

Gezond gebruik genetica

Kor Oldenbroek

Centrum voor Genetische Bronnen

Stichting Zeldzame Huisdierrassen

Workshop Maarsbergen 19 november 2014



WAGENINGEN UR
For quality of life



Centrum voor Genetische Bronnen,
Nederland (CGN)

CV Kor Oldenbroek

- IVO in Zeist/ASG Lelystad

Populatie genetica

Rassenvergelijking/kruising

- CGN

Lesmateriaal

In stand houden rassen

SZH (9 NL hondenrassen)



Genenbank



- Verzamelen
- Bewaren
- Karakteriseren
- Documenteren
- Opnieuw gebruiken



Genenbank collecties voor 9 diersoorten

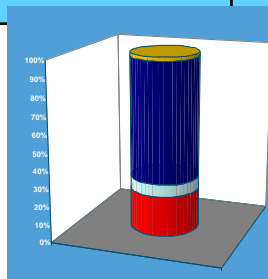


Protocollen per diersoort voor winning en cryoconservering

Dier-soort	Aantal rassen	Aantal donoren per ras	Aantal rietjes
Rund	18	1 - 4.716	214.419
Schaap	7	13 - 69	22.548
Geit	2	5 - 24	3.965
Paard	6	1 - 26	1.983
Varken	16	1 - 47	16.298
Kip	31	1 - 20	18.805
Eend	3	4 - 11	700
Hond	2	3 - 7	158



Voortrekkert internationalaal (FAO/ERFP guidelines, courses, ERFP werkgroep, publicaties)



Werkvelden en activiteiten SZH



Strategiedagen, themadagen,
fokkerijworkshops, stageonderzoeken



Lessenseries basisonderwijs,
kinderclubs, Bruikleenproject voor kinderboerderijen



ZeldzaamLEKKER, Natuurbeheer



Paraplubestand, Fondwerving



Lesmateriaal

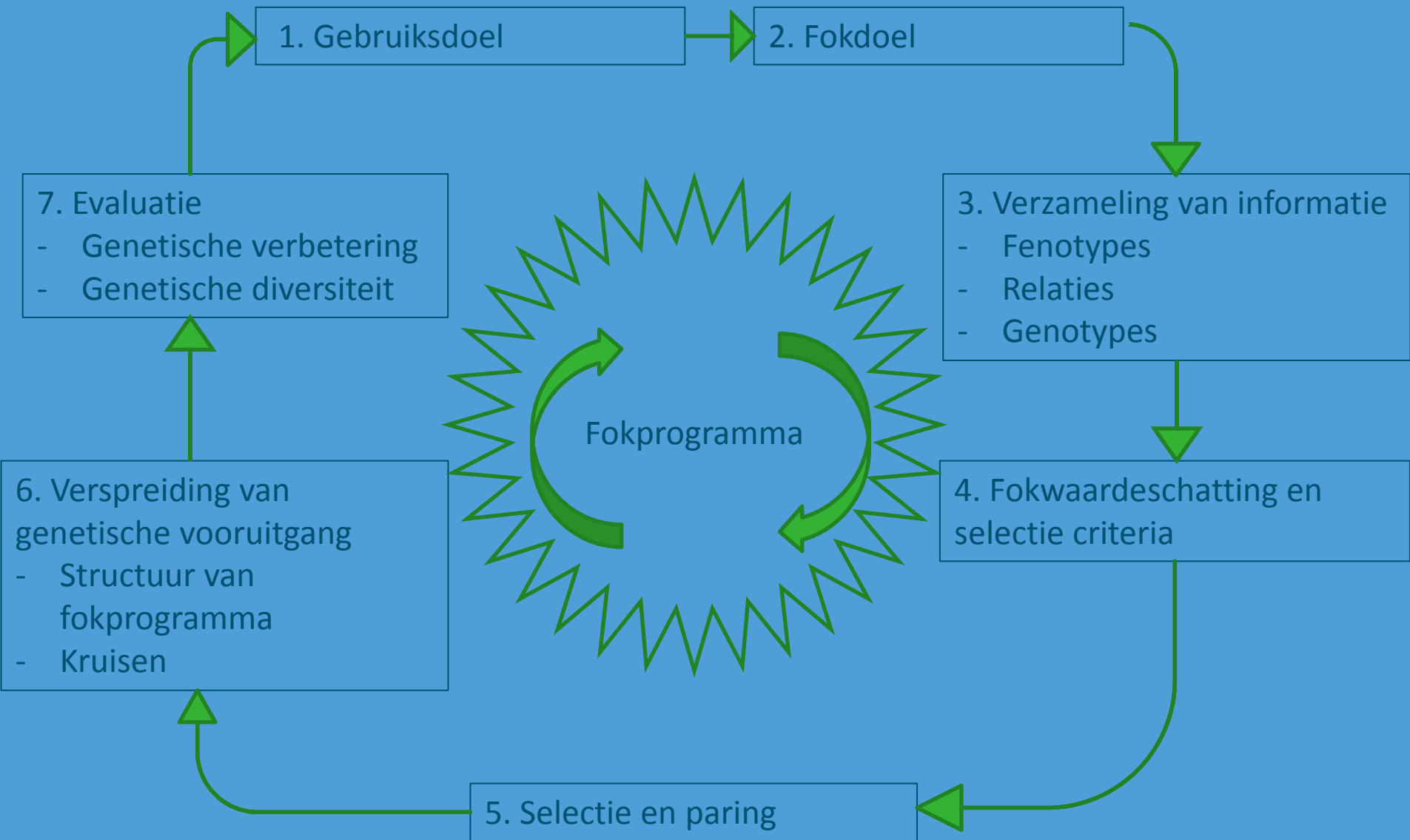
- Electronisch leerboek fokkerij (Ontwikkelcentrum)
- Variatie in Vee (B&M) met lessenserie (De Praktijk)
- Het fokken van rashonden (Raad van Beheer Kynologie)
- Leerboek Fokkerij en Genetica (Groen Kennisnet NL en UK)
- Dossier fokkerij Levende Have
- Website SZH



Inhoud van de workshop

- Domesticatie
- Fokprogramma
- Wat speelt er in de hondenfokkerij?
- Genomic selection bij melkvee
- Fokkerij en duurzaamheid



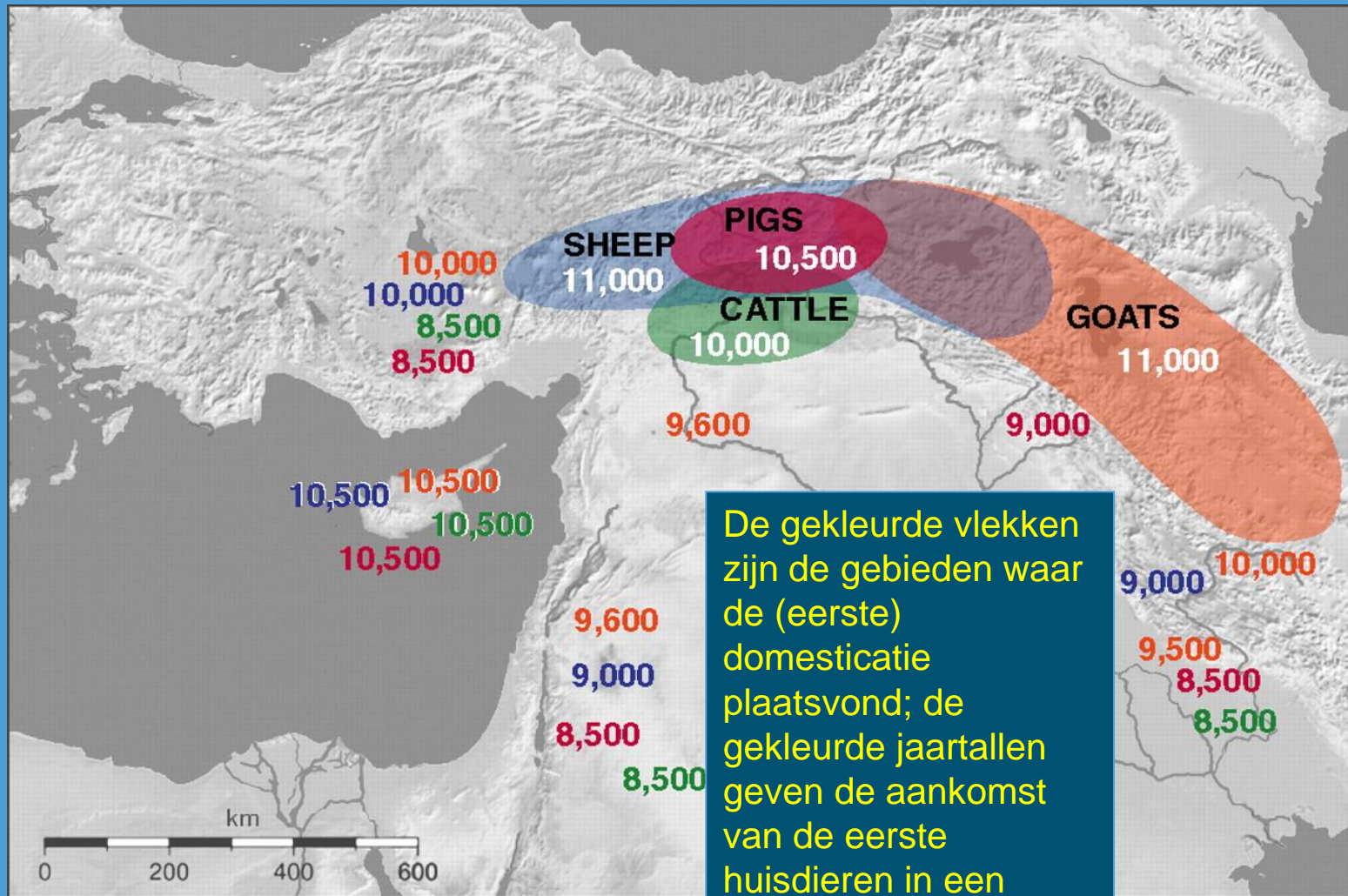


Begin van de fokkerij: domesticatie

- vanaf 30.000-25.000 jaar v.Chr.: nauwe verbindingen tussen mens en wolf, begin domesticatie hond
- honden, Zuid-Oost Azië (?), vanaf 11.000 jaar v.Chr.
- domesticatie van de vier klassieke landbouwhuisdieren (geit, schaap, rund en varken) vanaf 8.000 jaar v.Chr.



Het ontstaan en de verspreiding van gedomesticeerde geit, schaap, rund en varken, *Melinda Zeder 2008; de genoemde jaren zijn ongeveer jaren geleden*



De gekleurde vlekken zijn de gebieden waar de (eerste) domesticatie plaatsvond; de gekleurde jaartallen geven de aankomst van de eerste huisdieren in een gebied weer

Zeder M. A. PNAS 2008;105:11597-11604

<http://www.springerlink.com/content/10r28867142nj764>

Wat is een (gedomesticeerd) huisdier?

- *Domesticatie*: het maken van een nieuw dier, een huisdier, uit een wild dier
- *Gevolgen voor het huisdier*: het hele leven van een huisdier wordt bepaald door de mens: de mens bepaalt het begin en eind van leven
- Het uiterlijk en de fysiologie worden geheel aangepast aan de wensen van de mens
- Het leven van de mens verandert door het houden van huisdieren



Wat Darwin ontdekte

- Darwin ontdekte dat de ene plant beter groeit in het ene klimaat of op een speciale bodem dan de ander door verschillen in erfelijke aanleg.
- De plant die het beste is aangepast leeft bijvoorbeeld langer of geeft meer zaden voor nieuwe planten (natuurlijke selectie).
- Darwin ontdekte dat de kwekers van kool ook gebruik maakten van erfelijke variatie. Ze wonnen zaad van de koolplanten met de meeste bladeren. (kunstmatige selectie). Houders van postduiven fokten met de snelste vliegers en zo gingen postduiven steeds sneller.



Natuurlijke selectie

- Aanpassing rassen lokale omstandigheden > fitness
- North ronaldsaysheep
- Icelandic sheep
- Black-sided trönder
- Tibetaanse Mastiff hond



Situatie tot 1750 bij boerderijdieren



Landrassen

Geografische isolatie

Natuurlijks selectie

Adaptatie



Veelkleurig / veelvormig

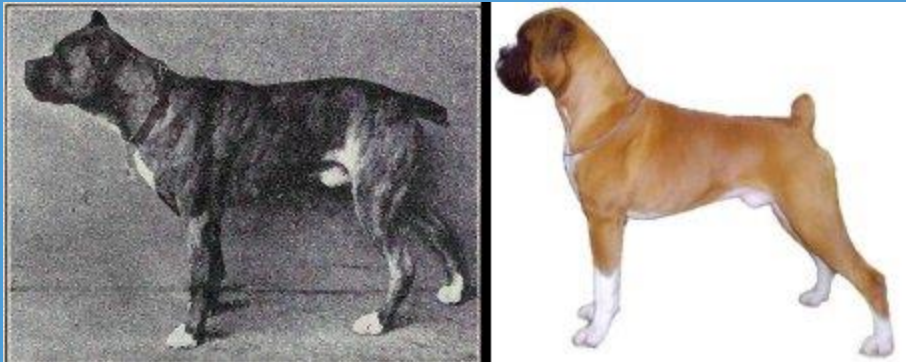
Robert Bakewell >
gestandaardiseerde rassen:
Longhorn, Shire, Leicester



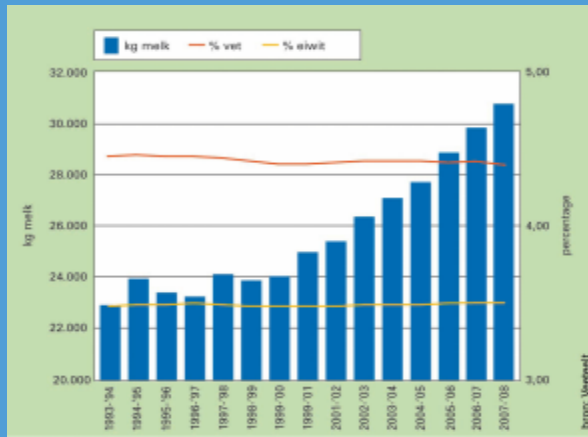
Aangepaste landrassen > gestandaardiseerde rassen



- Ras: "een populatie van verwante dieren, hebben uiterlijke kenmerken gemeenschappelijk en geven ze door"
- Stamboeken (I&R)
- Rasstandaard
- Registratie kenmerken



Wat is fokken, wat is fokkerij?



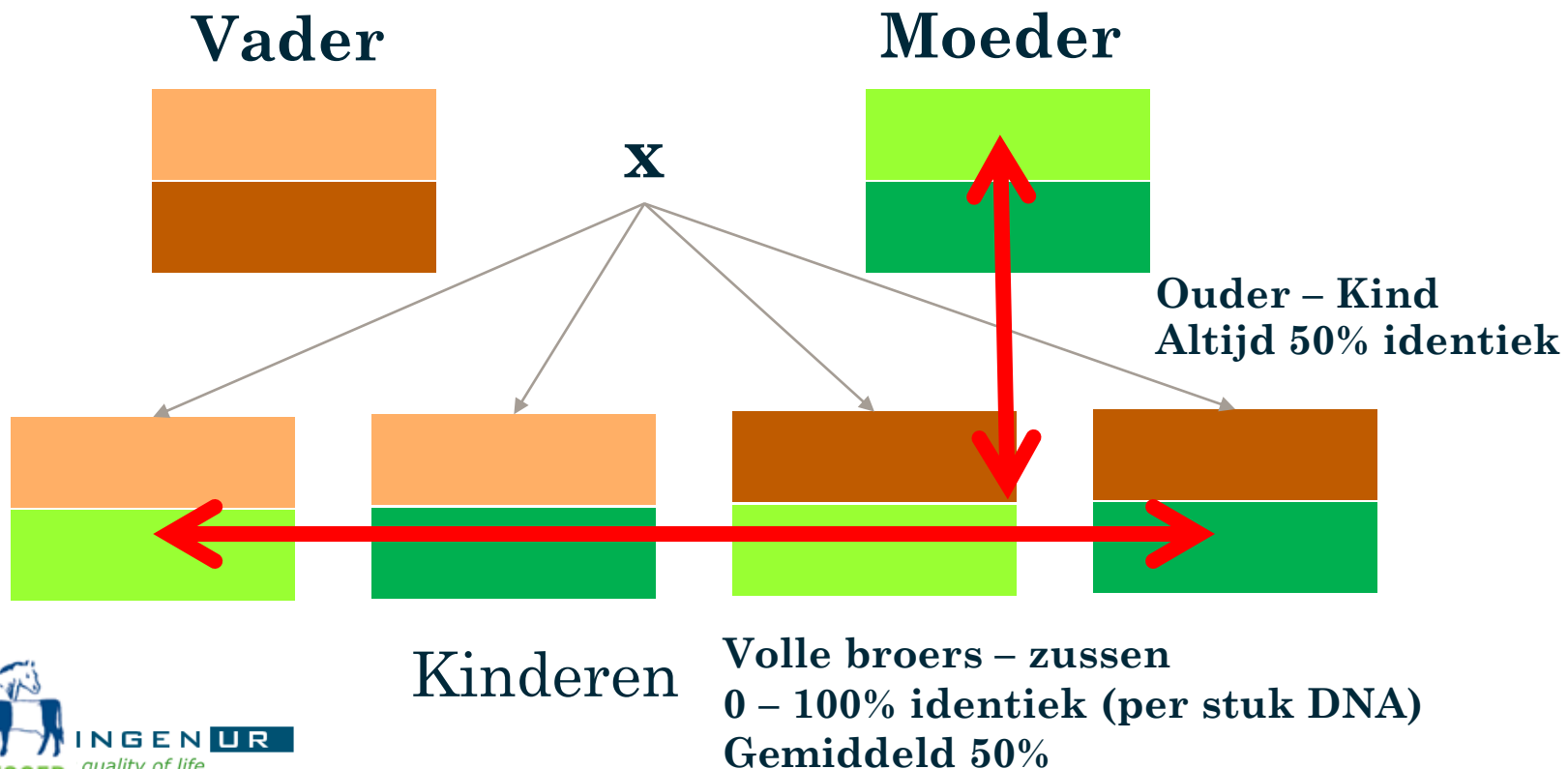
- Het systematisch verbeteren van de erfelijke aanleg van dieren door systematisch de beste dieren te gebruiken als ouderdieren voor de volgende generatie

Fokkerij = selectie + vermeerdering (voortplanting)

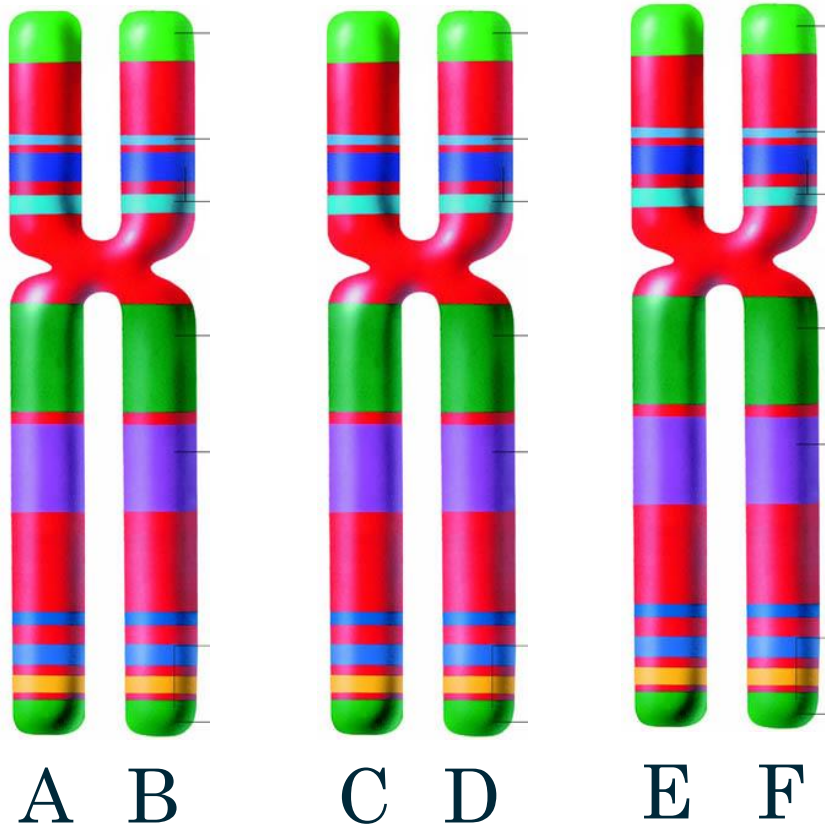
Erfelijkheid

■ Basisregel

- DNA in twee kopieën aanwezig
- DNA: 50% van moeder, 50% van vader



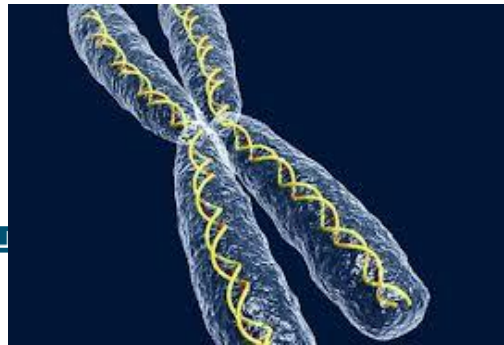
Veel verschillende combinaties



Stel dat van een chromosomenpaar één van de twee kanten in een geslachtscel terecht komt. (let op in werkelijkheid zijn de combinaties nog veel talrijker door recombinitie, wordt later behandeld)

Zie hieronder het aantal verschillende mogelijkheden van dit voorbeeld:

ACE	ACF	ADE	ACF
BCE	BCF	BDE	BDF

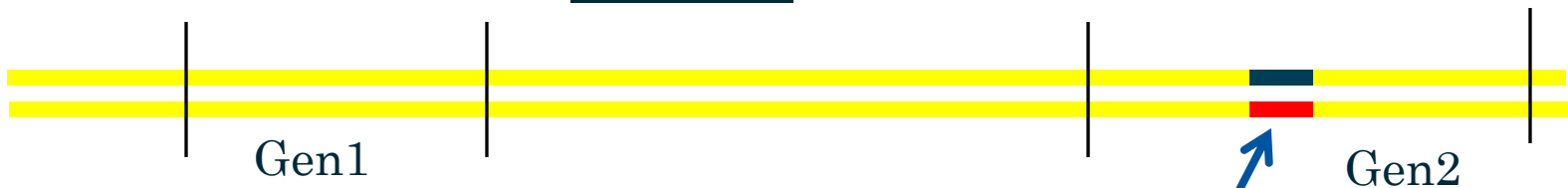


Genen

- Stukken DNA vormen een gen
 - Wordt omgezet in een functioneel eiwit



- Meeste baseparen op zelfde plek in DNA zijn identiek in verschillende dieren en chromosomen
- Soms komt een basepaar in twee varianten voor, dus twee verschillende allelen



Locus
(ook wel plaats op het DNA)

Merkers (recombinatie/crossing-over)

- Locus waarvan de allelen in het laboratorium kunnen worden bepaald
- Kan gebruikt worden als test voor monogeen kenmerk
- Soms in een gen, soms 100% nauwkeurig voor een kenmerk
- Meestal verder weg, dan (sterke) aanwijzing voor kenmerk



- Na recombinatie is verband verbroken



Dominant / Recessief

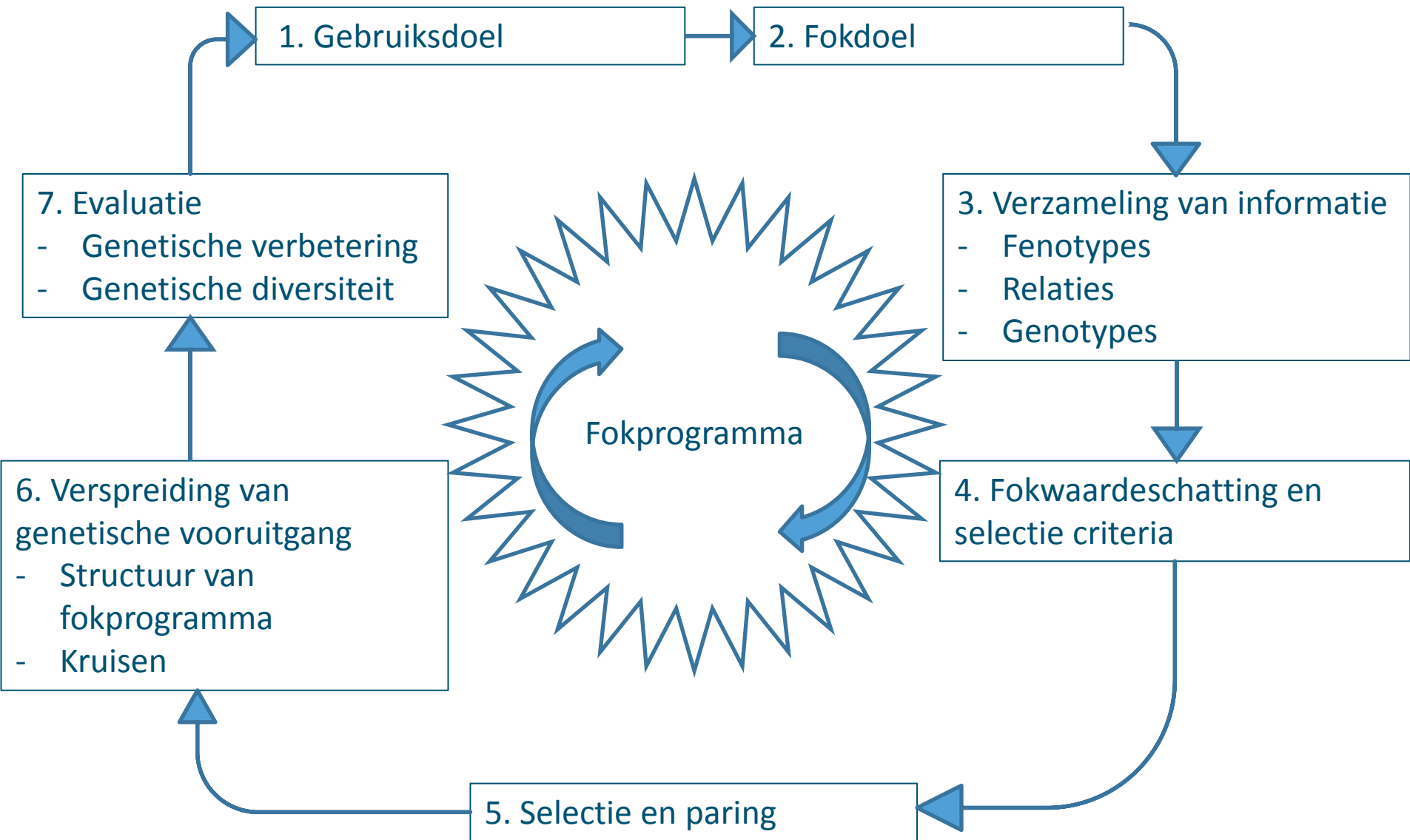
- Dominant allel
 - Heterozygoot heeft zelfde kenmerk als homozygoot
- Recessief allel
 - Homozygoot verschilt van heterozygoot
- Voorbeeld: erfelijke gebreken (vaak enkelvoudig)
 - ZZ: gezond Vrij
 - Zz: gezond Drager
 - zz: ziek Lijder



Samengevat

- De erfelijke aanleg is vastgelegd op chromosomen in de celkern(DNA)
- De chromosomen komen in paren voor: 1 is afkomstig van vader en 1 van moeder
- Stukken DNA vormen genen welke staan voor eiwitten met een specifieke functie
- Genen zijn allen in duplo aanwezig: één van elke ouder
- Bij de vorming van eicellen en zaadcellen splitsen de paren van de chromosomen
- **Elke zaadcel / eicel bevat een unieke combinatie van chromosomen van de ouder**





Twee gezondheidsproblemen in de hondenfokkerij

■ 1: Sterke selectie op uiterlijke kenmerken

■ Te weinig dieren zijn goed genoeg > inteelt



■ Uiterlijke kenmerken hebben fysiologische functies:

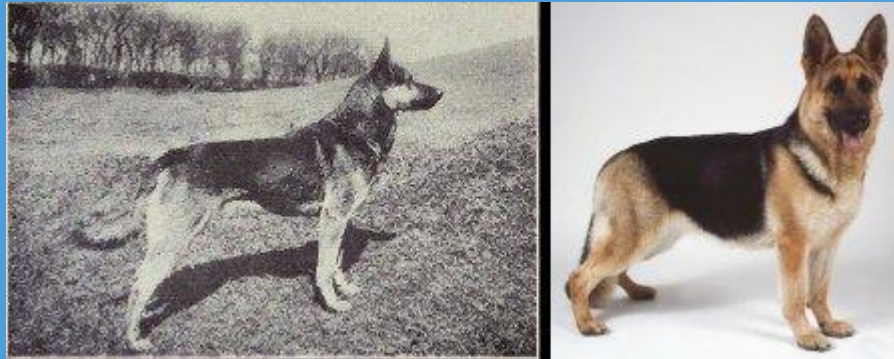
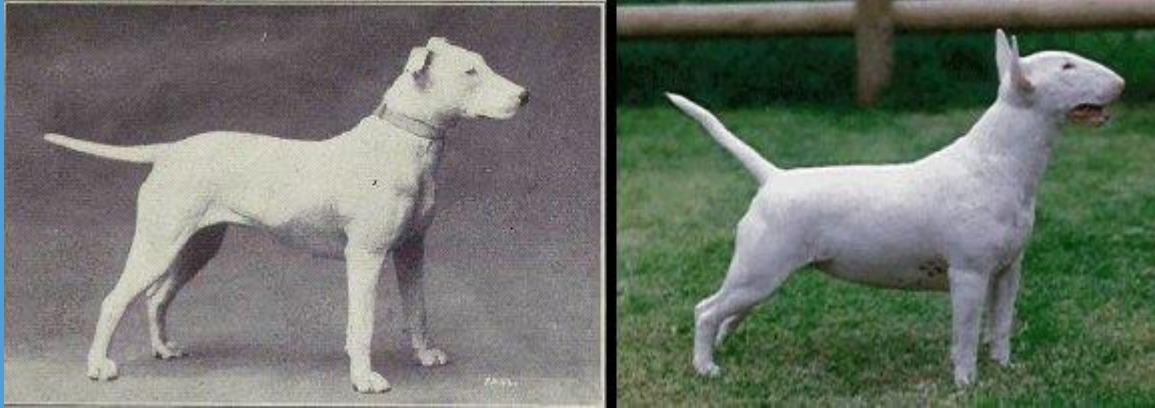
- Pigment > neurologische functies (oog en oor)
- Vorm van de neus > zuivering lucht naar longen
- Vorm van het beenwerk > draagvermogen
- Vorm bekken <> vorm pup > geboortegemak

■ **Probleem: gezondheid en welzijn aangetast, vroege dood**



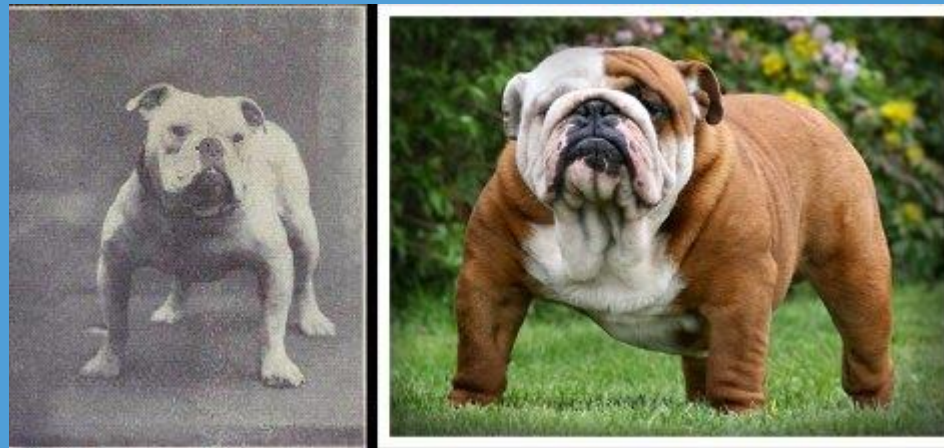
Veranderingen in uiterlijk 1915-2014

Bull Terrier en Duitse Herder



Veranderingen in uiterlijk 1915-2015

Teckel en Engelse Bulldog



UK: dierenartskosten per hond per jaar

- Bron: verzekeringsmaatschappijen
- Kosten: bedrag dat maatschappij betaalt aan dierenarts
- Deense Dog €2155 gemiddelde leeftijd 10 jaar
- Bulldog €1512 gemiddelde leeftijd 8 jaar
- Labrador Retriever €641 gemiddelde leeftijd 13 jaar



Uitkomsten onderzoek FvD, Utrecht 2014

- 10 gezelschapsdierenklinieken; vergeleken met kruisingen (“maximaal gezond”)
- Chihuahua: knieproblemen op 1000 consulten + 61
- Franse Bulldog: voorste luchtwegen + 115
- Labrador Retrievers: beenproblemen + 78
- Bij Chihuahua en Franse Bulldog vooral jonge honden!



Gebruik scores heupdysplasie in fokkerij

- UK: vanaf 1960 60.000 Labrador Retrievers onderzocht
- Fokadvies: honden met een lagere score dan gemiddeld
- Gegevens zijn openbaar
- Van 2000 – 2006 was dat voor 90% inderdaad gelukt
- Gemiddelde vijfjarige score in 1996 16,5; in 2009 12,2!

- Kan nog veel beter (recent onderzoek):
- Fokwaarde schatten (familie info, correctie leeftijd, milieu)
- Merker selectie (5 genen met een groot effect)
- Uitwisseling gegevens met andere landen
- Genomische selectie (met 170.000 DNA merkers)



Doofheid Dalmatiërs (reuen > 50 pups)

	Meer dove pups	Minder dove pups
Aantal reuen	4	4
Eénzijdig doof (%)	19.8	8.2
Licht gevlekt (%)	19,2	10,4
Blauwe ogen (%)	5,5	2,9



Hollandse Smoushond



■ Populatie-omvang

- ± 100 pups/jaar $\rightarrow \sim 23$ nesten/jaar \rightarrow klein ras
- Alleen in Nld.

■ Ziektes etc.

- Weinig / geen
- Lang levende hond (tot 15 jaar)
- Relatief kleine nesten (~ 4.5 pups)

■ Inteelt 12 %

■ Conclusie:

- Blijvende aandacht voor inteelt en gezondheid is nodig
- Zorg voor voldoende fokreuen en teven



Wat is fokken met een fokprogramma?

- Vaststellen van een fokdoel (wat verbeteren?)
- Welke vaders en moeders zijn beschikbaar?
- **Systematische verzameling selectiekenmerken**
- Selecteren met het oog op fokdoel
- Paren en nakomelingen opfokken
- **Het resultaat kritisch volgen**



Conclusie werkwijze 22 topfokkers

- Fokdoel: 1) gezondheid 2) gedrag 3) uiterlijk
- Consequent toegepast bij aankoop en fokkerij
- Grote kennis sterke zwakke punten (voor)ouders
- Inteelt: maximaal 12,5 % (GO*AKL) of (HB*HZ) gevolgd door outcross!
- Draggers erfelijke aandoeningen volledig uitgeschakeld



Lef om consequent anders te gaan fokken

Eerlijke en transparante uitwisseling kennis cruciaal!



Twée problemen in de hondenfokkerij

- **2: Inteelt** (gedwongen; oorzaak in het verleden)
- Rassen zijn gevormd uit een (te) beperkt aantal ouderdieren
- Hoge inteelt en inteelttoename (èn inkruisen is “not done”)
- Populaire reuen (en teven) werden (worden) veel gebruikt
- **Probleem: Erfelijke aandoeningen geven ernstige afwijkingen**



Wat is verwantschap?

- Verwantschap = familie van elkaar
- % dat aangeeft in hoeverre twee dieren familie van elkaar zijn
- % dat aangeeft in hoeverre het DNA afkomstig is van dezelfde voorouders
- Verwantschap t.o.v. een ander dier
- Verwantschap t.o.v. ras

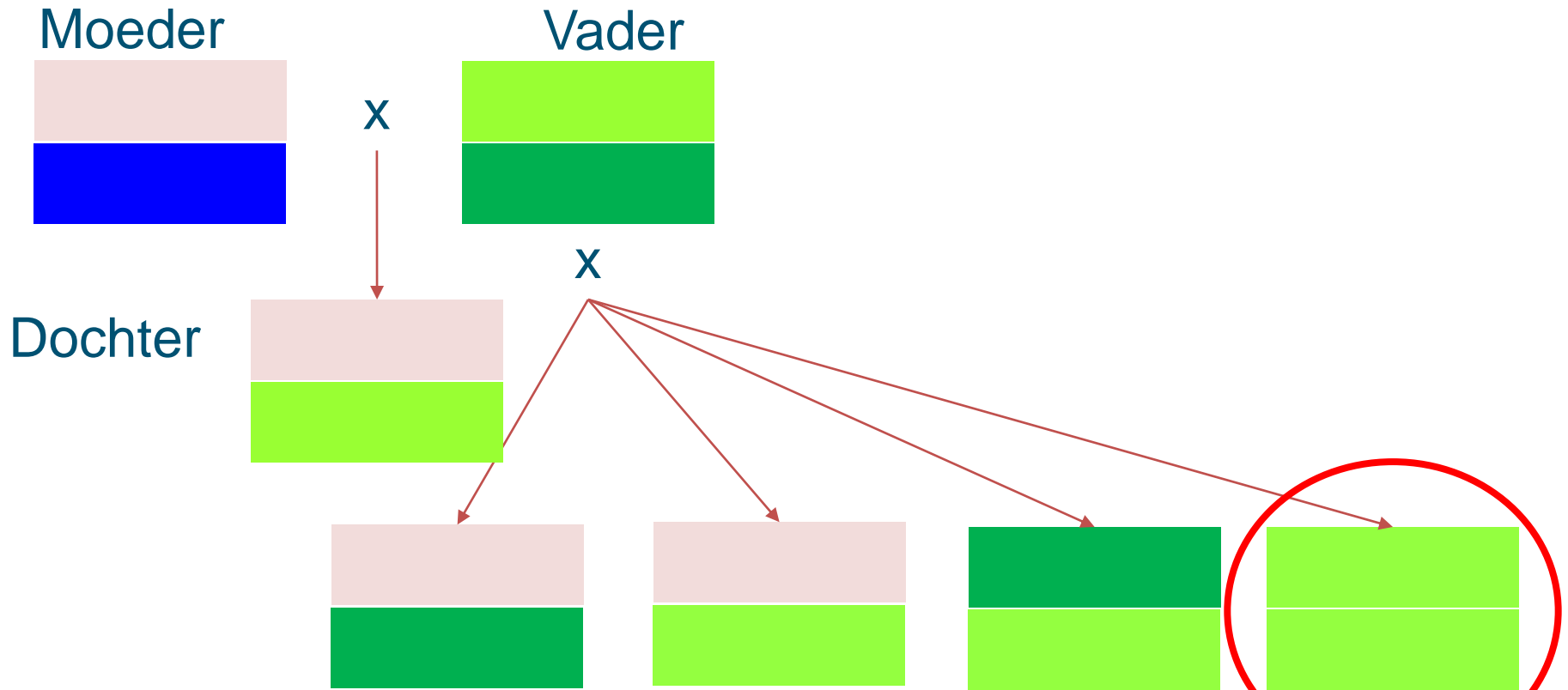


Lage verwantschap in het ras

- Verwantschap bepaalt inteelt in volgende generatie
- Verwantschap bepaalt de gedwongen inteelt
- Inteelt van een dier = de helft van de verwantschap van de ouders



Stoomcursus Inteelt



- Paren van 2 verwante dieren: nakomelingen zijn ingeteeld
- Soms beide kopieën van zelfde voorouder afkomstig

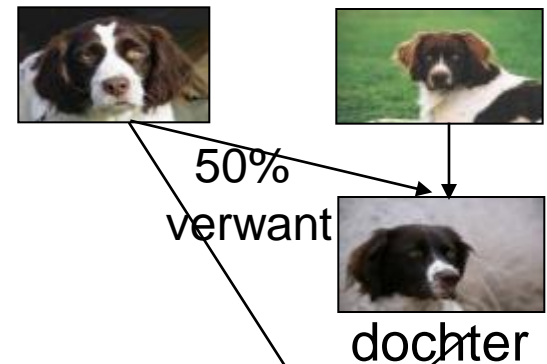


Inteelt en verwantschap

- Verwantschap tussen twee dieren

- % DNA dat overeenkomt tussen dieren t.g.v. afstamming

- Ouder – kind 50%
- Grootouder – kind 25%
- Volle broer – zus 50%
- Neef – Nicht 12,5%



- Inteelt van een dier

- % DNA dat homozygoot is t.g.v. afstamming

- Inteelt = 0.5 * verwantschap tussen de ouder

- Vader-dochter: Inteelt = 0.5 * 50% = 25%

- 25% van het DNA vertoont geen variatie meer.



25% inteelt

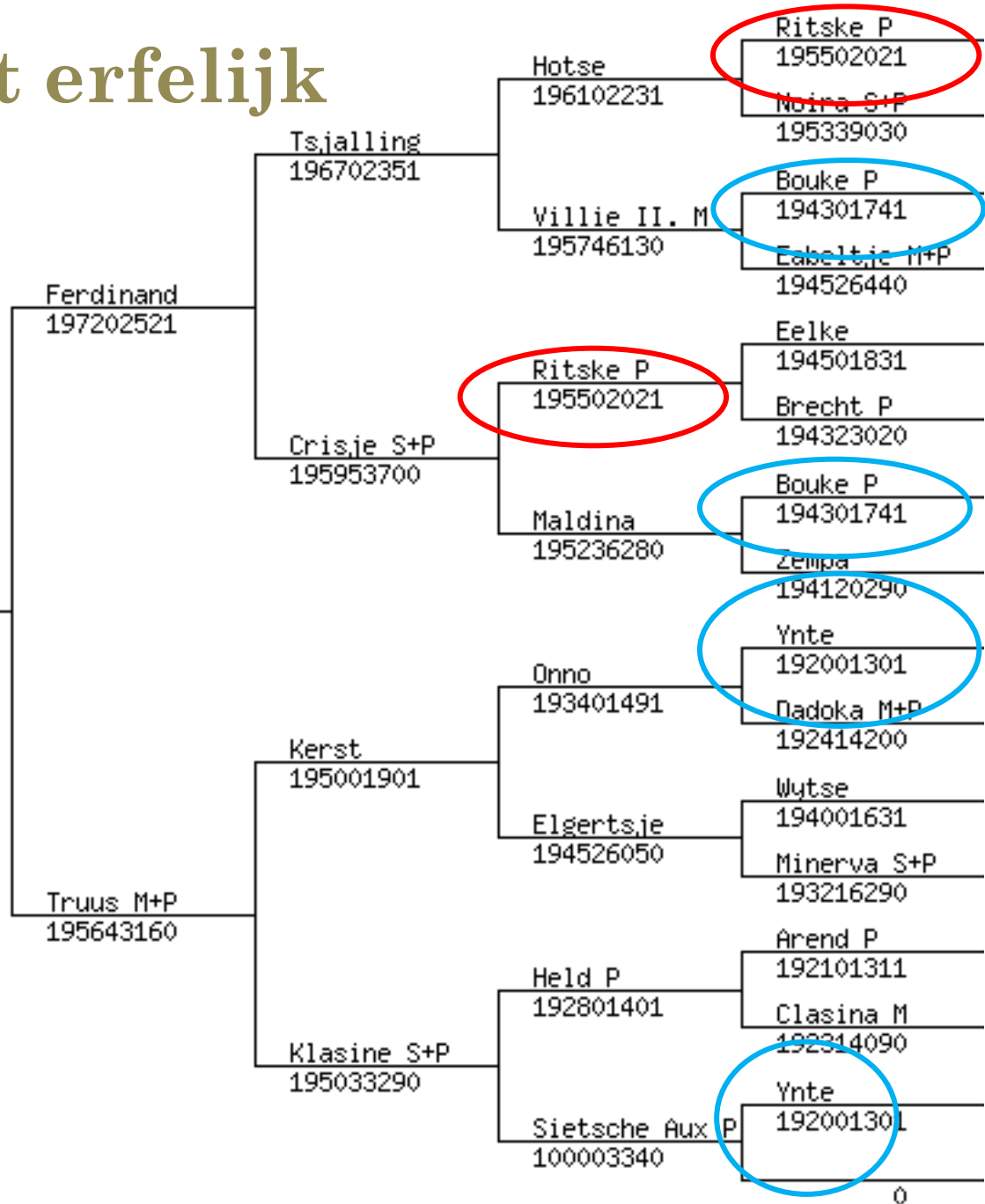
Inteelt is niet erfelijk



Naen
197602641

Naen is niet ingeteeld

(op basis van deze stamboom)



Waarom inteelt managen?

- Minder variatie → grotere kans op erfelijke gebreken
 - Komen in elk ras voor
 - Ieder mens draagt ± 3 letale erfelijke gebreken
 - Vaak onverwachts, als donderslag bij heldere hemel
 - Indien erfelijk gebrek op treedt, ben je al te laat



Gevolgen van inteelt

- Inteeltdepressie
 - Algemene achteruitgang van het ras
 - Kleiner
 - Minder vruchtbaar
 - Meer gezondheidsproblemen
 - Korter leven
 - Komt in vrijwel alle zoogdieren en vogels voor.



Inteeltdepressie in de wolf



Inbreeding Depression in a Captive Wolf (*Canis lupus*) Population

LINDA LAIKRE*

Conservation Biology 1991 5: 33-40

Effect van 25% inteelt

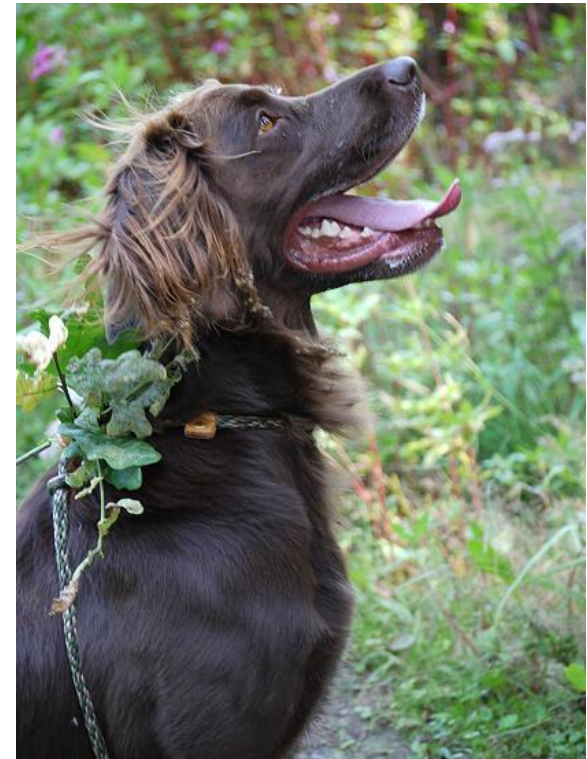
- Lichaamsgewicht 8 mnd -6 kg
- Levensduur -1 jaar
- Nestgrootte -1 pup
- #nakomelingen/teef -0.7 pup

Inteeltdepressie in de landbouw

Species	trait	Afname door 10% inteelt
koeien	Melkgift	3.2%
schapen	Vachtgewicht	5.5%
	Lichaamsgewicht	3.7%
varkens	Aantal biggen	3.1%
	Lichaamsgewicht	4.3%
muizen	Aantal jongen	7.2%
	Lichaamsgewicht	0.6%
mais	Planthoogte	2.1%
	Zaadopbrengst	5.6%

Omgaan met inteelt: fokker en eigenaar

- Ga na welke reuen voor teef beschikbaar zijn
- Vergelijk verwantschappen met reu
 - Lager is beter
 - Kijk liefst 5 generaties terug
- Dit werkt alleen op de korte termijn
 - alleen voor 1 nest
- Voor lange termijn en hele ras



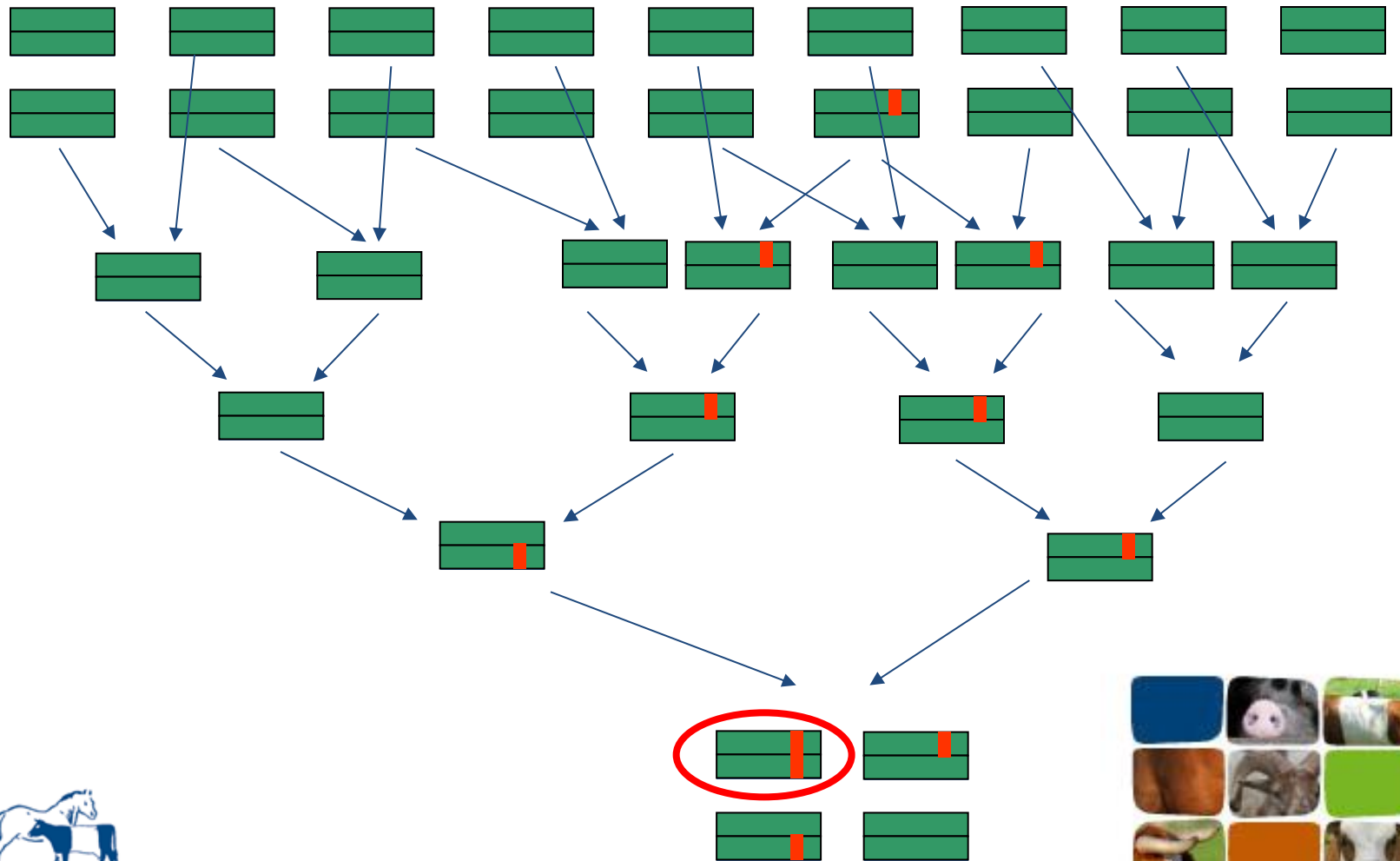
Kies dieren die gemiddeld een lage verwantschap hebben met de andere dieren in het ras

Terugdringen erfelijke aandoeningen

- Nauwkeurig registreren
- Probleem zijn de dragers!
- Testen en opsporen
- Sluit dragers niet te snel uit
- Nesten screenen



Erfelijk gebrek tot uiting

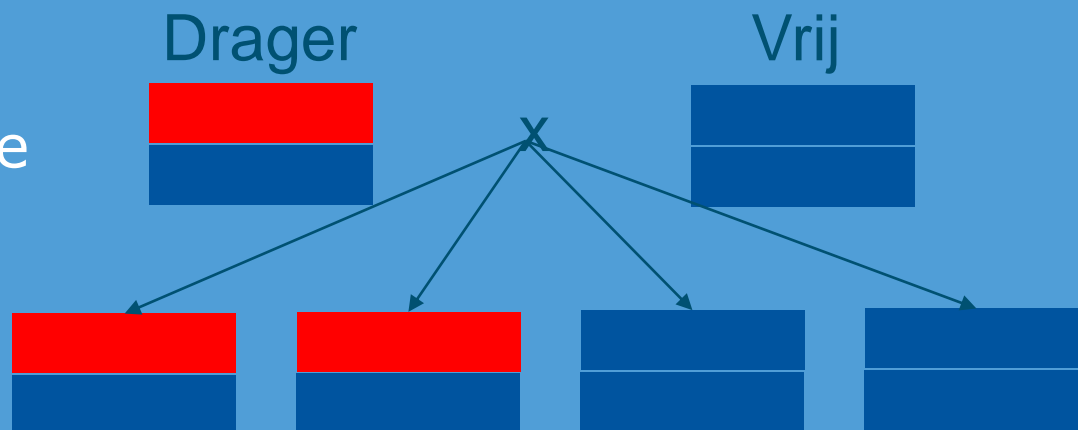


Fokken met dragers

Bij hoge allelfrequentie: sluit dragers niet uit, maar kies vrije pups uit hun nesten.

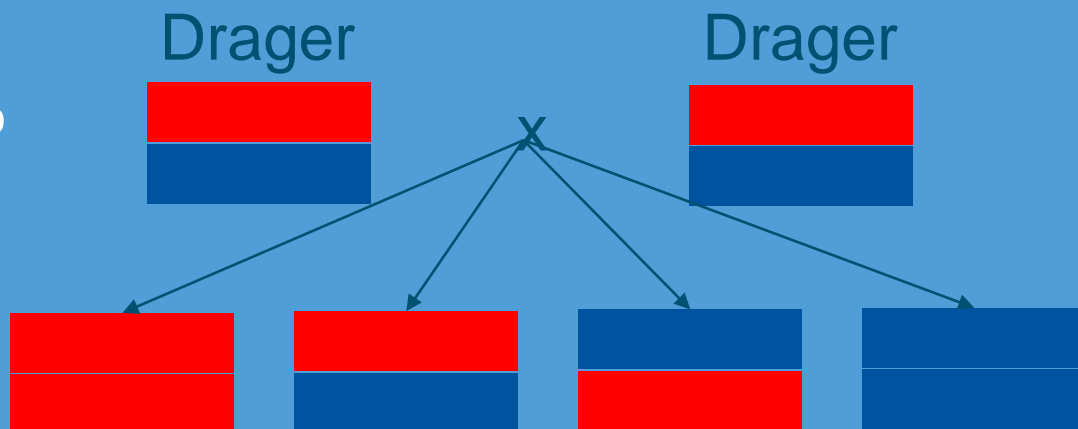
■ Drager x Vrij

- Geeft 50% vrije pups



■ Zelfs Drager x Drager

- Geeft nog 25% vrije pups
- Maar ook 25% lijders

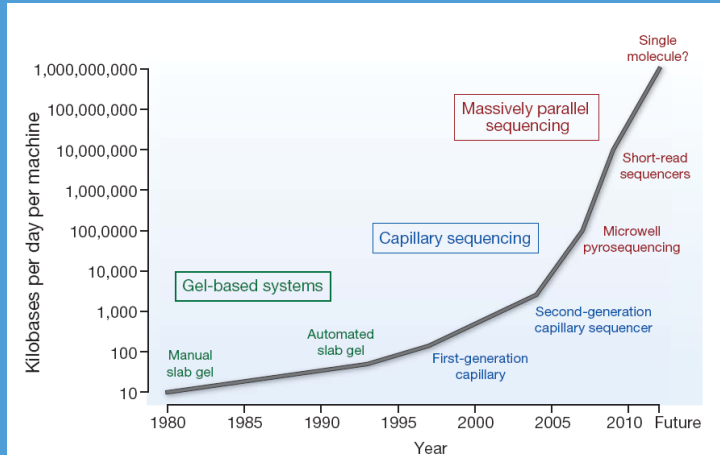


DNA –test combipakketten van Haeringen lab. €55

FCI rasgroep	Merkers	Rassen
1	23	Duitse Herder, Saarloos, Schapendoes
2	10	Boxer, Deense Dog, Bulldog
3	14	Terriers (Jack Russel, Schotse, Fox)
4	10	Teckels
5	11	Chow Chow, Husky, Keeshond
6	13	Beagle, Dalmatiër, Rhodesian Ridge back
7	11	Ierse Setter, Stabij, Drentsche Patrijs
8	18	Spaniels, Retrievers, Wetterhoun
9	15	C King Charles S, Chihuahua, Markiesje
10	7	Afghaanse Windhond, Greyhound, Ierse W

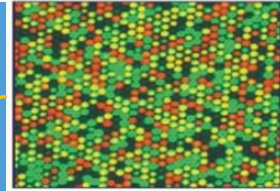


De genomics revolutie



Snelle ontwikkeling in genomics technologie

- SNP-chips: bepalen van verschillen op DNA level
 - 1k to 800 k: <€200/individu
- Genoom sequentie: binnenkort <€1000/individu



WAGENINGENUR
For quality of life

Gedetailleerde informatie op DNA
niveau beschikbaar

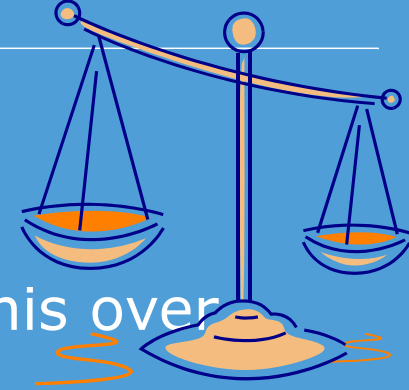
Van genoom tot eigenschap: 1

- Genomics technologie: We kunnen veel (alle) verschillen op het genoom vaststellen
- Belangrijke vraag: welke verschillen in DNA hebben een effect op eigenschap van individu
- Van de meeste verschillen is de relevantie niet meteen duidelijk, omdat ze niet leiden tot een ander eiwit

Kennis over genoom is niet automatisch een voorspeller van eigenschappen van plant of dier



Van genoom tot eigenschap: 2

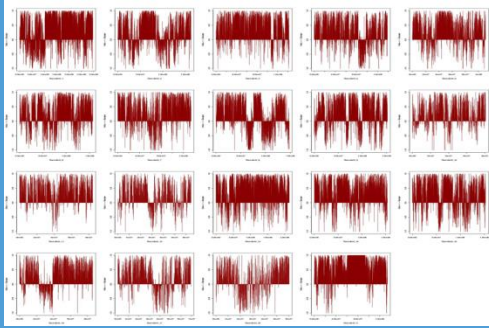


- Combineren van kennis over genoom met kennis over prestaties (fenotypes) van planten of dieren
- Combinatie geeft:
 - Inzicht in verschillen die belangrijk zijn
 - Mogelijkheid tot versnellen veredeling
- Genoom informatie:
 - Vervangt afstammingsinformatie
 - Veel eerder beschikbaar

Revolutie in veredeling van planten en dieren door combinatie van high-density genotyping EN high-throughput phenotyping



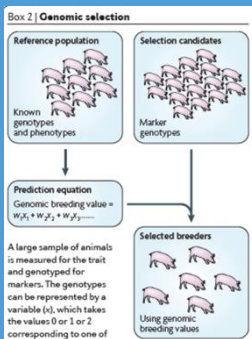
Genomics en veredeling



Kennis over ras: oorsprong en effecten van selectie over generaties heen



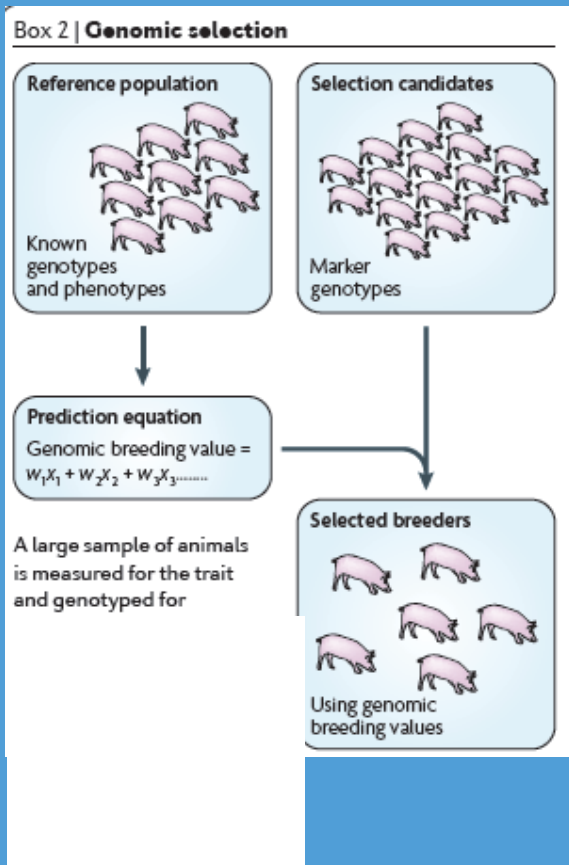
Opsporen van genen die bijdragen aan de genetische variatie binnen een ras (→ merker gestuurde selectie)



Genomic selection: moleculaire informatie vervangt afstammingsinformatie



Genomic selection in notendop



Referentie populatie:
Individueen met phenotypes en SNP genotypes voor bepalen voorspellingsformule (sleutel)

Selectie obv fokwaarden gebaseerd op SNP genotypes

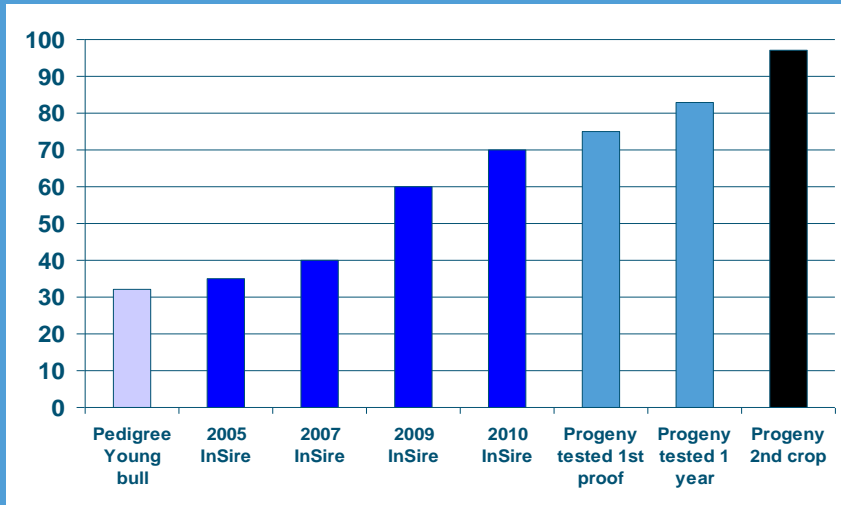
Voordelen:

- Selectie op jongere leeftijd
- Geen afstammingsregistratie nodig
- Beter gebruik van fenotypische informatie (moeilijke kenmerken)

Voordeel: verdubbeling vooruitgang

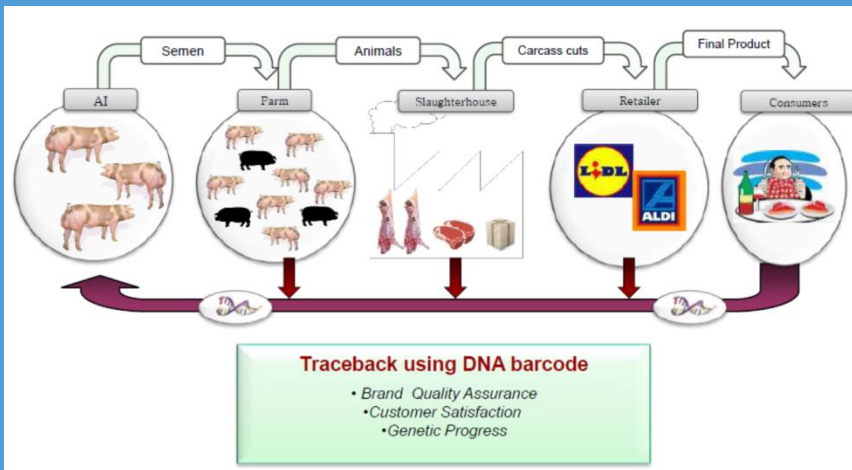


Toepassing van genomics



Toename van genetische vooruitgang door:

- Verhoging van nauwkeurigheid van fokwaardeschatting op jonge leeftijd
- Benutting van informatie uit de keten



Genomic selection: begin nieuw tijdperk

- Voorspelling genetische aanleg op basis van informatie aan 50.000 SNP genotypes
- In nabije toekomst aangevuld met sequentie informatie van invloedrijke dieren
- Kans uitspraken op basis van relaties vervangen door kennis over genotypes
- Revolutie in fokkerij door
 - Nauwkeurige selectie op jongere leeftijd
 - Effectievere selectie op lastig meetbare kenmerken mogelijk → kansen voor gezondheid



Gezond gebruik genetica



- Aandacht voor natuurlijke selectie en aanpassingsvermogen
- Werk systematisch en consequent en evalueer
- Voorkom inteelt zoveel als mogelijk is
- Benut DNA analyses en zorg voor goede databases