

# Untersuchungen zur Vererbung von Pigmentzellanomalien beim Münchener Miniaturschwein Troll®

## Studies on the inheritance of melanocytic lesions in the Munich Miniature Swine (MMS) Troll®

S. Müller

**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 melanozytärer Anomalien (Melanome bzw. nävoide Veränderungen) aufweist. In früheren Untersuchungen konnten große morphologische und histologische Ähnlichkeiten zwischen den Pigmentzellanomalien des MMS Troll® und denen des Menschen aufgezeigt und die Eignung des MMS Troll® als Modell für die Melanomerkrankung des Menschen nachgewiesen werden. Die Steigerung der Melanominzidenz durch gezielte Züchtung zeigt, daß den Melanomen des MMS Troll® eindeutig genetische Faktoren zugrundeliegen. Auch beim Menschen wird für 5-10% der Melanomfälle eine genetische Prädisposition angenommen. Um nähere 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. Die Erstellung der F2-Generation erfolgte nach dem Schema befallen x befallen (2 Elternpaare) bzw. nicht befallen x nicht befallen (3 Elternpaare). Als Merkmal dienten hierbei bei einem Teil der F1-Tiere festgestellte nicht-tumoröse Pigmentflecken. Jede dieser Anpaarungen erfolgte zweimal. Die Rückkreuzungsgeneration resultierte aus der einmaligen Anpaarung zweier befallener F1-Eber mit DL-Sauen (R1DL) bzw. je einer befallenen und einer nicht befallenen F1-Sau mit dem MMS Troll® Gründereber (R1Troll). Insgesamt wurden 168 Tiere geboren, davon 24 in der F1-, 111 in der F2-, 19 in der R1DL- und 14 in der R1Troll-Generation. Benigne Läsionen in Form basaler Melanozytenhyperplasien zweier unterschiedlicher Grade sowie dem Junktionsnävus des Menschen vergleichbarer Pigmentzellnester traten bei 10 Tieren (41,7%) der F1-, 20 Tieren (18,0%) der F2-, 2 Tieren (10,5%) der R1DL- und 7 Tieren (50%) der R1Troll-Generation auf. Maligne Veränderungen (Melanome), die sich histologisch als stark pigmentierte, meist bis in die Subkutis reichende, aus polymorphen Melanomzellen zusammengesetzte Knoten darstellten, wurden bei vier Tieren (3,6%) der F2- und bei einem Tier (7,1%) der R1Troll-Generation, nicht jedoch bei Tieren der F1- und R1DL-Generation beobachtet. Die beobachtete Segregation läßt vermuten, daß für benigne Pigmentzellanomalien ein anderer Vererbungsmodus wirksam ist als für Melanome. Die Segregation der benignen Pigmentzellanomalien kann durch ein Hauptgenmodell mit einer zusätzlich modifizierenden Komponente erklärt werden. Für das Auftreten von Melanomen bietet dieses Modell keine ausreichende Erklärung. Es ist deshalb von einem Zwei- oder Drei-Locus-Modell mit doppelt bzw. dreifach homozygot rezessiven Merkmalsträgern auszugehen. Ein Einfluß des SLA-Haplotyps auf das Auftreten von Melanomen konnte nicht festgestellt werden. Ein signifikanter Einfluß auf das Auftreten von Melanomen konnte dagegen 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. Die molekulargenetische Analyse verschiedener Kandidatenregionen erbrachte keine klaren Hinweise auf eine Kopplung mit den untersuchten Merkmalen. Aufgrund der geringen Zahl befallener Tiere sollte dies jedoch nicht als Beweis für eine nicht vorhandene Kopplung gesehen werden.

**Summary:** 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 former publications great morphological and histological similarities between human melanocytic lesions and those found in MMS Troll® could be observed and MMS Troll® was proposed as a porcine model for human melanoma. The increase in melanoma incidence achieved by directed breeding shows that MMS Troll® melanoma has a clearly genetic basis. Likewise, 5-10% of melanoma cases in humans are supposed to occur in a familial setting. In order to study the inheritance of cutaneous melanocytic lesions in the Munich Miniature Swine Troll®, we established the F1-, F2-, B1DL-, and B1Troll-generations, starting with one melanoma-bearing MMS Troll® boar and four non-affected sows of the German Landrace (DL) as founder animals. The F2-generation resulted from two affected x affected and three non-affected x non-affected matings, respectively, which were performed twice. "Affecteds" were F1-animals with benign melanocytic lesions. The backcross generations were established by mating of two affected F1 boars with Landrace sows (B1DL) and one affected and one non-affected F1 sow to the MMS Troll® founder boar (B1Troll). A total of 168 animals were born, 24 in the F1-, 111 in the F2-, 19 in the B1DL-, and 14 in the B1Troll-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 (18,0%) F2-, 2 (10,5%) B1DL- and 7 (50,0%) B1Troll-animals. Malignant melanomas, which were deeply pigmented nodes of polymorphic cells reaching down into the subcutis, were found in four (3,6%) F2- and one (7,1%) B1Troll-animals, but did not occur in the F1- and B1DL-generations. The observed segregation pattern suggests a different mode of inheritance for benign melanocytic lesions and melanomas, respectively. The segregation of benign lesions can be explained by a major gene model with additional modification by a polygenic component. For melanoma, a major gene model does not fit the data sufficiently. Therefore, a two- or three-locus model with doubled or tripled recessive affected animals has to be supposed for the inheritance of melanoma. 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 non-white (3 black, 1 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. The molecular genetic analysis of several candidate regions did not give any evidence of one of these regions being linked to melanoma in this pedigree. However, due to the low number of affected animals, linkage to one of the tested regions should not be excluded.