

Schadelijke haplotypes wereldwijd onder de

Sporen van s

Met de komst van genomic selection is het eenvoudiger geworden om erfelijke gebreken te ontdekken. De veeverbetering duidt deze afwijkingen in het DNA aan als 'haplotypes'. Een aantal Amerikaanse ki-organisaties publiceert deze haplotypes bij haar stieren. De Nederlands/Vlaamse veeverbetering doet dat niet.

tekst Tijmen van Zessen

De ontdekking van een erfelijk gebrek was tot enkele jaren geleden een langdurig proces. Met de introductie van genomische technologie is dit proces versneld. Zo werd het erfelijk gebrek brachyspina in 2008 definitief vastgesteld, terwijl amper een jaar eerder de eerste doodgeboren kalveren werden gemeld. Bij de erfelijke gebreken blad en cvm duurde dit veel langer.

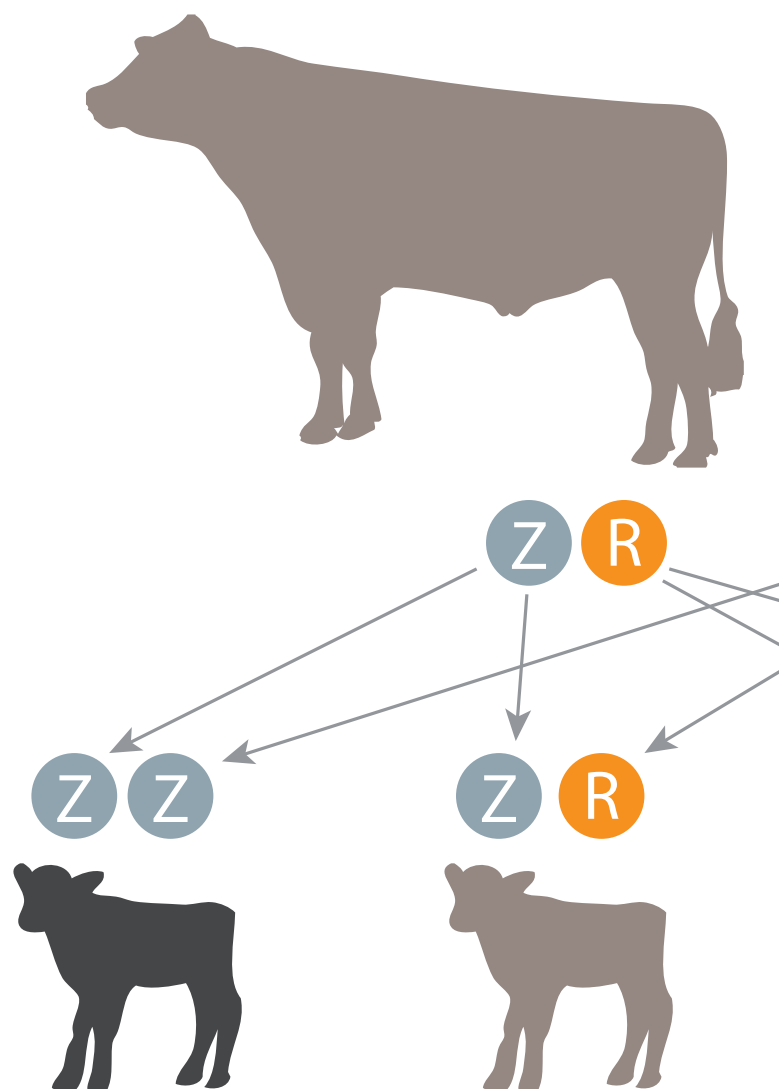
Wetenschappelijk onderzoek in de Verenigde Staten onder meer dan 75.000 holsteinkoeien heeft de afgelopen jaren meerdere 'verborgen' erfelijke gebreken aangetoond. Onderzoeker Paul VanRaden vond samen met andere wetenschappers verschillende 'haplotypes' die impact hebben op vruchtbaarheid. Een haplotype is een herkenbaar stukje op het DNA van een koe (zie kader voor uitleg). De roodbontfactor is bijvoorbeeld een haplotype dat invloed heeft op de haarkleur van een koe. Er zijn ook haplotypes die invloed uitoefenen op melkproductie, exterieur en diergezondheid. Haplotypes kunnen voorkomen in homozygote en in heterozygote vorm. Een voor haarkleur heterozygoot dier (ZR) is drager van de roodbontfactor, een homozygoot dier is zuiver zwart (ZZ) of rood (RR).

In het onderzoek van VanRaden werd van drie haplotypes geen homozygote vorm aangetroffen. Dit zou betekenen dat homozygote embryo's vroegtijdig waren afgestorven. De heterozygote dieren bleken minder vruchtbaar wanneer zij met een ander heterozygoot dier werden gepaard. VanRaden vond lagere drachtigheidspercentages en lagere non-returncijfers op zestig dagen na inseminatie. De exacte biologische oorzaak waarom het embryo van een homozygote variant vroegtijdig sterft, is niet gevonden. Wel zagen de onderzoekers welke dieren drager waren van de verschillende haplotypes 1, 2 en 3 (tabel 1). Verder kwamen er ook ha-

plotypes aan het licht in de rassen brown swiss en jersey. VanRaden concludeerde dat paringsprogramma's een simpele en goedkope oplossing zouden zijn om een combinatie van dragerdieren te vermijden.

Impact op drachtigheid

In Amerika vermelden diverse fokkerijorganisaties de aanwezigheid van schadelijke haplotypes bij hun stieren. 'Die staan op onze website, net als blad of cvm. En we houden er ook rekening mee in onze paringsprogramma's', vertelt Gerbrand van Burgsteden, foktechnicus bij Alta. Hij geeft aan dat stierjes die drager zijn van zo'n w in principe ook niet meer gecontracteerd worden. 'Als je dragers kunt uitsluiten, heeft dat altijd de voorkeur, je weet niet wat de toekomst brengt. Het verschil tussen twee volle broers waarbij de een drager is en de ander niet, moet toch wel minstens honderd punten TPI zijn, willen we over dit principe heenstappen.'



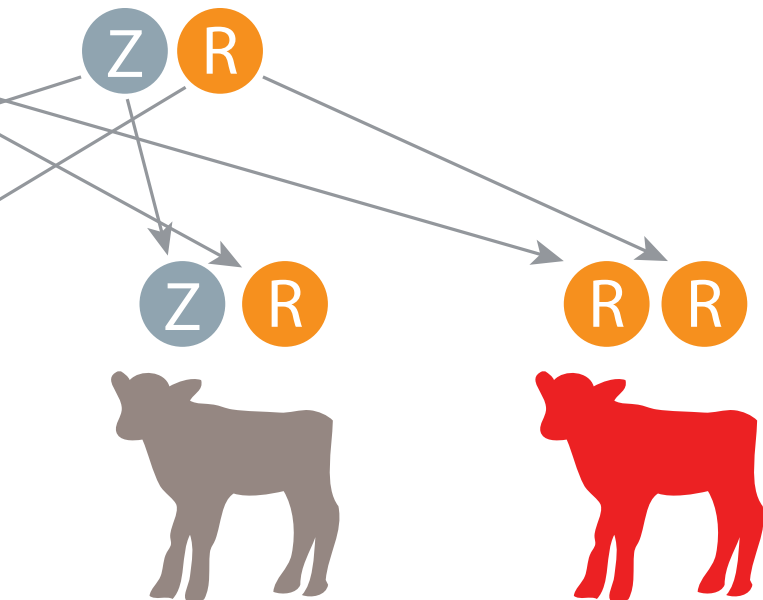
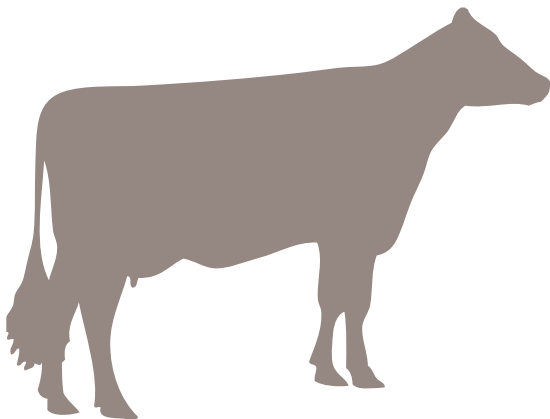
aandacht, maar niet op alarmerend niveau

nelle genetica

Tegelijkertijd relativeert Van Burgsteden de impact die haplotypes hebben in de veeverbetering. 'We moeten het item niet groter maken dan het is. In de bevruchtingscijfers van stieren en de fokwaarden voor dochtervruchtbaarheid zijn de effecten eigenlijk niet terug te vinden. Neem bijvoorbeeld OMan, dat is een drager met goede cijfers voor dochtervruchtbaarheid. Op populatieniveau zul je strikt genomen effecten kunnen terugvinden via de fokwaarden, maar op bedrijfsniveau merk je er niets van.'

Alfred de Vries, fokkerijmanager bij CRV, is dat met hem eens. Te meer omdat de haplotypes 1 en 2 in Nederland en Vlaanderen veel minder (grofweg in één procent van de populatie) voorkomen dan in de Verenigde Staten (grofweg 4,5 procent). Het meest voorkomende haplootype in Nederland en Vlaanderen is haplootype 3. Deze variant zit in 5,6 procent van de dieren en komt voort uit de bloedlijnen van OMan. De Vries: 'Het effect op de vruchtbaarheid op bedrijfsniveau is zeer gering. De

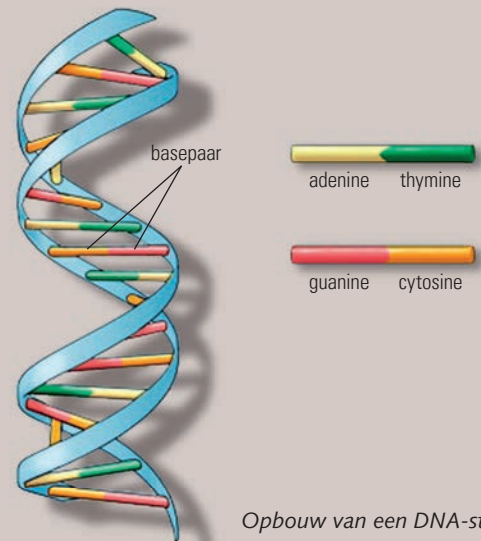
Vererving van de roodfactor is te vergelijken met die van haplotypes



Wat is een haplootype?

In het DNA van elke lichaamscel ligt erfelijk materiaal opgeslagen. Elk individu, mens of rund, heeft uniek DNA. De informatie in het DNA ligt opgeslagen in een lange keten van zogeheten baseparen. Een basepaar bestaat uit twee bouwstenen, twee nucleotiden. De erfelijkheidsleer maakt onderscheid in vier soorten nucleotiden: adenine (A), thymine (T), guanine (G) en cytosine (C). Drie miljard van deze baseparen vormen het geheel aan DNA van een individu, oftewel het genoom.

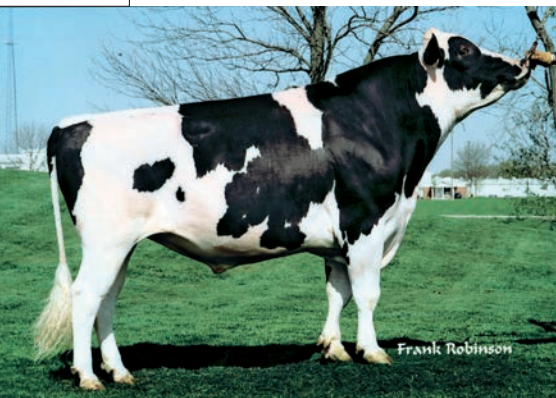
Een individu heeft ieder stuk DNA in tweevoud; één stuk afkomstig van de moeder en één afkomstig van de vader. Een haplootype is een stukje van het enkelvoudig DNA, dus afkomstig van één van de ouders. Haplotypes bepalen allerlei eigenschappen van een dier. De roodbontfactor is een haplootype dat verantwoordelijk is voor de haarkleur.



Opbouw van een DNA-streng

kans dat twee dragerdieren met haplootype 3 elkaar treffen is 0,31 procent oftewel één op 300. De vererving is enkelvoudig recessief. Dus als deze paring al voorkomt, dan zal in een kwart van de gevallen het haplootype verantwoordelijk kunnen zijn voor een opbreker. Op een bedrijf met honderd koeien komt dat neer op één extra terugkomer in tien jaar.'

De Vries hecht eraan om duidelijk te maken dat het vermijden van inteelt verstandiger is dan te focussen op enkele haplotypes. 'Door paringen van verwante dieren te vermijden, wordt de kans dat dragers van een defect gen elkaar tegenkomen kleiner. Met inteeltvermijding beperk je niet alleen problemen met al bekende effecten, maar ook met de nog onbekende.' Uiteindelijk zijn alle stieren drager van



OMan is drager van haplotype 3

diverse defecte genen, zo stelt De Vries. Er zijn veel genen betrokken bij embryonale ontwikkeling en er kan dus op veel plaatsen in het DNA iets mis zijn. 'Zolang je maar geen dieren met hetzelfde defect paart, is er niks aan de hand.'

Negatieve paringen uitsluiten

Naarmate dieren meer aan elkaar verwant zijn, is de kans op het samenkomen van defecte genen groter. De verleiding om dieren met gemeenschappelijke voorouders met elkaar te combineren, is echter groot. Want niet alleen groeit de kans op samenkomen van defecte genen, ook de kans op samenkomen van gewenste genen groeit. Het is de succesfactor achter de lijnenteelt. En een blik op de toplistjes van hoge genoomdieren is veelzeggend: de pedigrees zijn doorspekt met de stieren Planet, Goldwyn, Shottle of OMan. Foktechnisch zeer succesvol, maar door hun veelvuldige inzet neemt de verwantschap met toekomstige generaties toe. Onlangs werden nog twee haplotypes voor holsteinkoeien ontdekt (HH4 en HH5), onder meer in de lijn van Shottle (tabel 2).

Frans van der Kroon, adviseur voor paringsadviesorganisatie Peek & Van der Kroon, vindt het daarom tijd dat fokkerijorganisaties zich meer gaan richten op haplotypes. Hij voert een pleidooi om lijnen met identieke haplotypes niet met elkaar te kruisen. 'Het onderwerp wordt nu doodgezwegen, maar volgens ons is het wel degelijk een punt van zorg. Fokkerij is niet alleen bedoeld om de hoogste indexen met elkaar te combineren, maar ook om slechte eigenschappen weg

te selecteren. De grote winst van genomische selectie is dat we dat nu eenvoudig kunnen doen.'

Het is volgens Van der Kroon een koud kunstje om met een paringsprogramma via de computer negatieve paringen uit te sluiten. Interbull zou daarom de haplotypes moeten publiceren, net zoals dat gebeurt met cvm, blad of brachyspina. 'Wat mij betreft moeten de stamboeken hierin het voortouw nemen en is het ook hun taak om fokkerijorganisaties te adviseren. Veehouders hebben recht op alle informatie die van stieren bekend is, zeker als het gaat om erfelijke gebreken. Een gebrek als cvm is ook ooit met één stier begonnen.'

Haplotypes via Interbull

De wereldwijde holsteinfederatie WHFF is de overkoepelende organisatie van alle holsteinstamboeken. Vicevoorzitter Jos Buiting vertelt dat het onderwerp haplotypes onder de volle aandacht is, maar niet op een alarmerend niveau. Buiting deelt de visie van De Vries. 'Het is niet na te gaan of een opbreker het gevolg is van een specifiek haplotype. Bij elk dier zitten kleine foutjes in het DNA. Maar dat hoeft op populatieniveau geen grote invloed te hebben. Daarnaast zul je een afweging moeten maken van de kosten voordat je besluit stieren rigoureuus uit te sluiten in de fokkerij. Voor een goede fokstier zal de genetische vooruitgang al snel opwegen tegen die enkele extra opbreker.'

Toch is Interbull bezig om een database aan te leggen waar ieder stamboek de haplotypes kan opvragen, zo weet Buiting. Veehouders kunnen dan nagaan welke stieren drager zijn van een haplotype. Buiting: 'Uiteindelijk is het aan de ki's om met de informatie aan de slag te gaan in paringsprogramma's, de stamboeken zijn alleen faciliterend.'

Alta en CRV zetten de haplotypes beide niet op de stierenkaart in Nederland/Vlaanderen. Van Burgsteden: 'In Nederland is het minder bekend, het onderwerp speelt niet echt.' De Vries vult hem aan: 'We willen de focus houden op het vermijden van inteelt, zodat we het effect van veel meer schadelijke genen be-

haplotype	haplotypedragende fokstier
HH1	Walkway Chief Mark
	Frankenhof Accoord
	Apina Fortune by
	DT Improver
	Ja-Bob Jordan
HH2	Greenlea Artie
	Dudoc Mr Burns rf
	Comestar Outside
	Comestar Leader
	Giessen Struik 245
HH3	O-Bee Manfred Justice
	Boss Iron
	Bossida Alta Ross
	De Su Oman Goli
	Macomber O Man Bogart
HH4	Flevo Genetics Snowman
	De Biesheuvel Sunrise
	Pirolo Goldwyn Wyman
	Beekmanshoeve Bertil
	Besne Buck
	Jango
	Jardin
	Jocko Besn
HH5	Roumare
	Stol Joc
	Picston Shottle
	MS Atlees SHT Aftershock

Tabel 2 – Selectie van haplotypedragende stieren met dochters in de Verenigde Staten (bron: Holstein USA)

perken. Dat is effectiever dan rekening houden met enkele haplotypes. Ons huidige paringsprogramma houdt overigens al rekening met inteelt.'

Er zijn nog geen Nederlandse ki-organisaties die hebben aangeklopt bij het GES (Stichting Genetische Evaluatie Stieren) met het verzoek over te gaan tot publicatie van de haplotypes. GES-coördinator Roel Veerkamp is zelf niet overtuigd van het nut en de noodzaak van publicatie. 'De haplotypes komen in de Nederlands/Vlaamse populatie relatief weinig voor. Hoe groot is dan nog de kans dat je twee dieren met een identiek haplotype met elkaar paart? En als het haplotype vooral voorkomt in een specifieke vaderlijn, dan neemt de kans op een combinatie van twee dragers alleen maar verder af. Het effect op de vruchtbaarheid zit bovendien al verwerkt in de bevruchttingscijfers van stieren en in de fokwaarden voor dochtervruchtbaarheid.'

Veerkamp is niet tegen het uitsluiten van risicovolle paringen, maar geeft tegelijkertijd aan dat er mogelijk vele haplotypes bestaan die we nog niet kennen. 'Op de lange termijn heb je als veeverbetering meer aan het voorkomen van inteelt, dan krijgen schadelijke haplotypes geen kans.'

Tabel 1 – Haplotypes en hun impact op vruchtbaarheid bij een drager x drager paring (bron: VanRaden, 2011) (*bron: CRV)

haplotype	frequentie in populatie VS (%)	frequentie in populatie NL* (%)	verst bekende voorouder	impact op drachtigheidspercentage (%)	impact op non return op 60 dagen (%)
HH1	4,50	1,50	Pawnee Farm Arlinda Chief	-3,10	-1,10
HH2	4,60	0,70	Willowholme Mark Anthony	-3,00	-1,70
HH3	4,70	5,60	Arlinda Rotate	-3,20	-3,10