

Molekulargenetik statt Antibiotika: Nutzung von genetischer Krankheitsresistenz beim Schwein

Hans Ulrich Bertschinger, Esther Bürgi und Peter Vögeli (Zürich)

Zusammenfassung

Darmerkrankungen sind beim Schwein eines der wichtigsten Anwendungsgebiete von Antibiotika. Vor allem Colidiarrhöe (Colidurchfall) und Colienterotoxämie (Ödemkrankheit), beides Darminfektionen mit *Escherichia (E.) coli*, verursachen weltweit grosse Verluste. Während Krankheitssymptome und Tod durch Toxine bedingt werden, setzt die Massenvermehrung der Bakterien im Darm den Besitz von Adhäsionsfaktoren, so genannten Fimbrien oder Pili voraus. Diese können mit Rezeptoren im Bürstensaum des Dünndarms eine hoch spezifische Bindung eingehen. Die Gene, welche die Rezeptoren für die wichtigsten Fimbrien kontrollieren, kommen in verschiedenen Varianten vor. Individuen mit einer mutierten Genstelle bilden keinen Rezeptor aus und sind somit resistent gegen eine Infektion mit *E. coli* mit dem entsprechenden Fimbrientyp. Die Rezeptoren werden in je einer einzigen Genstelle vererbt, wobei Ausbildung des Rezeptors dominant über dessen Fehlen ist. Die Nutzung dieser verlockend einfachen genetischen Situation setzt jedoch voraus, dass der Genotyp vor der Zuchtwahl bekannt ist. Bei den Fimbrientypen F18ab und F18ac wurde mit *FUTI* ein Markergen entdeckt, das zu hundert Prozent mit dem Rezeptorgen segregiert. Der *FUTI*-Genotyp lässt sich mit molekulargenetischen Techniken bestimmen. Er wird seit mehreren Jahren bei der Selektion von Schweinen für die Hochzucht berücksichtigt. Beim ebenso wichtigen Fimbrientyp F4ac ist das Gen *MUC4* auf Chromosom 13 entscheidend. Hier muss weiter nach der ursächlichen Mutation gesucht werden.

Molecular genetics instead of antibiotics: Application of genetic disease resistance in the pig

Enteric diseases are one of the prime indications for antimicrobial medication in the pig. *Escherichia (E.) coli* diarrhoea and *E. coli* enterotoxaemia dominate the field and cause significant loss all over the world. Illness and death are due to the action of toxins. Massive growth of the bacteria in the small intestine requires biofilm formation mediated by fimbriae also called pili. The latter bind in a highly specific manner to receptors on the small intestinal brush borders. There are diverse gene variants for these receptors. Pigs with a mutated receptor locus do not form a functional receptor and are therefore resistant to *E. coli* bearing the corresponding fimbrial type. Receptors are inherited in a single locus, presence of receptor being dominant over its absence. Application to breeding of this simple genetic arrangement is tempting but depends on known genotype at the time of selection. The marker gene *FUTI* segregates perfectly with the receptor gene for fimbriae F18ab and F18ac. The *FUTI* genotype can be determined by means of molecular genetic methods. The test has been applied for several years to elite breeding stock in Switzerland and elsewhere. The fimbrial type F4ac is even more common than F18. *MUC4* is an excellent marker gene for its receptor. However, the precise site of the mutation awaits detection.

Schlagwörter: Colidiarrhöe – Colienterotoxämie – Fimbrien – Rezeptoren – Fucosyltransferase – Mucin 4

Key words: *Escherichia coli* diarrhoea – enterotoxaemia – fimbriae – receptors – fucosyltransferase – mucin 4

1 EINLEITUNG

Darminfektionen mit *Escherichia (E.) coli* treten beim Schwein unter den klinischen Bildern der Colidiarrhöe

(Colidurchfall) oder der Colienterotoxämie (Ödemkrankheit) auf (Tab. 1). Diese gehören beim Schwein sowohl in der Schweiz als auch weltweit zu den wichtigsten bakte-

Tab. 1. Hauptvirulenzfaktoren von *Escherichia coli*, die beim Schwein Darmkrankheiten verursachen

Tab. 1. Major virulence factors of *E. coli* causing enteric diseases in the pig

Krankheit / – Altersgruppe	Adhäsive Fimbrien	Toxin(e)
Colidiarrhöe / – Saugferkel – Absetzferkel	F4ac F18ac	Enterotoxin(e): hitze stabile Variante a (STa) hitze stabile Variante b (STb) hitzelabil (LT)
Colienterotoxämie / – Absetzferkel	F18ab F18ac	Shigatoxin Variante 2e (Stx2e)

riellen Infektionskrankheiten. Bei einer grob geschätzten Sterblichkeit – exakte Statistiken fehlen – von über einem Prozent und weltweit rund 3 Milliarden jährlich geborenen Schweinen handelt es sich um Verluste in der Grössenordnung von mehr als 30 Millionen Schweinen. Krankheitsausbrüche bei Saugferkeln sind in der Regel selbst begrenzend. Im Gegensatz dazu bleiben Infektionen bei abgesetzten, d. h. von der Sau entwöhnten Ferkeln über Monate oder Jahre hinweg in den Tierbeständen heimisch.

Neben den Leiden der erkrankten Schweine entstehen auch erhebliche ökonomische Verluste nicht nur durch die Tierabgänge, sondern auch durch den Aufwand für prophylaktische und therapeutische Massnahmen. Während die Schutzimpfung der trächtigen Sauen einen guten Schutz der Saugferkel während der Säugezeit ergibt, sind für die abgesetzten Ferkel immer noch keine praxisreifen Impfstoffe verfügbar. Deshalb nehmen befallene Betriebe in erster Linie Zuflucht zu antimikrobiellen Substanzen, die vorzugsweise als Fütterungsarzneimittel eingesetzt werden.

Je nach Substanz und Dauer des Einsatzes entwickeln sich mehr oder weniger schnell resistente Bakterien, und zwar auch in der Normalflora der behandelten und oft auch der nicht behandelten Schweine des Bestandes. Die meisten Substanzen induzieren infektiöse Resistenzen, das sind Resistenzen, deren Gene horizontal auf andere Bakterienstämme der gleichen Art oder auch fremder Arten und sogar fremder Gattungen übertragen werden. In Ländern mit freiem Zugang zu diesen Substanzen sind Resistenzen sehr häufig (PHONGPAICHIT et al., 2007) und zwingen zum Einsatz immer neuer Stoffgruppen. Es ist zudem gezeigt worden, dass auf dem gleichen Bakterienplasmid (übertragbares genetisches Element) wie die Resistenz auch genetische Informationen für Virulenzeigenschaften sitzen können (OLASZ et al., 2005). In diesem Fall wird der betreffende Virulenzfaktor in der bakteriellen Flora des Tierbestandes durch die Behandlung sogar angereichert.

Keine der bisher verfügbaren Massnahmen zur Krankheitsverhütung erreicht bisher die Wirksamkeit antimikrobieller Substanzen. Wegen der hohen Tenazität (Überlebensfähigkeit in der Umwelt) der Erreger sind hygienische Vorkehrungen zum Schutz vor der Krankheitsverschleppung von begrenztem Wert.

2 PATHOGENESE

Kenntnisse über die Krankheitsentstehung sind entscheidend für das Verständnis der genetischen Resistenz. Colidiarrhöe und Colienterotoxämie werden durch bakterielle Exotoxine ausgelöst (Tab. 1). Ein Bakterienstamm kann ein einzelnes Toxin oder eine Kombination von Toxinen produzieren. Enterotoxine bewirken lokal im Dünndarm eine reversible Steigerung der physiologischen Sekretion. Wenn die Menge der ausgeschiedenen Flüssigkeit die Kapazität der Rückresorption im Dickdarm übersteigt, kommt es zu Durchfall. Im typischen Fall führt der Verlust von Flüssigkeit und von Elektrolyten zum Tod des Patienten.

Shigatoxin der Variante 2e tritt im Dünndarm in die Blutbahn über und wird, adsorbiert an die Membran von Erythrozyten, im Blutgefässsystem verteilt. In erster Linie in den Wänden von Arteriolen bewirkt es degenerative Schäden mit vermehrtem Austritt von Flüssigkeit in die Gewebe. Als Todesursachen stehen herdförmige Durchblu-



Abb. 1. An Colienterotoxämie erkranktes Absetzferkel mit Festliegen und unnatürlicher Haltung des linken Vorderbeines als Folge von Durchblutungsstörungen im Gehirn (Department für Nutztiere, Vetsuisse-Fakultät der Universität Zürich).

Fig. 1. Incoordination and recumbency due to disturbed cerebral blood flow in a weaner pig affected with colienterotoxaemia; notice abnormal posture of left front leg (Department of Food Animals, Vetsuisse Faculty, University of Zurich).

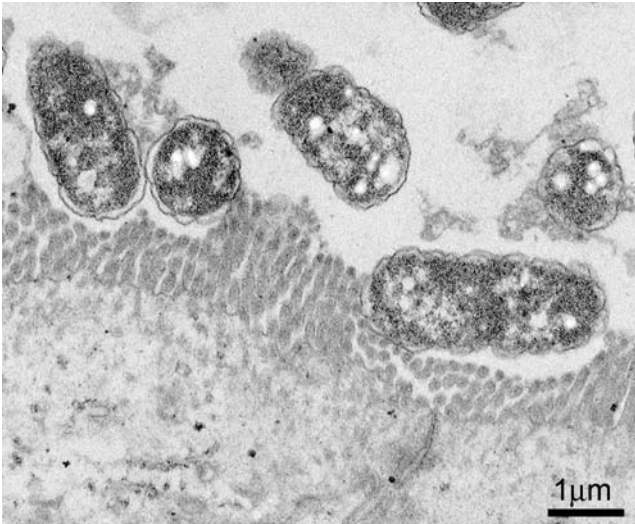


Abb. 2. Adhäsion von Colibakterien mit hier nicht sichtbaren Fimbrien des Typs F18ab am Bürstensaum des Dünndarmepithels eines infizierten Ferkels (Institut für Veterinär-Anatomie, Universität Zürich).

Fig. 2. Bacteriae with fimbriae F18ab (not visible) adhering to the microvilli of epithelial cells from the small intestine of an infected pig (Institute of Veterinary Anatomy, University of Zurich).

tungsstörungen im Gehirn (Abb. 1) und Lungenödeme im Vordergrund.

Für die Erzeugung wirksamer Mengen der Toxine müssen die Bakterien im Dünndarm riesige Populationen bilden. Im Verlauf einer akuten Coliinfektion steigt die Keimzahl um das Tausend- bis Hunderttausendfache auf 10^9 bis 10^{11} KBE (koloniebildende Einheiten) an. Bei gesunden Individuen übersteigen die Zahlen der Colibakterien am distalen Ende des Dünndarms kaum je 10^6 KBE pro Gramm Darminhalt, denn der ständige Flüssigkeitsstrom im Darmlumen schwemmt die Bakterien laufend weiter. Für hohe Keimzahlen ist daher die Bildung eines Bakterienfilmes auf der Schleimhaut essentiell (Abb. 2).

Die Adhäsion an der Darmwand wird durch Fimbrien vermittelt. Diese werden auch Pili genannt. Fimbrien sind meist in grosser Zahl vorhandene, haarförmige Anhängsel auf der Bakterienoberfläche, die aus Protein bestehen und verschiedenen Typen und Typenvarianten zugeordnet werden (Abb. 3). Sie können eine hochspezifische Bindung mit Glykoproteinen oder Glycolipiden auf der Darmzellmembran eingehen. Diese werden als Rezeptoren bezeichnet. Die exakte chemische Struktur dieser Rezeptoren konnte bisher nicht aufgeklärt werden. Die Adhäsion der Fimbrien tragenden Bakterien ist spezifisch für die Tierart, das Organ (hier Dünndarm), die Epithelzellen und im vorlie-

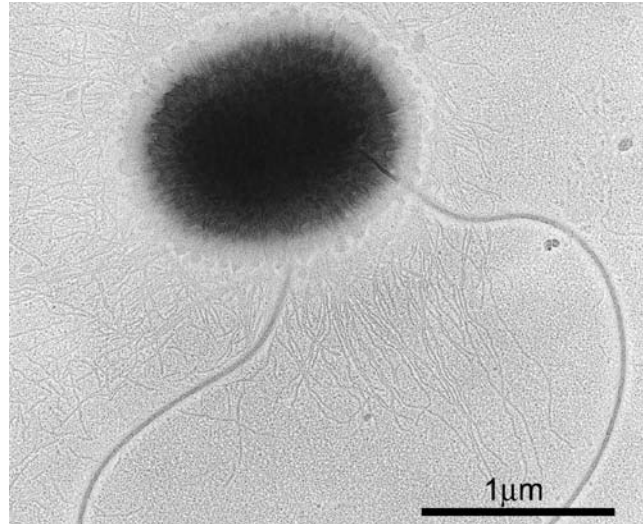


Abb. 3. Einzelnes *E. coli* Bakterium mit zwei nur teilweise erkennbaren Geisseln und sehr zahlreichen Fimbrien des Typs F18ab. Aufnahme im Transmissions-Elektronenmikroskop nach Platin-Kohle-Rotationsbeschattung (Institut für Veterinär-Anatomie, Universität Zürich).

Fig. 3. *E. coli* bacterium with two flagellae and innumerable fimbriae type F18ab. Transmission electron micrograph after rotation shadowing with carbon-platinum (Institute of Veterinary Anatomy, University of Zurich).

genden Fall sogar für den mit Mikrovilli (Bürstensaum) besetzten lumenseitigen Zellpol.

Die in Tab. 1 erwähnten Varianten von adhäsiven Fimbrien sind bei uns vorherrschend. Das Vorhandensein von Fimbrien kann nicht nur im Elektronenmikroskop, sondern aufgrund ihrer Antigenität beispielsweise auch in einem einfachen Agglutinationstest mit Hilfe von Antikörpern nachgewiesen werden.

3 VERERBUNG DER REZEPTOREN FÜR E. COLI

Nicht alle Schweine besitzen Rezeptoren für die dominierenden Coli-Fimbrien F18 und F4. Schweine ohne Rezeptor sind gegen Infektionen mit dem entsprechenden Fimbrientyp genetisch resistent.

Das Vorhandensein eines Rezeptors kann in einem mikroskopischen Adhäsionstest nachgewiesen werden. Hiefür werden nach der Schlachtung des Schweines Epithelzellen aus dem Dünndarm präpariert und mit Fimbrien tragenden Bakterien inkubiert. Unter dem Mikroskop kann die Anhäufung von Bakterien am Bürstensaum beobachtet werden (Abb. 4). Bakterien mit F18ab bilden unter üblichen Kulturbedingungen nur spärliche oder gar keine Fimbrien. Eine

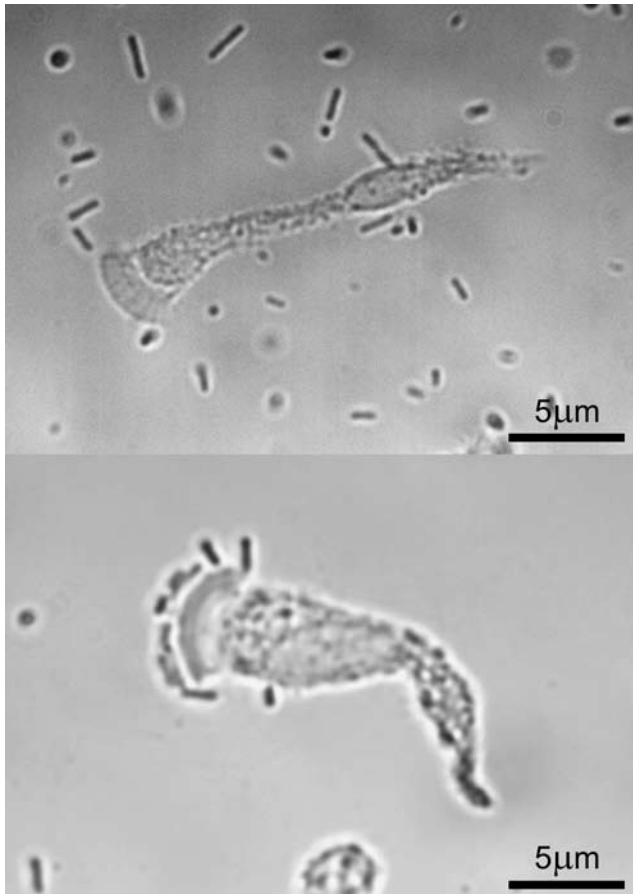


Abb. 4. Bestimmung des Rezeptor-Phänotyps im mikroskopischen Adhäsionstest nach Schlachtung des Schweines und Präparation isolierter Dünndarm-Epithelzellen. Zelle oben ohne Adhäsion. Untere Zelle mit mehreren am Bürstensaum haftenden Bakterien des Fimbrientyps F4ac (Institut für Nutztierwissenschaften, ETH Zürich).

Fig. 4. Determination of receptor phenotype in the microscopic adhesion test after killing the pig for the preparation of isolated enterocytes. Cell without adhesion (top) and cell with multiple bacteria of fimbrial type F4ac adhering to the microvillus border (bottom) (Institute of Animal Science, Federal Institute of Technology, Zurich).

spontan aufgetretene Mutante hingegen produziert auch in Kultur zahllose Fimbrien (BERTSCHINGER et al., 1990).

Die im Folgenden dargestellten Befunde sind das Resultat einer langjährigen Zusammenarbeit des Instituts für Veterinärbakteriologie und der Nutztierklinik der Vetsuisse-Fakultät Zürich mit der Gruppe Züchtungsbiologie des Instituts für Nutztierwissenschaften der ETHZ.

3.1 Rezeptor für Fimbrien der zwei F18-Varianten

Zuchtversuche lassen den Schluss zu, dass die beiden Varianten von F18 an den selben Rezeptor binden. Dieser wird in einem einzigen Genort vererbt, wobei das Allel (Genvariante) für das Vorhandensein des Rezeptors über das Allel für dessen Fehlen dominant ist. Für die Suche nach der Lokalisation des Gens wurde die genetische Kopplung mit bekannten Markern berechnet. Als Marker standen zu jener Zeit die Gene für Blutgruppen und für polymorphe Blutproteine zur Verfügung. Mit deren Hilfe wurde der Genort auf dem Chromosom 6 ermittelt, und zwar in der Nähe der Gene für die Blutgruppe S und für die Stressempfindlichkeit (VÖGELI et al., 1996).

Bei der Suche nach Kandidatengenen, die für die Rezeptorfunktion entscheidend sein könnten, stiess man an der entsprechenden Stelle des menschlichen Erbgutes auf das Gen für die $\alpha(1,2)$ -Fucosyltransferase 1 (*FUT1*). Dieses Gen kommt auch beim Schwein vor. Seine Allele werden bei der Vererbung zu hundert Prozent mit den Allelen für den F18-Rezeptor weitergegeben (MEIJERINK et al., 2000). Das Gen könnte sogar mit dem Rezeptorgen identisch sein. Für die Funktion ist entscheidend, welche Base auf Position 307 dieses Gens vorhanden ist. Wenn die Base Adenin (A) vorliegt, wird kein Rezeptor gebildet, wohl aber mit der Base Guanin (G). Ein einzelnes Allel mit der Base G genügt für einen funktionellen Rezeptor, was den dominanten Erbgang erklärt.

3.2 Rezeptoren für Fimbrien der drei F4-Varianten

Vor über 30 Jahren wurde genetische Resistenz gegen *E. coli* mit Fimbrien F4ac beobachtet mit einem analogen Erbgang, wie er oben für F18 beschrieben ist (RUTTER et al., 1975). Hingegen ist es bisher nicht gelungen, einen Test für die *intra vitam* Feststellung des Genotyps zu entwickeln. Nach Aufbau einer Zuchtgruppe mit aufspaltenden Würfen wurde zunächst bestätigt, dass der Rezeptor Fimbrien der beiden Varianten F4ab und F4ac stark bindet, und dass das entscheidende Gen auf dem Schweinechromosom 13, Bande q41, liegen muss. Für die Feinkartierung stehen inzwischen Mikrosatelliten zur Verfügung. Das sind relativ kurze, hoch polymorphe Chromosomenabschnitte mit sog. Tandem repeats, also sich wiederholenden Motiven. Dank ihrer grossen Zahl erlauben sie die immer präzisere Eingrenzung eines gesuchten Genortes. Der identifizierte Bereich entspricht einem Fragment des menschlichen Chromosoms 3. Einzelne Fragmente von Chromosomen

entsprechen sich bei verschiedenen Tierarten. So kann von Daten aus der weiter fortgeschrittenen Humangenetik auf die Position von interessierenden Genen bei Tierarten geschlossen werden, bei welchen die Genkartierung noch weniger vollständig ist. Vier Kandidatengene wurden auf dem entsprechenden menschlichen Chromosomenabschnitt identifiziert und beim Schwein näher untersucht. Es handelt sich um die Gene für einen Transferrinrezeptor und drei verschiedene Glucosyl/Galactosyltransferasen. Der Vergleich der Nukleotidsequenzen von empfänglichen und von resistenten Schweinen ergab jedoch keinen informativen Polymorphismus (PYTHON et al., 2005).

Die mit uns kooperierende Forschergruppe in Kopenhagen hat sich auf das Kandidatengen *MUC4* konzentriert, welches für ein Mucin verantwortlich ist. Im Intron 7 dieses Gens wurde ein Nukleotid-Polymorphismus entdeckt, der bei Schweinen aus Skandinavien sehr gut mit dem Rezeptorphänotyp korreliert (JENSEN et al., 2006). Die Base Guanin ist assoziiert mit dem Vorhandensein, Cytosin mit dem Fehlen eines F4ab/F4ac-Rezeptors. Ein auf dieser Beobachtung aufgebautes Testsystem wurde durch ein Patent geschützt, ist bei uns aber nicht im Praxiseinsatz, weil seine Treffsicherheit weiter abgeklärt werden muss (JOLLER et al., 2006; RASSCHAERT et al., 2007).

Die Art der Vererbung des Rezeptors für Fimbrien F4ad ist weiterhin in Bearbeitung. Diese Variante ist in China weit verbreitet. Unter anderem stellt sich hier ein neues Problem in Form einer unscharfen Abgrenzung der Phänotypen.

4 PRAKTISCHES VORGEHEN BEI DER RESISTENZZUCHT

In der Schweinezucht hat eine Spezialisierung stattgefunden. Die Hochzuchtbetriebe haben die Verbesserung des Erbmaterials zum Ziel. Hier dienen regelmäßige Blutentnahmen nicht nur der eindeutigen Identifikation der Nachkommen, sondern auch der Selektion von wertvollen Vererbern mit genetischen Markern für erwünschte Leistungs- und Qualitätsmerkmale.

Zur Bestimmung des Rezeptor-Genotyps für F18ab/ac wird beispielsweise aus den weissen Blutzellen – denkbar wären auch Gewebe, Haare oder Speichel – DNS (Desoxyribonukleinsäure) extrahiert. Das interessierende Chromosomenfragment wird mittels PCR (Polymerase-Kettenreaktion) vermehrt und anschliessend mit dem Restriktionsenzym CfoI verdaut. Dieses Enzym zerschneidet den DNS-Strang spezifisch bei der Basensequenz GCGC,

die nur bei G-positiven Strängen vorliegt. Die aus der Verdauung hervorgehenden DNS-Fragmente werden in einer Gel-Elektrophorese aufgetrennt und bilden entsprechend der unterschiedlichen Längen verschiedene Banden. A-Stränge mit nur einer Schnittstelle zerfallen in zwei Fragmente von 328 und 93 bp (Basenpaare), während aus G-Strängen dank zwei Schnittstellen drei Fragmente von 241, 93 und 87 bp entstehen. Dank dieser Technik kann festgestellt werden, ob ein Schwein homo- oder heterozygoter Träger des Rezeptorgens ist. Dieser Untersuchungsgang für das F18-Rezeptorgen und ebenso eine analoge Technik für das *MUC4*-Gen (Abb. 5) sind durch Patente geschützt.

Der Rezeptor-Genotyp wird zusammen mit vielen anderen Merkmalen in die Selektion der künftigen Zuchttiere einbezogen. Dank der ständigen Berücksichtigung insbesondere auch bei der Selektion von Ebern für die künstliche Besamung wird so der Anteil resistenter Schweine in der Population kontinuierlich erhöht. Dabei hängt der züchterische Fortschritt unter anderem von der ursprünglichen Frequenz des Resistenzgens in der betreffenden Rasse ab.

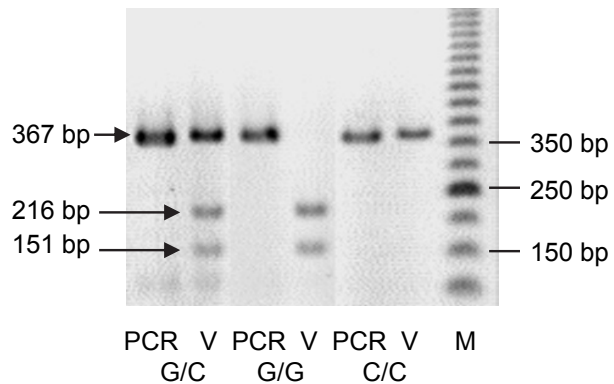


Abb. 5. Bestimmung des Genotyps für den Marker *MUC4* mittels Gelelektrophorese der Fragmente nach Behandlung des PCR-Produkts der DNS aus weissen Blutzellen mit einem Restriktionsenzym. Bahn M: Längenmarker in bp = Basenpaare; Bahnen G/C: heterozygot empfängliches Schwein (Bahn PCR = unverdautes PCR-Produkt, Bahn V = nach Enzymbehandlung resultierendes Gemisch von unverdauter DNS und von zwei Fragmenten mit Längen von 216 bzw. 151 bp); Bahnen G/G: homozygot empfängliches Schwein; Bahnen C/C: homozygot resistentes Schwein (Institut für Nutztierwissenschaften der ETH Zürich).

Fig. 5. Detection of the G to C mutation of the *MUC4* marker gene by gel electrophoresis of the fragments produced by enzyme treatment of the PCR product from white blood cells. Lane M: marker for the lengths of fragments in bp (base pairs); G/C: heterozygous susceptible pig (lane PCR = undigested PCR product; lane V = same product after treatment with enzyme revealing mixture of undigested DNA and two fragments of 216 and 151 bp); lanes G/G: homozygous susceptible pig; lanes C/C: homozygous resistant pig (Institute of Animal Science, Federal Institute of Technology Zurich).

5 AUSBLICK

Die Nutzung von genetischer Resistenz ist machbar, weil im vorliegenden Fall nur zwei Rezeptoren ausgeschaltet werden müssen, um die Gesundheit nachhaltig zu verbessern. Bei anderen Krankheiten können jedoch ganz andere Voraussetzungen bestehen. Der wirtschaftliche Aufwand ist zudem vertretbar, weil die Entnahme von Blutproben bei Schweinen der Hochzucht ohnehin Routine ist. Der häufige Zukauf von Spitzengenetik sorgt für eine rasche Ausbreitung der Resistenzgene in der Landeszucht. Kritisch zu hinterfragen sind eine allfällige, noch nicht erkannte anderweitige Funktion der Rezeptormoleküle und ebenso die unbeabsichtigte genetische Kopplung mit unerwünschten Merkmalen. An einem allerdings beschränkten Untersuchungsmaterial wurden bei F18-resistenten Schweinen keine ungünstigen Nebenwirkungen auf Gesundheits- oder Leistungsmerkmale gefunden. Im Vergleich zu anderen Prophylaxemassnahmen ist die Resistenzzucht langfristig überaus konkurrenzfähig, weil später jeder Aufwand entfällt. Hingegen fällt der Aufwand bei Massnahmen wie Schutzimpfungen, Spezialfuttern oder Medikamenten in jeder Generation neu an.

6 LITERATUR

- BERTSCHINGER, H.U., BACHMANN, M., METTLER, C., POSPISCHIL, A., SCHRANER, E.M., STAMM, M., SYDLER, T. & WILD, P. 1990. Adhesive fimbriae produced in vivo by *Escherichia coli* O139:K12(B):H1 associated with enterotoxaemia in pigs. *Veterinary Microbiology* 25, 267–281.
- JENSEN, G.M., FRYDENDAHL, K., SVENDSEN, O., JORGENSEN, C.B., CIRERA, S., FREDHOLM, M., NIELSEN, J.-P. & MOLLER, K. 2006. Experimental infection with *Escherichia coli* O149:F4ac in weaned piglets. *Veterinary Microbiology* 115, 243–249.
- JOLLER, D., BERTSCHINGER, H.U., BÜRGI, E., JORGENSEN, C.B., MALEK, M., JÖRG, H., GENINI, S. & VÖGELI, P. 2006. Linkage mapping of the porcine Mucin4 gene on SSC13 and association with the *Escherichia coli* F4ac receptor gene. First Europ. Conf. on Pig Genomics. Lodi (Italy), 20–21 February.
- MEIJERINK, E., NEUENSCHWANDER, S., FRIES, R., DINTER, A., BERTSCHINGER, H.U., STRANZINGER, G. & VÖGELI, P. 2000. A DNA polymorphism influencing $\alpha(1,2)$ fucosyltransferase activity of the pig FUT1 enzyme determines susceptibility of small intestinal epithelium to *Escherichia coli* F18 adhesion. *Immunogenetics* 52, 129–136.
- OLASZ, F., FEKETE, P.Z., BLUM-OEHLER, G., BOLDOGKÖI, Z. & NAGY, B. 2005. Characterization of an F18⁺ enterotoxigenic *Escherichia coli* strain from post weaning diarrhoea of swine, and of its conjugative virulence plasmid pTC. *FEMS Microbiol. Letters* 244, 281–289.
- PHONGPAICHIT, S., LIAMTHONG, S., MATHEW, A.G. & CHETHANOND, U. 2007. Prevalence of class 1 integrons in commensal *Escherichia coli* from pigs and pig farmers in Thailand. *Journal of Food Protection* 70, 292–299.
- PYTHON, P., JÖRG, H., NEUENSCHWANDER, S., ASAI-COAKWELL, M., HAGGER, C., BÜRGI, E., BERTSCHINGER, H.U., STRANZINGER, G. & VÖGELI, P. 2005. Inheritance of the F4ab, F4ac and F4ad *E. coli* receptors in swine and examination of four candidate genes for F4acR. *Journal of Animal Breeding and Genetics* 122 (Suppl. 1) 5–14.
- RASSCHAERT, K., VERDONCK, F., GODDEERIS, B.M., DUCHATEAU, L. & COX, E. 2007. Screening of pigs resistant to F4 enterotoxigenic *Escherichia coli* (ETEC) infection. *Veterinary Microbiology* 123, 249–253.
- RUTTER, J.M., BURROWS, M.R., SELLWOOD, R. & GIBBONS, R.A. 1975. A genetic basis for resistance to enteric disease caused by *E. coli*. *Nature* 257, 135–136.
- VÖGELI, P., BERTSCHINGER, H.U., STAMM, M., STRICKER, C., HAGGER, C., FRIES, R., RAPACZ, J. & STRANZINGER, G. 1996. Genes specifying receptors for F18 fimbriated *Escherichia coli*, causing oedema disease and postweaning diarrhoea in pigs, map to chromosome 6. *Animal Genetics* 27, 321–328.
- Prof. Dr. Peter Vögeli, Institut für Nutztierwissenschaften, Eidgenössische Technische Hochschule, CH-8092 Zürich.
E-mail: peter.voegeli@inw.agrl.ethz.ch