

Aus dem Institut für Tierzucht und Vererbungsforschung der Tierärztlichen Hochschule Hannover¹ und dem Institut für Tierpathologie, Ludwig-Maximilians-Universität München²

SUSANNE MÜLLER^{1,2}, RÜDIGER WANKE², WALTER HERMANNS²
und OTTMAR DISTL¹

Segregation von Pigmentzellanomalien bei Kreuzungen zwischen dem Münchener Miniaturschwein Troll und der Deutschen Landrasse

Herrn Professor Dr. D. Simon zum 70. Geburtstag gewidmet

Summary

Title of the paper: Segregation of melanocytic lesions in crosses among the Munich Miniature Swine Troll and German Landrace

Since 1986, a line of Munich Miniature Swine (MMS) Troll showing a high incidence of spontaneous benign and malignant cutaneous melanocytic lesions has been established at the University of Munich. In order to study the inheritance of cutaneous melanocytic lesions in the Munich Miniature Swine Troll, we established the F₁-, F₂-, B_{IDL}-, and B_{ITroll}-generations, starting with one melanoma-bearing MMS Troll boar and four non-affected sows of the German Landrace (DL) as founder animals. A total of 176 animals were available, 27 in the F₁-, 111 in the F₂-, 19 in the B_{IDL}-, and 14 in the B_{ITroll}-generation. Benign melanocytic lesions with two distinct forms of basal melanocytic hyperplasia or nests of hyperplastic melanocytes like in human junctional nevus were observed in 10 (41,7%) F₁-, 20 (18%) F₂-, 2 (10,5%) B_{IDL}-, and 7 (50%) B_{ITroll}-animals. Malignant melanomas were found in four (3,6%) F₂- and one (7,1%) B_{ITroll}-animals, but did not occur in the F₁- and B_{IDL}-generations. The observed segregation pattern suggests a different mode of inheritance for benign melanocytic lesions and melanomas, respectively. An influence of SLA haplotypes could not be observed. However, a significant influence of coat colour on the occurrence of melanoma could be found in the F₂-generation. While around 65% of F₂-animals had the German Landrace dominant white colour, melanomas were only found in black and red animals. Benign lesions of the junctional nevus type, too, were only found in black animals. A possible explanation is the lack of melanocytes in the skin of dominant white pigs caused by a mutation of the KIT-gene, which leads to a failure of melanoblast migration and development.

Key Words: Munich Miniature Swine Troll, melanoma, segregation, inheritance

Zusammenfassung

Am Institut für Tierpathologie der Tierärztlichen Fakultät München wird seit 1986 eine Sonderlinie des Münchener Miniaturschweins (MMS) Troll gezüchtet, die eine hohe Inzidenz sowohl benigner als auch maligner melanozyter Anomalien (Melanome bzw. nävoide Veränderungen) aufweist. Um Aufschlüsse über den Vererbungsmodus dieser kutanen Pigmentzellanomalien zu gewinnen, wurden für die vorliegende Arbeit, ausgehend von einem melanomtragenden MMS-Troll Eber und vier Sauen der Deutschen Landrasse, die F₁-, F₂- und reziproken Rückkreuzungsgenerationen erstellt. Insgesamt wurden 176 Tiere geboren, davon 27 in der F₁-, 111 in der F₂-, 19 in der R_{IDL}- und 14 in der R_{ITroll}-Generation. Benigne Läsionen in Form basaler Melanozytenhyperplasien zweier unterschiedlicher Grade sowie dem Junktionsnävus des Menschen vergleichbare Pigmentzellnester traten bei 10 Tieren (41,7%) der F₁-, 20 Tieren (18,0%) der F₂-, 2 Tieren (10,5%) der R_{IDL}- und 7 Tieren (50%) der R_{ITroll}-Generation auf. Maligne Veränderungen (Melanome) wurden bei vier Tieren (3,6%) der F₂- und bei einem Tier (7,1%) der R_{ITroll}-Generation, nicht jedoch bei Tieren der F₁- und R_{IDL}-Generation beobachtet. Die beobachtete Segregation läßt vermuten, daß für benigne Pigmentzellanomalien ein anderer Vererbungsmodus wirksam ist als für Melanome. Ein Einfluß des SLA-Haplotyps auf das Auftreten von Melanomen konnte nicht festgestellt werden. Ein signifikanter Einfluß auf das Auftreten von Melanomen konnte für die Haut- und Haarfarbe der Tiere festgestellt werden. Obwohl etwa 65% der F₂-Tiere die dominant weiße Färbung der Deutschen Landrasse aufwiesen, traten Melanome nur bei schwarzen oder rot-schwarz gefleckten Tieren auf. Auch dem

Junktionsnävus des Menschen analoge Veränderungen traten nur bei schwarzen Tieren auf. Als mögliche Erklärung hierfür ist das Fehlen von Melanozyten in der Haut dominant weißer Schweine, das auf einer Mutation des KIT-Gens und einer daraus resultierenden Störung der Melanoblastenmigration und -entwicklung beruht, zu betrachten.

Schlüsselwörter: Münchener Miniatur Schwein Troll, Melanom, Segregation, Vererbung

1. Einleitung

Das Melanom des Menschen ist ein hochmaligner Tumor, der derzeit nur bei frühzeitiger Erkennung und Exzision gute Heilungschancen hat. Der in den letzten Jahrzehnten zu beobachtende deutliche Anstieg der Melanominzidenz bei Menschen weißer Hautfarbe hat zu einer Intensivierung der Melanomforschung geführt. Ein wichtiger Aspekt dabei sind die genetischen Grundlagen der Melanomentstehung. Es wird geschätzt, daß etwa 10% der Melanomfälle beim Menschen auf einer familiären Disposition beruhen. Ein an der Melanomentstehung in vielen Melanomfamilien beteiligtes Tumorsuppressor-Gen auf Chromosom 9 konnte bereits identifiziert werden. Es kodiert für das Protein p16, einen Inhibitor der cyclinabhängigen Kinase, die eine wichtige Rolle im Zellzyklus spielt. Dieser Tumorsuppressor weist auch bei zahlreichen sporadischen Melanomen und Tumoren anderer Gewebe Mutationen auf (KAMB et al., 1994). Es scheint sich beim familiären Melanom jedoch um ein genetisch heterogenes Merkmal zu handeln, denn in einem Teil der Fälle scheint kein Zusammenhang mit dem Protein p16, dafür aber mit Loci auf dem Chromosom 1 vorzuliegen (GOLDSTEIN et al., 1994). Auch Gene auf den Chromosomen 6, 7 und 11 scheinen in einem Teil der Fälle an der Melanomentstehung bzw. -entwicklung beteiligt zu sein (TRENT et al., 1990; BALABAN et al., 1986; TOMLINSON et al., 1993).

Beim Schwein treten Melanome im allgemeinen sehr selten auf. Eine Ausnahme hiervon bilden die Rassen Duroc, Sinclair Miniaturschwein und Münchener Miniaturschwein Troll (MMS-Troll). Die am Institut für Tierpathologie der Ludwig-Maximilians-Universität München gezüchtete Linie des MMS-Troll weist eine hohe Inzidenz sowohl benigner als auch maligner Pigmentzellanomalien auf, die eine eindeutig genetische Grundlage haben (WANKE und BRÄUER, 1986).

Die Segregation eines Merkmals läßt sich am besten in Kreuzungsgenerationen beobachten, die durch Anpaarung an eine für dieses Merkmal freie Linie oder Rasse erstellt werden. Zu diesem Zweck wurden aus der Anpaarung eines melanomtragenden MMS-Troll Ebers mit 4 Sauen der Deutschen Landrasse die F₁-, F₂- und reziproken Rückkreuzungsgenerationen erstellt. Die Untersuchungen sollten zeigen, welche Typen von Pigmentzellanomalien nach histologischer Klassifizierung in den einzelnen Generationen auftreten und ob sich signifikante Effekte auf die Verteilung der verschiedenen Klassen von Pigmentzellanomalien darstellen lassen.

2. Material und Methoden

Erstellung der F₁-, F₂- und R₁-Generationen

Aus der Anpaarung eines melanomtragenden MMS-Troll Ebers mit 4 Sauen der Deutschen Landrasse (DL) ging die F₁-Generation mit 24 Tieren hervor. Für die F₂-Generation wurden die Tiere nach dem Schema befallen x befallen und nicht befallen x

nicht befallen gepaart. Als Merkmal "befallen" dienten hier makroskopisch als benigne Pigmentzellanomalien anzusprechende schwarze Flecken auf der Rüsselscheibe, die bei einem Teil der Tiere auftraten. Für die Erstellung der R₁-Generation wurden 2 befallene F₁-Eber auf die Mutterrasse DL sowie je eine befallene und eine nicht befallene F₁-Sau auf den MMS-Troll Eber zurückgekreuzt.

Die Gesamtzahl der für die Untersuchung zur Verfügung stehenden Tiere betrug 176, wovon 5 der Elterngeneration, 27 der F₁-, 111 der F₂- und 33 der R₁- Generation angehörten (Tab. 1). Pathologisch-anatomisch untersucht wurden der Gründereber, 11 F₁-, 106 F₂- und 32 R₁-Tiere. Der Großteil der F₂- und R₁-Tiere war zum Zeitpunkt der pathologisch-anatomischen Untersuchung zwischen 10 und 22 Wochen alt, die F₁-Tiere wurden bis zu einem Alter von 8 Monaten gehalten.

Tabelle 1

Materialübersicht (Survey on the material)

	geboren	männlich	weiblich	aufgezogen	männlich	weiblich
F ₁	27	13	14	24	12	12
F ₂	111	55	56	89	44	45
R ₁ -DL	19	11	8	17	9	8
R ₁ -Troll	14	6	8	8	4	4
gesamt	171	84	87	138	69	69

Datenerhebung

Alle Ferkel wurden nach der Geburt klinisch untersucht. In einem Beobachtungsprotokoll wurden für jedes Tier Abstammung, Geburtsdatum, Geburtsgewicht, Wurfgröße und Farbe sowie Art, Lokalisation, Größe und Anzahl von vorhandenen Pigmentzellanomalien festgehalten. Außerdem wurde jedes Tier von beiden Seiten fotografiert und in 2- bis 4-wöchigen Abständen weiter beobachtet. Im Alter von 3-5 Monaten wurden die F₂- und R₁-Tiere geschlachtet und anatomisch-pathologisch untersucht. Von pigmentierten Veränderungen der Haut, Lymphknoten und inneren Organe wurden Gewebeproben für die histologische Untersuchung entnommen. Außerdem wurden einigen nicht befallenen Tieren zur Kontrolle Proben von pigmentierter und unpigmentierter Haut entnommen. Totgeborene bzw. von der Sau erdrückte Ferkel wurden ebenfalls pathologisch-anatomisch untersucht.

Die Prüfung der Signifikanz der Häufigkeiten erfolgte mittels χ^2 -Testen in Logit-Modellen.

Pathologisch-histologische Untersuchung

Die bei der Sektion entnommenen Gewebeproben wurden 24 h in Formol (1:7) fixiert und anschließend in Paraffin eingebettet. Von diesen Paraffinblöcken wurden mit dem Schlittenmikrotom Schnitte von 1 μ m Dicke angefertigt. Diese wurden nach Strecken im Wasserbad auf einen Objektträger aufgezogen und über Nacht im Brutschrank bei 40 °C getrocknet. Danach erfolgte die Färbung der Präparate mit Hämalaun-Eosin (H.E.). Bei stark melaninhaltigen Präparaten wurde zur besseren Erkennbarkeit der Strukturen außerdem eine Bleichung mit anschließender H.E.-Färbung durchgeführt.

Bei unklarer Diagnose wurde zusätzlich die Periodic Acid Schiff (PAS)-Reaktion und Giemsa-Färbung durchgeführt.

Die Bleichung der Schnitte erfolgte nach der von WEIDNER (1991) empfohlenen Methode nach Frangioni und Borgioli:

Die Schnitte werden 3 x 5 Minuten in Xylol entparaffiniert, in 100%iges Äthanol und anschließend in die frisch zubereitete Bleichlösung gestellt. Diese Bleichlösung enthält 60 ml Benzylalkohol, 30 ml Azeton, 15 ml 30%iges Wasserstoffperoxid und 12 Tropfen 12%ige Ammoniaklösung. Diese Zutaten werden in der angegebenen Reihenfolge gemischt, wobei nach jeder Zugabe mit einem Glasstab umgerührt wird. Die Schnitte werden in dieser Lösung in einem geschlossenen Glasgefäß bei 37 °C 30 bis 90 Minuten (je nach Pigmentierungsgrad) inkubiert. Danach spült man die Schnitte bei Raumtemperatur 10 Minuten lang in einer Azeton-Aqua dest.-Lösung (1:1) und anschließend 5 Minuten in reinem destilliertem Wasser. Um einen Teil des restlichen Melanins zu entfernen, stellt man die Schnitte für 10 Minuten in eine 20%ige Natriumsulfatlösung und spült sie anschließend mit Aqua dest.

3. Ergebnisse

Klinische und histologische Charakterisierung der beobachteten Pigmentzellanomalien

Bei der klinischen Untersuchung konnten zwei Arten von Pigmentzellanomalien unterschieden werden, tumoröse und nicht tumoröse. Die nicht tumorösen Formen stellten sich als schwarze, scharf abgegrenzte, nicht oder leicht erhabene Flecken mit unveränderter Hauttextur dar, deren Größe von wenigen Millimetern bis zu einem Durchmesser von 8 cm reichte. Bei der histologischen Untersuchung konnten diese nicht tumorösen Veränderungen in drei Typen eingeteilt werden:

Typ I: Bei diesem Typ handelte es sich um vorwiegend an der Rüsselscheibe weißer Tiere auftretende tiefschwarze, nicht erhabene Flecken. Histologisch waren sie durch eine orthotope, vorwiegend in den Spitzen der Reteleisten lokalisierte Melanozytenhyperplasie mit Hyperpigmentierung der basalen Zellschicht gekennzeichnet.

Typ II: Veränderungen dieses Typs traten vorwiegend am Rumpf, vereinzelt auch am Hals und den proximalen Extremitäten auf. Sie zeigten im histologischen Bild eine hochgradige lentigoide Melanozytenhyperplasie und hochgradige Hyperpigmentierung der Epidermis, vor allem der basalen Zellschicht. Vereinzelt war die Bildung basaler Melanozytenester und das Auftreten einzelner Melanozyten in den oberen Epidermischichten zu beobachten.

Typ III: Bei diesem Typ war eine hochgradige Melanozytenhyperplasie mit deutlich erkennbarer Nesterbildung in der dermo-epidermalen Junctionszone zu beobachten. Dieser Typ entspricht dem Junctionsnävus des Menschen.

Tumoröse Pigmentzellanomalien stellten sich makroskopisch als schwarze, deutlich erhabene, gestielte oder kuppelförmige, häufig asymmetrische Knoten mit haarloser, schwarz glänzender oder rissiger Oberfläche dar mit einer Größe von bis zu 4,5 cm im Durchmesser. Eine Prädilektionsstelle war bei den Melanomen nicht festzustellen. Histologisch setzten sich diese Tumore aus zu Knoten zusammengelagerten, vorwiegend spindelförmigen, z. T. aber auch epitheloiden Melanomzellen und Anhäufungen pigmenthaltiger Makrophagen zusammen, die häufig die dermoepidermale Grenze

auflösten und bis tief in die Dermis oder sogar bis in die Subkutis reichten. Die Epidermis war, soweit sie nicht durch Ulzeration zerstört war, verdickt und hyperkeratotisch und enthielt pagetoid verteilte Melanozyten. Neben dem MMS-Troll Gründerheber wiesen fünf weitere Tiere Melanome auf, wovon vier Tiere aus der F₂- und ein Tier aus der R_{1Troll}-Generation stammten. Bei vier dieser Tiere war bereits bei der Geburt ein Melanom vorhanden, bei dem fünften Tier entwickelte sich der Tumor in den ersten beiden Lebensmonaten. Bei einem der Tiere mit kongenitalem Melanom bildeten sich im Laufe der ersten drei Lebensmonate zwei weitere Melanome. Ein Teil der Tiere mit kutanem Melanom wies zusätzlich Metastasen in den regionären Lymphknoten oder inneren Organen und Melanosis verschiedener Organe auf. Bei den kutanen Melanomen des MMS-Troll Gründerebers war die Tumormasse vollständig zurückgebildet und hatte eine leicht über das Hautniveau erhabene, gelblich-weiße Narbe von derber Konsistenz zurückgelassen.

Segregation der Pigmentzellanomalien

Benigne Pigmentzellanomalien wurden in allen Generationen beobachtet. In der F₁-Generation waren 10 von 24 Tieren davon betroffen, in der F₂-Generation 20 von 111, in der R_{1DL}-Generation 2 von 19 und in der R_{1Troll}-Generation 7 von 14. Melanome traten nur in der F₂- und der R_{1Troll}-Generation auf (Tab. 2). Bei vier dieser Tiere waren sie zum Zeitpunkt der Geburt vorhanden, bei einem Tier bildete sich der Tumor im Laufe des zweiten Lebensmonats. Nur bei einem Tier entstanden zusätzliche Melanome in den ersten drei Lebensmonaten.

In der F₁-Generation wiesen in allen Würfen 50% oder mehr der Tiere benigne Pigmentzellanomalien auf, mit Ausnahme einer Anpaarung, wo nur eines von fünf Tieren betroffen war. In der F₂-Generation war eine deutliche Erhöhung der Wurfgröße gegenüber der F₁-Generation erkennbar. Sowohl benigne als auch maligne Pigmentzellanomalien traten hier unabhängig vom Befallsstatus der Eltern auf. Benigne Pigmentzellanomalien traten in allen Würfen auf, die vier Melanome waren auf vier verschiedene Elternpaare verteilt. Von den zwei Würfen aus der Rückkreuzung von F₁-Ebern auf DL-Sauen traten nur unter den Nachkommen des befallenen F₁-Ebers benigne Pigmentzellanomalien auf. Bei der Rückkreuzung von F₁-Sauen auf den Gründereber

Tabelle 2

Ergebnisse der histologischen Untersuchung angeordnet nach Generationen (Results of the histological examination by generations)

Gene- ration	n	o.b.B	benigne PA				Melanom		Melanosis
			Typ I	Typ II	Typ III	ge- samt	Haut	Meta- stasen	
P(Eber)	1						1*	1*	
F ₁	8	4	3	1	-	4	-	-	-
F ₂	34	15	11	2	6	19	4	3	9
R _{1DL}	2	-	2	-	-	2	-	-	-
R _{1Troll}	7	-	1	4	2	7	1	-	-
gesamt	52	19	17	7	8	32	6	4	9

PA: Pigmentzellanomalie

traten in beiden Würfen benigne Pigmentzellanomalien und in einem Wurf ein Melanom auf.

In der F₁-Generation wurden die makroskopisch sichtbaren Veränderungen von vier Tieren histologisch untersucht, drei davon wurden dem Typ I, eine dem Typ II zugeordnet. In der F₂-Generation entsprachen die histologisch untersuchten Veränderungen von 19 Tieren elfmal dem Typ I, zweimal dem Typ II und sechsmal dem Typ III. Die zwei betroffenen Tiere der R_{1DL}-Generation wiesen beide Veränderungen vom Typ I auf, in der R_{1Troll}-Generation trat der Typ I einmal, der Typ II viermal und Typ III zweimal auf (Tab. 2).

Einflüsse auf die Segregation der Pigmentzellanomalien

Aus Tabelle 3 läßt sich ein signifikanter Generationseffekt für das Auftreten beider Arten von Pigmentzellanomalien erkennen. Während in der F₁-Generation 41,7% der Tiere benigne Pigmentzellanomalien aufweisen, ist dies in der F₂-Generation nur bei 18% der Tiere und in der R_{1DL}-Generation nur bei 10,5% der Tiere der Fall. In der R_{1Troll}-Generation wird dagegen mit 50% wieder eine ähnliche Inzidenz wie in der F₁-Generation erreicht. Für Melanome ist hingegen die Inzidenz in der F₁-Generation 0%, in der F₂-Generation 3,6% und in der R_{1Troll}-Generation 7,1%, während sie in der Rückkreuzung auf DL wiederum bei 0% liegt.

Tabelle 3

Inzidenz von Pigmentzellanomalien in den einzelnen Generationen (Incidence of melanocytic lesions in the different generations)

Generation	Tierzahl	Inzidenz	
		Nävi (%)	Melanome (%)
P	5	20,0	20
F ₁	24	41,7	0
F ₂ gesamt	111	18,0	3,6
männlich	55	14,5	1,8
weiblich	56	21,4	5,4
Eltern befallen*	49	20,4	2,0
Eltern nicht befallen	62	11,3	4,8
weiß	72	13,9	0
nicht weiß	39	18,0	10,3
R _{1DL} gesamt	19	10,5	0
R _{1Troll} gesamt	14	50,0	7,1

*mit benignen Pigmentzellanomalien vom Typ I

Signifikante Effekte von Geschlecht, Befallsstatus der Eltern, Untersuchungsalter, Wurfgröße oder Wurfnummer für das Auftreten von benignen Pigmentzellanomalien und Melanomen konnten in der F₂-Generation nicht festgestellt werden (Tab. 4). Auch ein Zusammenhang zwischen dem Befallsstatus und den Geburtsgewichten sowie täglichen Zunahmen konnte nicht ermittelt werden. Dagegen zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Haut- und Haarfarbe der Tiere und dem Auftreten von Melanomen. Das hier beobachtete alleinige Vorkommen von Melanomen bei Tieren mit nichtwei-

Tabelle 4

Einflüsse auf das Auftreten von Pigmentzellanomalien in der F₂-Generation (Influences on occurrence of melanocytic lesions in the F₂-generation)

Einflußfaktor	Faktorstufen	Tiere		
		Anzahl	mit benignen PA (%)	mit Melanom (%)
Wurfgröße	8	16	18,8	6,3
	11	44	13,6	2,3
	12	36	11,1	2,8
	15	15	46,7	6,7
Wurfnummer	1	51	15,7	2,0
	2	60	20,0	5,0
Befallstatus der Eltern	befallen x befallen ¹⁾	49	24,5	6,1
	nicht befallen x nicht befallen	62	12,9	1,6
Geschlecht	m	55	14,6	1,8
	w	56	21,4	5,4
Untersuchungsalter	bis 2 Wochen	23	4,4	0,0
	6-10 Wochen	6	16,7	16,7
	11-15 Wochen	29	24,1	3,5
	16-20 Wochen	33	24,2	3,0
	21-23 Wochen	19	15,8	5,3
Haarfarbe	weiß	72	13,9	0,0
	nicht weiß	39	25,6	10,3*
Hautfarbe	ganz weiß	27	11,1	0,0
	dunkel pigmentiert	30	33,3*	10,0*

¹⁾mit benignen Pigmentzellanomalien vom Typ I

*Differenz: p<0,05

Bei Haarfarbe ist signifikant für $p < 0,05$. Außerdem ist eine signifikante Häufung von benignen Pigmentzellanomalien, und hier vor allem vom Typ II und Typ III, bei Tieren mit schwarzer Haut- und Haarfarbe zu beobachten (Tab. 4). Ein Einfluß des SLA-Haplotyps auf das Auftreten von Melanomen und Nävi war nicht zu erkennen (Tab. 5).

4. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, Aufschlüsse über das Auftreten und die Erscheinungsform benigner und maligner Pigmentzellanomalien anhand der aus der Kreuzung eines melanomtragenden Ebers der Rasse Münchener Miniaturschwein Troll mit Sauen der Deutschen Landrasse hervorgegangenen F₁-, F₂- und reziproken Rückkreuzungsgenerationen zu gewinnen. Bei den Nachkommen aus der Kreuzung eines melanomtragenden MMS-Troll-Ebers mit Sauen der Deutschen Landrasse (DL) waren benigne und maligne Pigmentzellanomalien zu beobachten. Die benignen Pigmentzellanomalien konnten in drei verschiedene Typen unterteilt werden:

Die benignen Pigmentzellanomalien vom Typ II und Typ III sowie die malignen Tumore entsprechen den von WEIDNER (1991) für die am Institut für Tierpathologie der Tierärztlichen Fakultät München etablierte MMS-Troll Linie beschriebenen Veränderungen und den beim Sinclair Miniaturschwein (SMS) beobachteten Pigmentzellanomalien. Bisher nicht beobachtet wurde dagegen die benigne Pigmentzellanomalie vom

Tabelle 5

Verteilung der SLA-Haplotypen in der F₁- und zu erwartende SLA-Haplotypen in der F₂-Generation
(Distribution of SLA haplotypes in the F₁- and SLA haplotypes being expected in the F₂- generation)

SLA-Haplotypen in der F ₁		Anzahl der Tiere	Inzidenz (n) von benignen Pigmentzellanomalien	
04/04		6	4	
04/01		14	5	
04/14		2	1	
04/11		1	1	

SLA der F ₁ -Tiere	SLA-Haplotypen in der F ₂	Anzahl Tiere	Inzidenz (%) von benignen PA*	von Melanomen
04/04	04/04	26	38,5	3,8
04/04				
04/01	04/04 04/01	23	8,7	4,3
04/04				
04/14	04/04 04/01	23	8,7	0,0
04/01	14/04 14/01			
04/14	04/04 14/04	20	15,0	5,0
04/04				
04/14	04/04 04/01	19	15,8	5,3
04/01	14/04 14/01			

*Pigmentzellanomalien

Typ I. Obwohl es sich auch hier wie bei den Veränderungen vom Typ II um eine orthotope Pigmentzellhyperplasie handelt, unterscheidet sie sich von dieser durch den geringeren Grad der Melanozytenhyperplasie und der Hyperpigmentierung sowie durch das vorzugsweise Auftreten in den Spitzen der Reteleisten.

Die beobachteten Unterschiede in der Verteilung benigner und maligner Veränderungen zwischen der F₁- und R_{IDL}-Generation einerseits und der F₂- und R_{ITroll}-Generation zeigen, daß der Vererbung von Melanomen und benignen Pigmentzellanomalien unterschiedliche genetische Mechanismen zugrundeliegen. Das Auftreten von Typ I-Läsionen in der F₁-Generation läßt für diese Veränderung auf einen dominanten Erbgang schließen. Melanome sowie Nävi vom Typ II und III treten dagegen mit einer Ausnahme nur in der F₂- und R_{ITroll}-Generation auf. Für Melanome muß daher von einem rezessiven Erbgang ausgegangen werden, wobei ein Mehr-Locus-Modell der beobachteten Segregation deutlich besser angepaßt sein dürfte als das Ein-Locus-Modell. Dieses Ergebnis stimmt mit der Theorie von TISSOT et al. (1987) überein, die für die Vererbung von Melanomen beim Sinclair Miniaturschwein (SMS) von mindestens zwei nicht gekoppelten Loci ausgehen. Der von TISSOT et al. (1987, 1989, 1993) bei Sinclair Miniaturschweinen festgestellte Einfluß von SLA-Haplotypen auf die Penetranz eines oder mehrerer Melanomgene(s) konnte in dem hier untersuchten Pedigree

nicht festgestellt werden. Der MMS-Troll Gründereber wies wie alle anderen uns zur Verfügung stehenden MMS-Troll Schweine den SLA-Haplotyp H04/H04 auf. Trotz des alleinigen Vorkommens des Haplotyps H04 wird in der MMS-Troll Ursprungslinie eine hohe Frequenz von Melanomen gefunden. Die Hypothese von TISSOT et al. (1989, 1993), daß erst der SLA-Haplotyp B (vermutlich H10 nach der internationalen Nomenklatur) zur vollen Penetranz eines Tumor-Initiator-Gens führt, konnte damit für das MMS-Troll nicht bestätigt werden.

Es ist ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten der verschiedenen Pigmentzellanomalien und der Farbe der Tiere zu erkennen. Obwohl etwa 65% der F₂-Tiere ganz oder vorwiegend weiß sind, treten in dieser Gruppe keine Melanome und auch keine benignen Läsionen vom Typ II oder Typ III auf, dagegen weisen von den restlichen 35%, die nicht weiß sind, 10,3% Melanome auf. Auch beim Sinclair Miniaturschwein waren bisher nur schwarze oder rote Tiere betroffen, die Signifikanz dieser Verteilung konnte jedoch aufgrund der geringen Zahl weißer Tiere in dieser Rasse nicht beurteilt werden (HOOK et al., 1979). In ihren Untersuchungen zum I-Locus stellten JOHANSSON MØLLER et al. (1995) fest, daß die Haarwurzeln und die Haut von Schweinen mit dominant weißer Farbe keine Melanozyten oder Vorläufer von Melanozyten enthält. Diese Beobachtung erhärtet die Hypothese, daß der I-Locus des Schweines mit dem KIT-Gen identisch ist. Für die Maus und den Menschen konnte nachgewiesen werden, daß Mutationen des KIT-Gens mit Störungen der Melanozytenmigration und -proliferation zusammenhängen. Ist eine solche Störung der Melanozytenmigration in die Haut die Grundlage der dominant weißen Farbe des Schweins, wäre das Fehlen von kutanen Melanomen bei weißen Schweinen in diesem Pedigree dadurch zu erklären. Denn selbst bei einer vorhandenen genetischen Prädisposition wäre die Expression kutaner Melanome bei vollständig weißen Tieren nicht möglich und bei weißen Tieren mit pigmentierten Hautpartien zumindest erheblich reduziert. Das würde bedeuten, daß es nur bei schwarzen und roten Tieren zur Expression von Melanomen kommt. Das Fehlen von Melanomen in der F₁- und der R_{1DL}-Generation könnte in diesem Fall auch damit erklärt werden, daß in diesen Generationen ausschließlich Tiere mit weißer Grundfarbe auftraten. Dieser möglicherweise vom I-Locus ausgehende Einfluß auf die Penetranz melanomprädisponierender Gene kann demnach auch für die überraschend niedrige Zahl befallener Tiere in der F₂-Generation verantwortlich sein. Bezogen auf die Gesamtzahl der F₂-Tiere liegt die Melanominzidenz bei 3,6%, betrachtet man nur die Gruppe der schwarzen und roten Tiere, ergibt sich eine Inzidenz von 10,3%.

Literatur

- BALABAN, G.B.; HERLYN, M.; CLARK, W.H.; NOWELL, P.C.:
Karyotypic evolution in human malignant melanoma. *Cancer Genet. Cytogenet.* 19 (1986), 113-122
- GOLDSTEIN, A.M.; DRACOPOLI, N.C.; ENGELSTEIN, M.; FRASER, M.C.; CLARK, W.H.; TUCKER M.A.:
Linkage of cutaneous malignant melanoma/dysplastic nevi to chromosome 9p, and evidence for genetic heterogeneity. *Am. J. Hum. Genet.* 54 (1994), 489-496
- HOOK, R.R.; AULTMAN, M.D.; ADELSTEIN, E.H.; OXENHANDLER, R.W.; MILIKAN, L.E.; MIDDLETON, C.C.:
Influence of selective breeding on the incidence of melanomas in Sinclair miniature swine. *Int. J. Cancer* 24 (1979), 668-672

JOHANSSON MØLLER, M.; CHAUDHARY, R.; HELLMÉN, E.; HØYHEIM, B.; CHOWDHARY, B.P.; ANDERSON, L.:

Pigs with the dominant white coat colour phenotype carry a duplication of the KIT gene encoding the mast/stem cell growth factor receptor. In: MOLLER, M.: Comparative genome analysis in the pig. Univ. Uppsala, Schweden, Ph. Diss., 1995

KAMB, A.; GRUIS, N.A.; WEAVER-FELDHAUS, J.; LIU, Q.; HARSHMAN K.; TAVTIGIAN, S.V.; STOCKERT, E.; DAY, R.S.; JOHNSON B.E.; SKOLNICK M.H.:

A cell cycle regulator potentially involved in genesis of many tumor types. Science, Washington 264 (1994), 436-440

TISSOT, R.G.; BEATTIE, C.W.; AMOSS, M.S.:

Inheritance of Sinclair swine cutaneous malignant melanoma. Cancer Res. 47 (1987), 5542-5545

TISSOT, R.G.; BEATTIE, C.W.; AMOSS, M.S.:

The swine leucocyte antigen (SLA) complex and Sinclair swine cutaneous malignant melanoma. Anim. Genet. 20 (1989), 51-57

TISSOT, R.G.; BEATTIE, C.W.; AMOSS, M.S.; WILLIAMS, J.D.; SCHUMACHER, J.:

Common leucocyte antigen (SLA) haplotypes in NIH and Sinclair miniature swine have similar effects on the expression of an inherited melanoma. Anim. Genet. 24 (1993), 191-193

TOMLINSON, I.P.M.; GAMMACK, A.J.; STICKLAND, J.E.; MANN, G.J.; MACKIE, R.M., KEFFORD, R.F.; MCGEE, J.O.D.:

Loss of heterozygosity in malignant melanoma at loci on chromosomes 11 and 17 implicated in the pathogenesis of other cancers. Genes Chrom. Cancer 7 (1993), 169-172

TRENT, J.M.; STANBRIDGE, E.J.; MCBRIDE, H.L., MEESE, E.U.; CASEY, G.; ARAUJO, D.E., WITKOWSKI, C.M.; NAGLE, R.B.:

Tumorigenicity in human melanoma cell lines controlled by induction of human chromosome 6. Science, Washington 247 (1990), 568-571

WANKE, R.; BRÄUER, H.:

Spontane Melanome in einer Sonderlinie des Münchener Miniaturschweins Troll. Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 99 (1986), 69

WEIDNER, C.:

Pigmentzellanomalien beim Münchener Miniaturschwein Troll - klinische, histochemische und enzymhistochemische Untersuchungen. Univ. München, Vet. med. Diss., 1991

Eingegangen: 03.09.1999

Akzeptiert: 12.01.2000

Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. OTTMAR DISTL, Dr. SUSANNE MÜLLER

Institut für Tierzucht und Vererbungsforchung der Tierärztlichen Hochschule Hannover

Bünteweg 17p

D-30559 Hannover

E-Mail: odistl@zucht.tiho-hannover.de

PD Dr. RÜDIGER WANKE, Prof. Dr. WALTER HERMANNNS

Institut für Tierpathologie, Ludwig-Maximilians-Universität München

Veterinärstraße 13

D-80539 München