

Das BoLA - System des Deutschen Rotbunten Rindes (DRB) wurde erstmals in einer Population des rheinischen Zuchtgebietes durch Typisierung von 254 Tieren mittels international anerkannter und lokal definierter Seren charakterisiert. Außerdem wurde untersucht, inwieweit der bovine MHC Assoziationen zur klinischen Ausprägung der Papillomatose zeigt, die in dieser Population gehäuft auftritt.

Gleich den Deutschen Schwarzbunten Rindern (DSB) kommen die Allele Aw6, Aw8 (in Form seiner Feinspezifität Aw14) und Aw20 in relativ hohen Frequenzen in der untersuchten Rotbuntpopulation vor. Ebenso zeigen beide Rassen eine geringe Frequenz von Aw2. Dagegen scheint ein verhältnismäßig häufiges Auftreten der BoLA-Allele Aw9 und Aw16 charakteristisch für diese Rotbuntpopulation zu sein.

Literaturangaben zu Rotbuntpopulationen aus der Tschechoslowakei und aus Schweden lassen deutliche Unterschiede zu der hier untersuchten Population sowie im Vergleich miteinander erkennen. So wurde bei den schwedischen Tieren vor allem Aw2 sehr oft nachgewiesen, während die tschechoslowakischen Rinder eine wesentlich geringere Frequenz von Aw6 als diese sowie die hier untersuchten Tiere aufweisen.

An DSB-Rindern lokal definierte BoLA - Klasse I - Antigene (HWG-I-1 bis 5), die nicht von Genen des BoLA - A - Locus kodiert werden, konnten auch bei den Deutschen Rotbunten gefunden werden. Die Spezifitäten sind bis auf HWG - I - 1 seltener als bei den Deutschen Schwarzbunten. Die Daten bestätigen die Vermutung, daß es sich um Produkte von wenigstens 2 zusätzlichen, für Klasse I - Moleküle kodierenden Genorte handelt.

Die Beziehung von Infektionen mit dem Bovinen Papillomvirus Typ 1 (BPV-1) mit den Frequenzen der BoLA-A-Allele wurde anhand einer Assoziationsstudie untersucht. Durch den Vergleich verschieden stark erkrankter zu BPV-1 - exponierten, nicht erkrankten Tieren und der Gesamtpopulation konnte gezeigt werden, daß die Allele Aw6 und Aw20 sowie die lokale Spezifität HWG-I-1 mit leichteren Formen der Papillomatose oder Symptombefreiheit assoziiert sind. Dagegen waren bei Tieren mit schwerer Verlaufsform der Erkrankung mit erhöhter Häufigkeit die Allele Aw8, Aw9, Aw14 und Aw16 vorzufinden. Die schwer erkrankten Tiere zeigten eine höhere Rate serologisch nicht erkennbarer Allele ("blanks"), welche auf tatsächlich noch nicht erkannte Allele oder einen hohen Anteil homozygoter Tiere hindeutet.

Um Hinweise auf eine Beteiligung bestimmter Subpopulationen mononukleärer Zellen bei Tieren mit Papillomatose und im

Verlauf einer Immuntherapie zu erhalten, wurde die Expression verschiedener Oberflächenstrukturen auf mononukleären Zellen mit unterschiedlichen monoklonalen Antikörpern im fluoreszenz-aktivierten Zellsortiergerät (FACS) quantifiziert. Zu keiner Zeit änderte sich der relative und absolute Anteil an T- und B-Lymphozyten im peripheren Blut der untersuchten Patienten oder behandelten Tiere. Im Gegensatz dazu war bei den Tieren mit großen Papillomen schon vor einer Behandlung sowie bei allen Tieren nach Immuntherapie mit einem Extrakt aus BPV-1 enthaltenden Papillomen eine signifikante Erhöhung MHC - Klasse II - exprimierender Zellen zu beobachten. Die Immuntherapie hatte ferner eine steigende Reaktionsfähigkeit der mononukleären Zellen auf die Induktion durch das Mitogen Staphylokokkus aureus Enterotoxin B (SEB) zur Folge. Assoziationen zum BoLA - System oder zu den klinischen Befunden konnten hierbei nicht festgestellt werden.

Ein modifizierter Zytotoxizitätstest mit Antiseren, die durch Immunsierungen zwischen BoLA - A - "identischen" Tieren gewonnen worden waren, bestätigte prinzipiell die vermehrte MHC-Klasse II-Expression auf mononukleären Zellen von Tieren während der Erkrankung und unter der Therapie. Zur besseren Bewertung von Klasse II -spezifischen Zytotoxizitätsreaktionen wurde eine neue Berechnung serologischer Reaktionsfrequenzen, die "gewichtete Reaktionsfrequenz", eingeführt, die auch die Lyse von weniger als 40% der mononukleären Zellen berücksichtigt. Hierbei stellte sich für die klinisch differenzier-ten Patientenkollektive ein unterschiedliches Reaktionsmuster der geprüften Seren heraus. Da es sich hierbei um Sera mit Antikörpern gegen unterschiedliche MHC-Klasse II-Moleküle handeln dürfte, weisen diese Reaktionsmuster auf die Bedeutung polymorpher Klasse II - Determinanten für die in vivo - Kontrolle der Infektion mit BPV-1 hin.

Als wesentliche Ergebnisse dieser Untersuchungen kann eine erste Charakterisierung einer Population des Deutschen Rotbunten Rindes im Hinblick auf gegenwärtig serologisch erfaßbare BoLA-Allele vorgelegt werden. Sie erlaubt eine vorsichtige MHC-genetische Charakterisierung dieser Population gegenüber ausländischen rotbunten Rindern und anderen deutschen Rassen. Zudem gibt sie erste Hinweise auf positive und negative Assoziation zwischen bestimmten BoLA-Allelen und der Ausprägung einer Papillomatose nach Exposition mit bovinem Papillomvirus Typ 1 unter Praxisbedingungen.

Martin Henn:

Investigation of the Major Histocompatibility Complex of German Red Pied Cattle and its Associations to Bovine Papillomatosis.

The BoLA-system of the breed "Deutsches Rotbuntes Rind" (DRB; German Redpied cattle) was characterized for the first time by typing 254 animals of a population from the Rhineland breeding area with a panel of internationally verified and locally defined anti-BoLA-antisera.

Similar to the German Blackpied, the alleles Aw6, Aw8 (with its split Aw14) and Aw20 are preferentially found. A rather low frequency of Aw2 can be determined in both breeds. Relatively high frequencies of the alleles Aw9 and Aw16 seem to be characteristic for the Redpied population studied.

Findings from literature about Redpied cattle from Czechoslovakia and Sweden demonstrate differences between each other and to the German Redpied. While the Swedish animals are characterized by a high frequency of Aw2, the Czechoslovakian cattle show a lower presence of Aw6 than those and the population studied here.

Locally defined BoLA class I - antigenes (HWG-I-1 to 5), previously defined in German Blackpied Cattle, could be found in this breed as well. They are not coded for by the genes of the BoLA - A - locus. In Blackpied cattle, they are normally to be found in higher frequencies. Only the specificity HWG - I - 1 was found more often in the Redpied breed. These specificities seem to be products of at least two additional MHC - class I loci.

Within the same population of German Redpieds the high frequency of animals with papillomatosis permitted a first study of the association between this disease and detectable BoLA-alleles. All biopsy specimen investigated harboured the Bovine Papilloma Virus (BPV) type 1 exclusively. Among animals obviously exposed to BPV 1 those lacking any symptoms or developing only a mild form of papillomatosis showed an increased frequency of the BoLA-alleles Aw6, Aw10 and Aw20 as well as the local specificity HWG-I-1. In contrast had animals with more severe forms of papillomatosis higher frequencies of the alleles Aw8, Aw9, Aw14 and Aw16. Moreover the group of more severely affected animals harboured those with a higher frequency of serologically not recognizable alleles ("blanks"). This points to either further alleles that are not yet recognized or a higher rate of homozygosity of the BoLA-alleles detected.

Different surface structures on mononuclear cells from these animals have been monitored by a panel of monoclonal antibodies. Their expression was quantified by means of a fluorescence activated cell sorter (FACS) in animals carrying papillomas and under therapy with an extract from papilloma biopsies containing BPV-1. The number of T- and B-cells in peripheral blood of patients or treated animals did not change at any time of these investigations. Cattle with large papillomas showed an increase of the number of MHC class II positive cells before treatment. This effect was seen in all examined animals after immunotherapy.

Moreover this therapy caused an increasing reaction of lymphoid cells to stimulation by Staphylococcus aureus enterotoxin B (SEB). Associations between the proliferative response and the BoLA-system or clinical signs were not found.

These results of increased expression of MHC class II - molecules on the surface of mononuclear cells of diseased or extract treated individuals could principally be confirmed in a modified cytotoxicity test by testing 19 antisera that had been produced by planned immunisations between BoLA-A- "identical" animals. In order to estimate lytic reactions of less than 40% of mononuclear cells by suspected BoLA-class II- alloantisera a new calculation principle was invented. These alloantisera had different reaction pattern with cattle in different stages of the disease. Thus, the expression of class II molecules may be important for in vivo - control of the BPV-1 - infection.

The main results of this investigation are a first serological characterization of a population of German Red pied cattle. There are signs of positive and negative associations between some BoLA-alleles and the outcome of Bovine Papilloma Virus type 1 infections.