEC och produktion. Dessa korrelationer var ofta negativa och måttligt starka. I nyare studier har även genetiska metoder använts för att lokalisera och identifiera kromosomer och loci associerade till parasitresistens. Det har hittats flera quantitative trait loci (QTL) och single nucleotide polymorphism (SNP) kopplade till parasitresistens på flera kromosomer. Det har hittats så många kromosomer för denna egenskap att det har visats vara många gener som samarbetar för parasitresistens. Immunoglobulin A (IgA) är en egenskap som har påvisats på många kromosomer och har en tydlig inverkan inom immunförsvaret mot parasiter. Även immunoglobulin E (IgE) är viktig för försvaret mot parasiter. För *Haemonchus contortus* har det mest bedrivits fenotypiska selektionförsök med fokus på egenskapen FEC samt genuttryck för interferon gamma (IFN- γ). Slutsatsen för denna uppsats var att egenskapen parasitresistens är kvantitativ med många aktiva gener på flera kromosomer och att dessa gener uttrycker för olika delar av immunförsvaret.

Abstract

As several parasites worldwide have become resistant to anthelmintics, it has become important to find other methods to combat parasites in sheep. In Sweden 90% of the sheep farms are infected by nematodes. Selection for parasite resistance has been interesting since the 1970s and the method that has been used is feacal egg count (FEC). FEC has been used in several studies to calculate genetic correlation between FEC and live weight of lambs to demonstrate the link between low FEC and production. These correlations were often negative and moderately strong. In recent studies genetic methods have also been used to locate and identify the chromosomes and loci associated to parasitic resistance. Several quantitative trait loci (QTL) and single nucleotide polymorphism (SNPs) were linked to parasitic resistance on different chromosomes. There were so many chromosomes affecting this trait that it shows many genes that cooperate to parasitic resistance. Immunoglobulin A (IgA) is a trait that has been found at many chromosomes and have a clear impact in the immune defense against parasites. Even immunoglobulin E (IgE) is important in the defense against parasites. For *Haemonchus contortus*, it has been most conducted on phenotypic selection studies with a focus on the trait FEC and gene expression of interferon gamma (IFN- γ). The conclusion of this review was that parasitic resistance is a quantitative trait with many active genes on several chromosomes and that these genes express different parts of the immune system.

Introduktion

Inälvsparasiter är ett stort globalt problem för besättningar med får (*Ovis aries*) då flera parasiter, bland annat *Haemonchus contortus* som är en av de vanligaste i världen, blivit resistenta mot anthelmintiska behandlingar (maskmedel) (Albers *et al.*, 1987; Vagenaset *et al.*, 2007; Waller, 2003). Över 90% av fårbesättningarna i Sverige är infekterade av nematoder och i flera studier med analyserade träckprov från flera svenska besättningar upptäcktes att 37% var infekterade med parasiten *H. contortus* (Lindqvist *et al.*, 2001, Höglund *et al.*, 2009). Enligt Statens veterinärmedicinska anstalt (2016), konstaterades det att *H. contortus* fanns i 25% av alla tagna täckprov för parasitkontroll.

Parasitangrepp kan ge upphov till flera olika symptom. Olika parasiter ger olika symptom och vissa ger inte symptom. Det är oftast lammen och inte tackorna som visar symptomen eftersom lammen har svagare immunförsvar. De vanligaste symptomen är hämmad tillväxt och diarré (Statens veterinärmedicinska anstalt, 2016). Av parasiterna inom den gastrointestinala familjen *Trichostrongylidae* så ges symptomen anemi, avmagring, hämmad tillväxt, diarré, ullavfall och försämrad kondition (Jordbruksverket, 1994). *H. contortus* är en parasit som tillhör denna familj. Den ger hämmad tillväxt och akut blödande anemi då en larv kan inta upp till 0,05 ml blod per dag vilket ger symptom två veckor efter infektionen med en försämrad erytrocytvolymer som sedan leder till döden vid en fortsatt infektion. Akut infektion ger förutom anemi också ödem, mörk träck och ullavfall. Vid hyperakut infektion med 30000 larver dör fåret plötsligt av blödande inflammation i magsäcken. Immuniteten mot parasiter ökar med åldern och för varje ny art som infekterar fåret. Angrepp av en ny parasit medför uppbyggnad av immunförsvaret mot den arten men fårets immunförsvar mot parasiter är fortfarande svagare än mot bakterier (Får, 2007; Veterinary Parasitology, 2007).

Detta är kostsamma infektioner för bonden då förebyggande åtgärder, behandlingar, försämrad produktion (Nieuwhof & Bishop, 2005) och dödsfall av får är dyrt (Periasamy *et al.*, 2014). Problemen med parasitangrepp kan minskas med hjälp av avel för parasitresistens (Vagenas *et al.*, 2007), vilket redan idag används genom att observera fårets fenotyp. Redan på 1970-talet började intresset för avel på får för att få djuren parasitresistenta (Kemper *et al.*, 2009). För en säkrare avel behövs mer kunskap om genetiken bakom. Syftet med denna uppsats är att visa vilka gener som påverkar och hur de påverkar resitensen mot gastrointestinala (GI) parasiter hos får för en säkrare avel. Fårets immunförsvar mot gastrointestinala parasiter och *H. contortus* behandlas också.

Gastrointestinala parasiter hos får

Det finns många olika parasiter som infekterar får och inälvsparasiter kan angripa flera olika organ; lever, lungor, mage och tarm (Får, 2007). De vanligaste GI parasiterna upptäckta på våren i Sverige är *H. contortus*, *Teladorsagia* spp., *Trichostrongylus* spp. och *Nematodirus filicollis* (Lindqvist *et al.*, 2001). *H. contortus* och *Teladorsagia* spp. förekommer i löpmagen medan *Trichostrongylus* spp. och *Nematodirus filicollis* förekommer i tunntamen (Veterinary Parasitology, 2007).

Alla pararister har sin egen livscykel och inom livscyklarna genomgår alla parasiter fem stadier; L₁, L₂, L₃, L₄ och den vuxna L₅. Livscyklerna delas in i direkt och indirekt där äggen alltid kläcks på betet för båda livscyklerna, men de två första livsstadierna utvecklas i olika miljöer

beroende på art. I en direkt livscykel har parasiten inte någon mellanvärd, L_1 och L_2 utvecklas då på betet och värdjuret äter L_3 . I en indirekt livscykel finns det en mellanvärd, till exempel en insekt, där L_1 och L_2 kan utvecklas och L_3 äts upp av den slutliga värden eller överförs med smittning genom blod. I den slutliga värden utvecklas larven två gånger för att nå L_5 . För GI parasiter kan de utvecklingarna ske i mukosan eller utanför vävnaden i magsäcken (Veterinary Parasitology, 2007)

Trichostrongylidae är en familj av rundmaskiga gastrointestinala parasiter och dess livscykel är direkt. *H. contortus* livscykel är typisk för *Trichostrongylidae* där L_1 kläcks på betet och utvecklas inom fem dagar till L_3 vid en temperatur på 22-25° celcius. Vid kallare temperaturer kan det ta flera veckor eller månader. Efter förtäring går parasiten genom två utvecklingsstadier i löpmagen innan den blir vuxen och kan borra in sig i mukosala kärl och livnära sig på blod. I får lever parasiten här i två till tre veckor och lägger ägg som sedan följer med träcken och sprids på betet (Veterinary Parasitology, 2007; Jordbruksverket, 1994).

Avel för parasitresistens

Fenotypisk selektion

Feecal egg count (FEC) är en fenotypisk metod där man räknar parasitägg i träcken och poängsätter fåren för att ge avelsvärden. Det är en vanlig metod för selektion och har använts i flera studier om parasitresistens (Morris *et al.*, 2005).

Året 1986 startades ett selektionsförsök på Nya Zeeland med Perendalefår, där djuren selekterades efter FEC i en linje mot högt antal parasitägg i träcken och en med lågt (Morris *et al.*, 2005). I Morris *et al.* (2005) gjordes en studie på dessa får för att kontrollera om selektionen gav någon effekt. Det användes totalt 913 lamm selekterade för hög FEC och 927 lamm selekterade för låg FEC födda mellan 1986 och 2002. Lammerna utsattes för parasitangrepp två gånger. Efter första infektionen behandlades lammerna med anthelmintika för att sedan ge infektion igen för att se om lammerna fått något motstånd mot parasiterna. Resultatet av selektionen var att den höga linjens medelvärde för FEC var signifikant högre ($P < 0.001$) än den låga linjens medelvärde för FEC. Medelvärdet för FEC mättes av medelvärdet av fårens avelsvärde som 2002 låg på 0,6 för hög FEC och -0,8 för låg FEC. I studien inkluderades uträknande av genetisk korrelation mellan FEC och levande vikt samt ullvikt. Dessa siffror låg på $0,36 \pm 0,17$ respektive $0,54 \pm 0,16$ och visade att lamm i den låga linjen hade en lägre levande vikt och ullvikt än lamm i den höga linjen när linjerna betade tillsammans (Morris *et al.*, 2005).

Bishop & Stear (1999) fick fram den genetiska korrelationen mellan FEC och levande vikt för kontrolldjuren på -0,27 efter sin studie på lamm av rasen Scottish blackface. Vid större parasitkontamination på betet blev den genetiska korrelationen starkare och låg mellan -0,40 och -0,16 vid olika grad av kontamination. Den levande vikten minskade vid större kontamination. Arvbarheten för FEC låg på 0,29. Vid minskande FEC av påverkan från selektion minskar parasitutmaningen för lamm på bete och lammens tillväxt ökar eftersom färre djur sprider parasitäggen och det blir färre parasiter på betet.

Att mäta hematokritnivåerna (PCV) i blodet är en annan metod som har använts tillsammans med FEC för selektion. FEC ökar vid selektion på hög PCV men selektion på låg FEC ger hög

PCV. Selektion för hög PCV eller låg FEC har måttlig till hög korrelation till levande vikt och ulltillväxt vid infektion (Albers *et al.*, 1987).

Genetiska loci för motstånd mot gastrointestinala parasiter

Det finns flera vetenskapliga publikationer som har hittat quantitative trait loci (QTL) associerade till parasitmotstånd hos får. I dessa publikationer presenteras också flera olika egenskaper som påverkar kroppens försvar mot parasiter. De flesta publikationer finns att hitta i databasen Animal QTL Database (<http://www.animalgenome.org/cgi-bin/QTLdb/index>). I denna uppsats har några få utvalda publikationer och egenskaper tagits upp.

FEC används inte bara i äldre studier utan också i nyare, där informationen den ger används vidare för genetiska metoder (Atlija *et al.*, 2016). I Atlija *et al.* (2016) användes metoderna genome wide association study (GWAS), linkage analysis (LA) och linkage disequilibrium and linkage analysis (LDLA) för att hitta QTL och single nucleotide polymorphism (SNP). Studiens syfte var att hos Churrafår i Spanien identifiera nya QTL och allelvariationer associerade till de två egenskaperna FEC och serumnivåer av immunoglobulin A (IgA) som förknippas med parasitresistens hos får. Resultatet av FEC låg på 88,2% GI- infektion per flock och på 42,4% per individ. Med LA hittades ett signifikant QTL som hade effekt på IgA, detta på kromosom OAR22. Med LDLA hittades 33 signifikanta QTL på kromosomnivå och sju på genomnivå som påverkade IgA. Efter GWAS upptäcktes en signifikant SNP för IgA på genomnivå på kromosom OAR12 och nio på kromosomnivå fördelade på de sex kromosomerna OAR8, 10, 11, 14, 15 och 25. På kromosom OAR8 och 10 identifierades fler än en signifikant SNP med stort avstånd på kromosomerna. På kromosom OAR10 hittades både en signifikant SNP genom GWAS och ett signifikant QTL genom LDLA för IgA. Alla signifikanser låg på $P < 0.05$. I denna studie var en slutsats att detta är en grund inför fortsatta, framtida studier att identifiera motsvarande allelvariation. Eftersom Atlija *et al.* (2016) fann många QTL, på dessa kromosomer, för parasitresistenta egenskaper drogs den andra slutsatsen att parasitresistens är genetiskt komplicerad med flera gener som samverkar istället för en gen.

Periasamy *et al.* (2014) identifierade 41 SNP associerade till parasitresistens i flera fårraser, med totalt 713 individer, lokaliserade i Asien, Europa och Sydamerika. QTL-studier har tidigare visat på många QTL associerade till parasitresistens lokaliserade på kromosom tre, nuvarande studie hittade 27 av 41 SNP på kromosom tre. De andra 14 SNP fanns på kromosomerna 1, 8, 11, 12, 13, 16 och 27. I denna studie användes gener som är kopplade till immunförsvaret i Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomics (KEGG). Inom KEGG finns flera signalsystem, bland annat JAK-STAT, PIK3-AKT och T-cellsreceptorer, som är signalvägar för immunförsvaret, samt cytokin-cytokin-receptor-interaktion. Inom JAK-STAT hittades 14 gener, för PIK3-AKT hittades åtta gener, samma för cytokin-cytokin-receptor-interaktion och 4 gener hittades för T-cellsreceptorer. T-cellernas roll inom parasitresistens tas upp senare i denna uppsats.

Kemper *et al.* (2009) skrev i sin studie om att parasitresistens hos får är komplext i avseende på genetiken bakom med många gener som samarbetar, men även fysiologiskt.

I Grekland har de två mindre fårraserna Arta och Kalarrytiko genotypats efter genkomplexet Major Histocompatibility Complex of sheep (Ovar- MHC) som är kopplad till immunologiska egenskaper (Spetsarias *et al.*, 2016). Spetsarias *et al.* (2016) har studerat variationen mellan alleler i lokuset Ovar- DRB₁ exon₂ i detta komplex och använt FEC för att sammankoppla alleler

med parasitresistens. Denna korrelation mellan parasitresistens och alleler i Ovar- DRB₁ har konstaterats i flera tidigare studier. I denna studie hittades FEC-värden hos djur homozygota för allelen DRB₁*₀₄₀₂ samt heterozygota och homozygota för allelen DRB₁*₀₇₀₂. För allelerna DRB₁*₀₁₀₂, DRB₁*₀₁₀₁ och DRB₁*₀₃₁₁ hittades inga FEC-värden. Från detta resultat konstaterades det att det fanns variationer mellan dessa alleler kopplade till parasitresistens. Lägre FEC-värden kopplades även till vissa genotyper av Ovar- DRB₁ (Spetsarias *et al.*, 2016).

PCV är en fenotypisk egenskap för parasitmotstånd som är kopplad till flera QTL (Silva *et al.*, 2011). I Silva *et al.* (2011) mättes bland annat PCV två dagar i rad i början av försöket med får på bete och en gång i slutet av försöket (PCVST). För de två första mätningarna räknades genomsnittet ut (AVPCV). För AVPCV hittades ett QTL på kromosom 22 och för PCVST hittades två QTL på kromosomerna 3 och 18. QTL för AVPCV hade samma position som ett QTL för det genomsnittliga FEC-värdet för de två första dagarna (AVFEC) på kromosom 22. I denna studie användes fårraserna Red Maasai och Dorper (Silva *et al.*, 2011) där Red Maasai har ett större genetiskt motstånd för *H. contortus* än Dorper (Wanyangu *et al.*, 1997).

Genetik för resistens mot *Haemonchus contortus*

Det är väl känt att det ligger genetik bakom resistens mot *H. contortus* (Albers *et al.*, 1987). Albers *et al.* (1987) använde lamm i olika veckors ålder av rasen Merinofår i Australien till att infektera med *H. contortus*. I studien räknades det fram least square means (LSM), fenotypisk standardavvikelse, arvbarhet och korrelationer med FEC, tillväxt av lammen i levande vikt vid infektion och inte infektion. För FEC-värden hade de äldre lammen högre LSM och standardavvikelse men lägre arvbarhet. Arvbarheten för FEC låg på 0,34 för de yngre lammen och 0,26 för de äldre lammen. För tillväxt så hade friska lamm en högre vikt än infekterade lamm samt högre arvbarhet på 0,28 jämfört med infekterade på 0,15, men standardavvikelsen var lägre. Mellan FEC på lamm i olika åldrar och tillväxt på infekterade lamm var korrelationerna måttligt till starkt negativa, -0,39 för åldern fyra veckor och -0,68 för åldern fem veckor. Mellan FEC och friska lamm var korrelationerna lågt till måttligt negativa, -0,01 för åldern fyra veckor och -0,29 för åldern fem veckor. I denna studie mättes PCV på lammen också då det är ett mått på anemi, vilket är ett av symptomen för *H. contortus*. De äldre lammen hade både högre LSM och arvbarhet men lägre fenotypisk standardavvikelse än de yngre lammen på egenskapen PCV (Albers *et al.*, 1987).

Kemper *et al.* (2009) hade i sin studie använt får selekterade för både låg och hög FEC samt *H. contortus*. Larverna hade i flera generationer använts på dessa får som var med i detta selektionsförsök. Det testades om *H. contortus* hade anpassat sig efter de genetiskt nya fåren som var resistenta mot parasiter och de får som var extra mottagliga mot parasiter. Studiens resultat visade på slutsatsen att *H. contortus* inte anpassade sig snabbt efter hög- eller lågselektade får i avssende på FEC.

I en studie gjord av Patra *et al.* (2016) i Indien användes tre grupper av får; grupp ett med *H. contortus*-resistenta Garolefår, grupp två med mottagliga Garolefår och grupp tre med mottagliga Sahabadifår. Genuttryck för interferon gamma (IFN- γ) mättes två gånger efter infektion av *H. contortus*. I grupp ett var genuttrycket signifikant lägre vid andra mätningen än första då det hade minskats med hälften. För de andra två grupperna var genuttrycket högre vid båda mätningarna och minskade inte lika mycket som i grupp ett till andra mätningen. För

får resistenta eller mottagliga för *Haemonchus* är uttrycket från genen för cytokin olika men genen har ännu inte identifierats (Patra *et al.*, 2016).

Det som också har diskuterats och forskats på är tolerans mot *H. contortus* som precis som resistens har en genetisk bakgrund. Det är skillnad på resistens och tolerans då fåret i båda fallen blir infekterad men vid resistens hämmas parasitens etablering och fåret får inte sjukdomen. Vid tolerans etableras parasiten men fårets immunförsvar klarar av en hög nivå av infektionen så att fåret inte blir sjukt (Albers *et al.*, 1987). Studiedesignen blir olika vid forskning på genetisk resistens och tolerans. Generellt spelar studiedesignen och exponeringsgraden av parasiten stor roll vid sådan här forskning. exponeringsgraden av parasiten påverkar mycket om fåret blir sjukt av infektionen. Det är också högre ärftlighet för de underliggande immunegenskaperna än för själva sjukdomen som har låg ärftlighet (Bishop & Woolliams, 2010).

Immunförsvar mot gastrointestinala parasiter

I studier har man påvisat att IgA, IgG1 och IgE ingår i motsåndet mot GI parasiter och att IgA och IgE ingår i resistensen mot GI hos får (Atlija *et al.*, 2016; Pfeffer *et al.*, 1996; Kooyman *et al.*, 1997; Shaw *et al.*, 1998). IgA är starkt korrelerad till en stor hämning av parasitlarver vid infektion samt är negativt korrelerad med larvlängden, då starkare för L₄ än för L₃. Den viktigaste mekanismen hos värdjuret som påverkar tillväxt och fruktsamhet hos parasiten är IgA men det finns ingen relation mellan IgA och antal parasitlarver (Lee *et al.*, 2011). En studie av Halliday *et al.* (2007) har dock visat att IgA-responsen är långsam vid infektion och att IgA inte är relevant för försvaret mot parasiter.

Reaktionen av IgA för parasitinfektion är korrelerad med produktionen av IgE. IgE är en standardmekanism inom resistens mot parasitinfektion. Både högt IgA och IgE har visats vara associerade till låg FEC. Högre mängd IgE har även påvisats i lymfa i parasitresistenta får än i mottagliga får (Lee *et al.*, 2011).

Förrutom IgA och IgE används även T-celler i försvaret mot GI parasiter. Dessa aktiveras vid en infektion genom att dendritiska celler tar upp och bearbetar molekyler från parasiten för att sedan migrera till en lymfknut med T-celler. Regleringen för responsen av GI parasiter styrs av T-lymfocyter (Lee *et al.*, 2011).

Försvar mot *Haemonchus contortus*

För resistensen mot *H. contortus* är stor mängd av mastceller viktig. Antalet mastceller har en ökning i parasitresistenta får än i mottagliga får.

Det finns även vaccination mot *H. contortus* gjord på antikroppar som hämmar parasitens näringsupptag och enzymaktivitet. Parasiten frisätter proteaser som bryter ner proteiner och antikroppar som ingår i värdjurets parasitresistens. Vaccinationen påverkar ett glykoproteinkomplex från *H. contortus* tarmmembran (Lee *et al.*, 2011).

Sinott *et al.* (2016) testade att ge *Bacillus circulans* till får infekterade med *H. contortus* för att se om parasitlarverna i träcken minskade. Det testades med två olika varianter av *B. circulans*; naturlig och genmodifierad med greenfluorescent protein (GFP). *B. circulans* infekterade *H. contortus* och med den genmodifierade varianten var det lättare att upptäcka *B. circulans* inuti *H. contortus*. För *B. circulans* med GFP reducerades inte larverna i träcken men med den

naturliga varianten minskade larver av *H. contortus* signifikant med 81%. Efter 24 timmar sågs en reduktion på 43,45% och efter tre dagar med behandling var reduktionen 87,5%. Efter sex dagar sågs ingen reduktion längre. FEC bedömdes inte vara signifikant skild mellan behandling av naturlig *B. circulans* och ingen behandling.

H. contortus överlever inte den svenska vintern på betet, men överlever i larvform i tackorna under vintern (Waller et al., 2004).

Diskussion

Denna uppsats har tagit upp olika metoder som används i forskningen för selektion och genetiska markörer inom parasitresistens på får. Många av studierna, både äldre och nyare, använder FEC som fenotyp, då det är en pålitlig och grundläggande metod även för nyare genetiska studier. Atlija *et al.* (2016) har förutom tidigare nämnda metoder använt serumnivåer av IgA för att mäta parasitresistens. Ännu en fenotypisk metod använde Albers *et al.* (1987) genom att studera PCV i fåren i samarbete med FEC. PCV verkar vara ett bra mått på infektion av *H. contortus* då det mäter anemi, men då anemi kan vara symptom för flera olika sjukdomar så behövs det användas i samarbete med FEC för att bli mer säker på att sjukdomen är en parasitinfektion. I Patra *et al.* (2016) sågs att genuttrycket för IFN- γ var lägre för får resistenta mot *H. contortus* än mottagliga får. Detta kan ses som en ny metod att mäta parasitresistens.

Flera studier har beräknat korrelationer mellan FEC och produktion, i detta fall levande vikt/tillväxt för levande vikt. Bishop & Stear (1999) fick fram korrelationer mellan FEC och levande vikt inom intervallet -0,16 och -0,40 beroende på hur stark parasitkontaminationen var. Inom detta intervall låg korrelationen mellan FEC och tillväxt för levande vikt på lamm i åldern fyra veckor på -0,39. Korrelation för samma egenskaper på lamm i åldern fem veckor var starkare än det intervallet, -0,69 (Albers *et al.*, 1987). Skillnaden mellan Bishop & Stear (1999) och Albers *et al.* (1987) är att Albers *et al.*, (1987) var inriktade på *H. contortus* och Bishop & Stear (1999) generellt på parasitresistens. Dessa resultat är gynnsamma för fårproduktion då låg FEC ger hög levande vikt. Morris *et al.* (2005) fick fram korrelationen på $0,36 \pm 0,17$ och slutsatsen att får selekterade för låg FEC hade lägre levande vikt än får selekterade för hög FEC. Detta var när de olika linjerna betade tillsammans men det kan ändå antas som en felmätning eller felberäkning eftersom flera studier har kommit fram till motsatsen. De nyare studierna har främst använt sig av GWAS, SNP och QTL för att hitta kromosomer, lokus, gener och alleler associerade till parasitresistens och värdjurets immunförsvar mot parasiter.

En slutsats man kan dra av litteraturen som använts i denna uppsats är att det idag inte förekommer någon genetisk selektion för parasitresistens hos får. Den genetiska parasitresistensen är fortfarande på forskningsstadiet. Både Atlija *et al.* (2016) och Periasamy *et al.* (2014) har som slutsats att det deras studier kan vara till underlag inför framtida studier på genetiska lokus.

Atlija *et al.* (2016) hittade fler kromosomer associerade till IgA med hjälp av QTL. Periasamy *et al.* (2014) hittade SNP på flera kromosomer kopplade till parasitresistens, många av kromosomerna var samma som i Atlija *et al.* (2016). Spetsarias *et al.* (2016) har till skillnad från de andra studierna hittat ett lokus associerat till MHC, med olika alleler med variation inom FEC. Kemper *et al.* (2009) och Atlija *et al.* (2016) tar upp i sina studier att genetiken för parasitresistens är komplex och styrs av flera gener som samarbetar. Detta tar inte Periasamy *et*

al. (2014) upp men av studiens resultat går det att dra samma slutsats. Av att många studier har hittat relevanta loci på flera kromosomer kan det antas att egenskapen är utspridd på flera kromosomer och som studierna kommit fram till, att flera gener påverkar lite var och samverkar. Alltså är parasitresistens en kvantitativ egenskap.

H. contortus anpassade sig inte snabbt efter genetiskt nya får som i flera generationer harselekerats i två linjer; hög FEC och låg FEC (Kemper *et al.*, 2009). Detta skulle kunna betyda att selektion för resistens mot *H. contortus* får ett godkännande på att det är en bra strategi. Selektionen kan då anses vara värd att fortsätta med så länge *H. contortus* inte anpassar sig efter de nya förhållandena i fårens fysiologi och immunförsvar förändrade genom avel.

Enligt Patra *et al.* (2016) har det inte identifierats en gen som ger uttryck för cytokin inom försvaret mot *Haemonchus*. Att genuttrycket är olika för resistent och mottagliga djur gör att denna gen skulle kunna identifiera en genetisk markör för resistens mot *Haemonchus* (Patra *et al.*, 2016). Periasamy *et al.* (2014) hittade i sin studie fyra gener associerade till cytokin-cytokin-receptor-interaktion. Detta skulle kunna vara början på att identifiera genetiska marörer för resistens mot *Haemonchus*.

Atlija *et al.* (2016) hittade kromosomer associerade till uttryck av IgA som är en viktig del av immunförsvaret mot parasiter. Lee *et al.* (2011) kom också fram till att effekten av IgA är en viktig komponent i försvaret mot parasiter då den verkar mot tillväxt hos parasiten och tillsammans med IgE reducerar FEC. Dock har Halliday *et al.* (2007) en annan åsikt eftersom IgA i den studien verkade så pass långsamt inom immunförsvaret att den inte verkade vara signifikant i motståndet mot parasiter.

Då *H. contortus* är resistent mot anthelmintika kan studien av Sinott *et al.* (2016) med infektion av *B. circulans* vara lovande för försvaret mot parasiten. Det diskuterades i Sinott *et al.* (2016) att denna bakterie var bättre än den tidigare testade *B. thuringiensis* som producerade cristallogenic toxins. *B. circulans* är ändå toxisk och ger inte bara tillväxt i *H. contortus* utan också fåret (Sinott *et al.*, 2016). Då kan en fråga vara om fåren blir sjuka av bakterieinfektionen och om den sjukdomen är mer positiv än infektion av *H. contortus* med tanke på faran med antibiotikaresistenta bakterier. Detta nämns inte i Sinott *et al.* (2016).

Slutsats

Efter flera studier som har påvisat flera olika kromosomer, loci och alleler dras slutsatsen att det finns många gener som påverkar resistensen mot GI parasiter hos får inom flera kromosomer och att egenskapen är kvantitativ. Dessa gener ger uttryck för flera olika komponenter inom immunförsvaret, bland annat de viktiga IgA och IgE som är associerade till låga FEC-värden. För *H. contortus* gäller förutom det generella motståndet också hög mängd mastceller, behandling med bakterier samt vaccination.

Litteraturförteckning

ALBERS, G. A. A., GRAY, G. D. PIPER, L. R. BARKER, J. S. F., LE JAMBRE, L.E. & BARGER, I. A. 1987. The genetics of resistance and resilience to *Haemonchus contortus* infection in young merino sheep. *International Journal for Parasitology*, Vol. 17, No. 7, 1355-1363.

ANIMAL QTL DATABASE. 2016-04-29. SheepQTLdb. <http://www.animalgenome.org/cgi-bin/QTLdb/OA/index> [2016-08-09]

- ATLIJA, M., ARRANZ, J. J., MARTINEZ-VALLADARES, M. & GUTIERREZ-GIL, B. 2016. Detection and replication of QTL underlying resistance to gastrointestinal nematodes in adult sheep using the ovine 50K SNP array. *Genetics, Selection, Evolution*, Vol. 48, No. 4.
- BISHOP, S. C. & STEAR, M. J. 1999. Genetic and epidemiology relationship between productivity and disease resistance: gastro-intestinal parasite infection in growing lambs. *Animal Science*, Vol. 69, 515-524.
- BISHOP, S. C. & WOOLLIAMS, J. A. 2010. On the Genetic Interpretation of Disease Data. *PLoS ONE* Vol. 5 No. 1: e8940. doi: 2010:1371.
- HALLIDAY, A. M., ROUTLEDGE, C. M., SMITH, S. K. MATTHEWS, J. B. & SMITH, W. D. 2007. Parasite loss and inhibited development of *Teladorsagia circumcincta* in relation to the kinetics of the local IgA response in sheep. *Parasite Immunology*, Vol. 29, 425-434.
- HÖGLUND, J., GUSTAFSSON, K., LJUNGSTRÖM, B. L., ENGSTRÖM, A., DONNAN, A. & SKUCE, P. 2009. Anthelmintic resistance in Swedish sheep flocks based on a comparison of the results from the faecal egg count reduction test and resistant allele frequencies of the beta-tubulin gene. *Veterinary Parasitology*, Vol. 161, 60-68.
- JORDBRUKSVERKET. 1994. Parasiter. [2016-03-20]
http://www.vaxteko.nu/html/sll/sjv/utan_serietitel_sjv/UST94-1/UST94-1R.HTM
- KEMPER, K. E., ELWIN, R. L., BISHOP, S. C., GODDARD, M. E. & WOOLASTON, R. R. 2009. *Haemonchus contortus* and *Trichostrongylus colubriformis* did not adapt to long-term exposure to sheep that were genetically resistant or susceptible to nematode infections. *International Journal for Parasitology*, Vol. 39, 607-614.
- KOOYMAN, F. N. J., VAN KOOTEN, P. J. S., HUNTLEY, J. F., MACKELLAR, A., CORNELISSEN, A. W. C. A. & SCHALLIG, H. D. F. H. 1997. Production of a monoclonal antibody specific for ovine immunoglobulin E and its application to monitor serum IgE response to *Haemonchus contortus* infection. *Parasitology*, Vol. 114, 395-406.
- LEE, C. Y., MUNYARD, K. A., GREGG, K., WETHERALL, J. D., STEAR, M. J. & GROTH, D. M. 2011. The influence of MHC and Immunoglobulins A and E on Host Resistance to Gastrointestinal Nematodes in Sheep. *Journal of Parasitology Research*. doi: 2011: 101848.
- LINDQVIST, A., LJUNGSTRÖM, B. L., NILSSON, O. & WALLER, P. J. 2001. The dynamics, prevalence and impact of nematode infections in organically raised sheep in Sweden. *Acta Veterinaria Scandinavica*, Vol.42, 377- 389.
- MORRIS, C. A., WHEELER, M., WATSON, T. G., HOSKING, B. C. & LEATH WICK, D. M. 2005. Direct and correlated responses to selection for high or low faecal nematode egg count in Perendale sheep. *New Zealand Journal of Agriculture Research*, Vol. 48, No. 1, 1-10.
- NIEUWHOF, G. J. & BISHOP, S. C., 2005. Costs of the major diseases of sheep in Great Britain and the potential benefits of reduction in disease impact. *Animal Science*, Vol. 81, 23- 29.
- PATRA, G., JAS, R., GHOSH, J., BORTHAKUR, K. & PAUL, A. 2016. Single nucleotide polymorphism and expression studies of the interferon gamma gene and its role against *Haemonchus contortus* in Garole and Sahabadi sheep. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, Vol. 6, No. 2, 106-112.
- PERIASAMY, K., PICHLER, R., POLI, M., CRISTEL, S., CETRA, B., MEDUS, D., BASAR, M., THIRUVENKADAN, A. K., RAMASAMY, S., ELLAHI, M. B., MOHAMMED, F., TENEVA, A., SHAMSUDDIN, M., PODESTA, M. G. & DIALLO, A. 2014. Candidate Gene Approach for Parasite Resistance in Sheep - Variation in Immune Pathway Genes and Association with Fecal Egg Count. *Plos One*, Vol. 9, No. 2.

- PFEFFER, A., DOUCH, P. G. C., SHAW, R. J., GATEHOUSE, T. K., RABEL, B., GREEN, R. S., SHIRER, C. L., JONAS, W. E. & BISSET, S. 1996. Sequential Cellular and Humoral in the Abomasal Mucosa and Blood of Romney Sheep Dosed with *Trichostrongylus axei*. *International Journal of Parasitology*, Vol. 26, No. 7, 765-773.
- SHAW, R. J., GATEHOUSE, T. K. & MCNEILL, M. M. 1998. Serum IgE responses during primary and challenge infections of sheep with *Trichostrongylus colubriformis*. *International Journal of Parasitology*, Vol. 28, 293-302.
- SILVA, M. V. B., SONSTEGARD, T. S., HANOTTE, O., MUGAMBI, J. M., GARCIA, J. F., NAGDA, S., GIBSON, J. P., IRAQI, F. A., MCCLINTOCK, A. E., KEMP, S. J., BOETTCHER, P. J., MALEK, M., VAN TASSELL, C. P. & BAKER, R. L. 2011. Identification of quantitative trait loci affecting resistance to gastrointestinal parasites in a double backcross population of Red Maasai and Dorper sheep. *Stiching International Foundation for Animal Genetics*, Vol. 43, 63-71.
- SJÖDIN, E. 2007. Får. Stockholm, Natur & Kultur.
- SINOTT, M. C., DIAS DE CASTRO, L. L., LEITE, F. L. L., GALLINA, T., DE-SOUZA, M. T., SANTOS, D. F. L. & LEITE, F. P. L. 2016. Larvicidal activity of *Bacillus circulans* against the gastrointestinal nematode *Haemonchus contortus* in sheep. *Journal of Helminthology*, Vol. 90, 68-73.
- SPETSARIAS, S., KOUTSOULI, P., THEODOROU, G., THEODOROPOULOS, G. & BIZELIS, I. 2016. Allelic polymorphism of Ovar- DRB1 exon2 gene and parasite resistance in two dairy sheep breeds. *International Journal of Health, Animal science & Food safety*, Vol. 3 No. 1, 1-19.
- STATENS VETERINÄRMEDICINSKA ANSTALT. 2016-02-25. Endoparasiter (utom koccidier) hos får. <http://www.sva.se/djurhalsa/far/endemiska-sjukdomar-hos-far/parasitsjukdomar-far/endoparasiter-far> [2016-04-07]
- TAYLOR, M. A. 2007. Veterinary parasitology. 3. ed. Oxford: Blackwell Publishing
- VAGENAS, D., BISHOP, S. C. & KYRIAZAKIS, I. 2007. A model to account for the consequences of host nutrition on the outcome of gastrointestinal parasitism in sheep: logic and concepts. *Parasitology*, Vol. 134, 1263- 1277.
- WALLER, P. J. 2003. Global perspectives on nematode parasite control in ruminant livestock: the need to adapt alternatives to chemotherapy, with emphasis on biological control. *Animal Health Research Reviews* Vol. 4, No. 1, 35-43
- WALLER, P. J., RUDBY- MARTIN, L., LJUNGSTRÖM, B. L. & RYDZIK, A. 2004. The epidemiology of abomasal nematodes of sheep in Sweden, with particular reference to over-winter survival strategies. *Veterinary Parasitology*, Vol. 122, 207- 220.
- WANYANGU, S. W., MUGAMBI, J. M., BAIN, R. K., DUNCAN, J. L., MURRAY, M. & STEAR, M. J. 1997. Response to artificial and subsequent natural infection with *Haemonchus contortus* in Red Maasai and Dower ewes. *Veterinary Parasitology*, Vol. 69, 275-282.