



Universiteit Utrecht

UU
~ Faculty of Veterinary Medicine

PETscan

Fokken zonder gokken

Jan Rothuizen

Faculteit Diergeneeskunde, UU



Universiteit Utrecht

EXPERTISECENTRUM GENETICA GEZELSCHAPSDIEREN

Prof. dr. Jan Rothuizen, coördinator
Faculteit Diergeneeskunde

Departement Geneeskunde van Gezelschapsdieren
Wageningen Universiteit & Research
Fokkerij en Genetica



Wat doet het Expertisecentrum

Methodologisch:

- Meten en analyseren van ziektedata in populaties gezelschapsdieren (rassen versus look-alikes vergeleken met kruisingen)
- Combineren van klinische, moleculaire en epidemiologische analyse voor oplossing van erfelijke ziekten
- Begeleiding en advies aan fokkerijorganisaties GD
- Internationaal netwerk voor state of the art oplossingen
- Faciliteren van kwaliteitsmanagement in de diergeneeskunde praktijk door:
 - Standaardisering van vastgelegde patiëntgegevens
 - Ontwikkelen van methoden voor van benchmarking door dierenartsen
 - Online diagnoseprotocol voor individuele patiënt: per patiënt op maat gesneden richtlijnen



Wat doet het Expertisecentrum

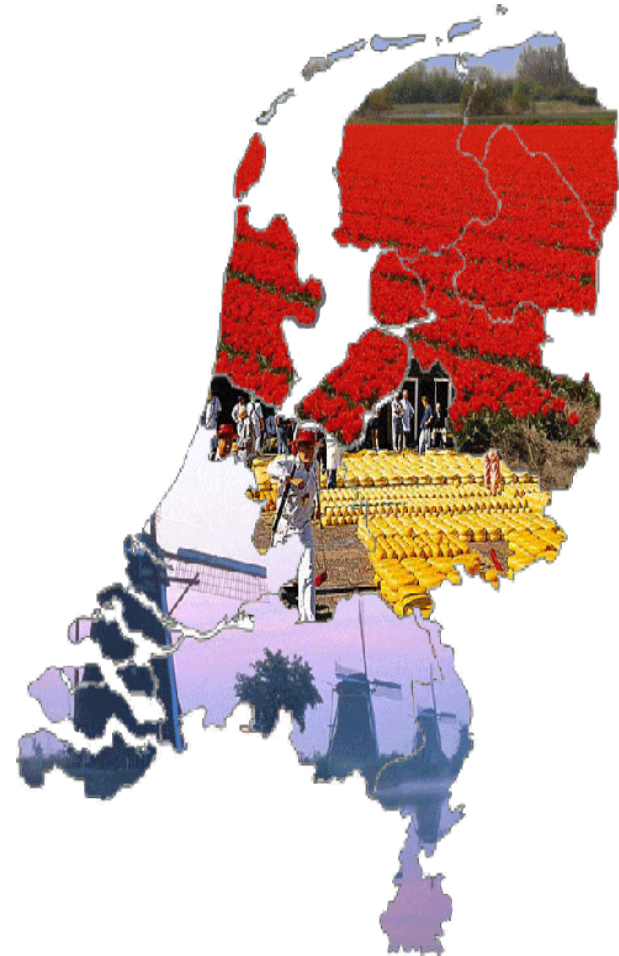
Dienstverlening:

- Adviseren
 - Fokkerijorganisaties (Raad van Beheer, rasverenigingen) voor gezond fokbeleid
 - Diergeneeskunde (kwaliteitsmanagementbegeleiding fokkerij, voorlichting publiek)
 - Verantwoordelijke overheid
- Opleiden
 - Dierenartsen/studenten en kynologie op gebied van genetica GD
 - Voorlichten
 - Publieksinformatie over ziekten bij rasdieren (via LICG)
 - Fokkerij en diergeneeskunde
 - DNA diagnostiek voor ziekte en genetische heterogeniteit
 - Klinische screening voor populatiegebonden ziekten
 - Waarschuwing voor nieuw opkomende ziekten



Honden en katten in NL

- 29 miljoen gezelschapsdieren
- 1,5 miljoen honden
 - 500.000 met stamboom?
 - 44% afkomstig van fokker
- 2,9 miljoen katten
 - 90.000 met stamboom?
 - 8% afkomstig van fokker





Universiteit Utrecht

Honden en katten in NL



- FCI: 356 rassen
- FIFé: 48 rassen





Universiteit Utrecht

Genetics: the power of selection



wolf



Irish wolfhound



English Bulldog



Chihuahua



Genetica van de hond

- Door selectie/inteelt op gewenste eigenschappen (uiterlijk, gedrag)
- Overdreven raskenmerken geven ziekte (bewust, zichtbaar)
- Erfelijke ziekten worden onbewust mee geselecteerd (onzichtbaar)
- Ziekten zijn erin of eruit gefokt: ieder ras heeft eigen rasgebonden ziekten
- **Gevolg: ieder ras heeft een klein aantal hoogfrequente ziekten**
- 1-50% van de populatie; 1000-10.000 x mens
- Rashonden zijn een genetisch vergrootglas
- > 600 erfelijke ziekten bij de hond beschreven
- > 200 erfelijke ziekten moleculair gekarakteriseerd





Hoge frequentie van enkele ziekten per ras

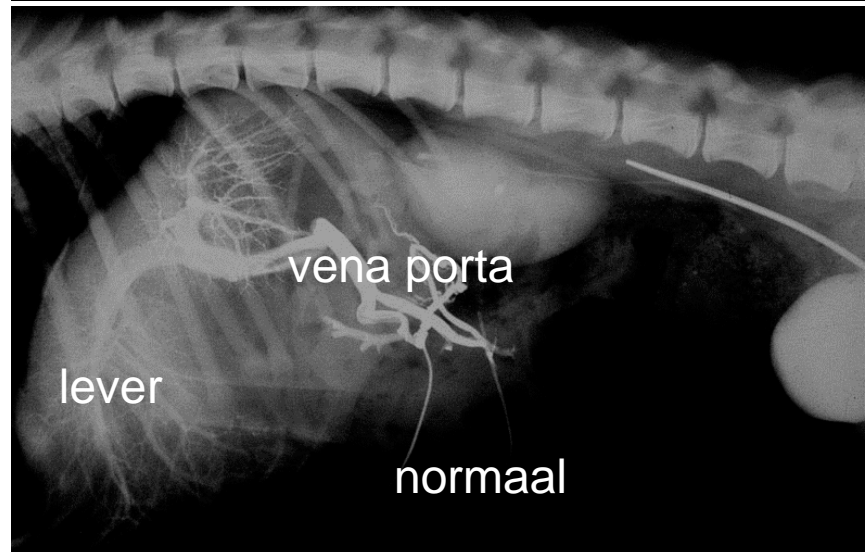
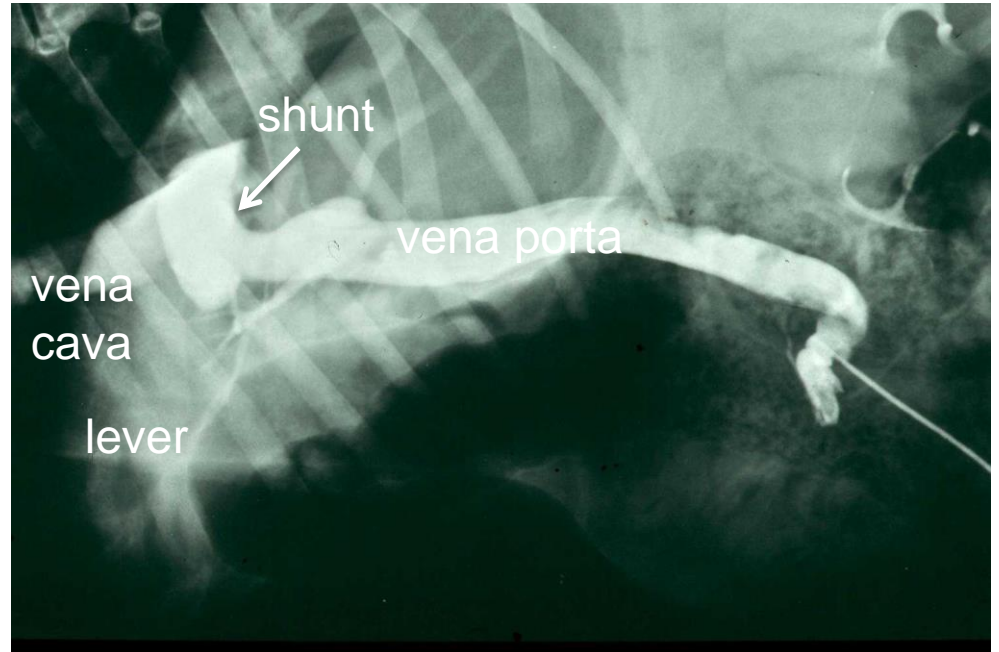
- Erfelijke ziekten herken je doordat ze frequenter in een ras zijn dan in andere rassen/ kruisingen
- Meting van incidentie (frequentie) van ziekten dus essentieel voor gezond fokbeleid
 - Wat zijn de frequente ziekten
 - Hoe ernstig zijn de klinische effecten
 - Incidentie versus prevalentie
- **Maak prioriteit** van de ernstigste top 1 of 2 per ras
- **Maak beleid** om die terug te dringen en **meet het resultaat**
- **Gebruik objectieve metingen**



Intrahepatische leverschunt



Berner Senne en meer dan 20 andere rassen



Erfelijke hypofysaire dwerggroei bij de Duitse herder



Universiteit Utrecht



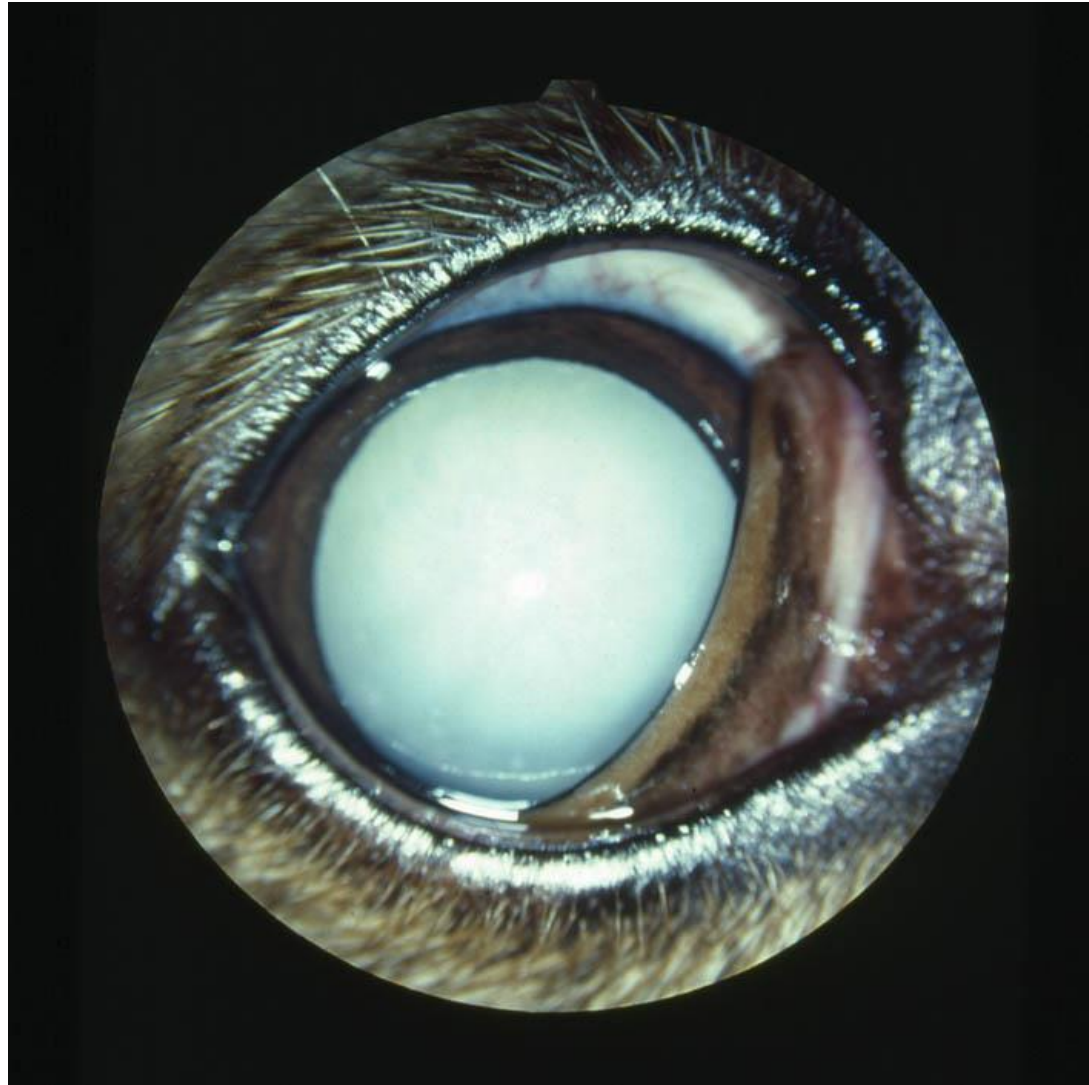


Levercirrhose door koperstapeling



Bedlington terriër, Labrador retriever, Dalmatiër, en vele andere rassen

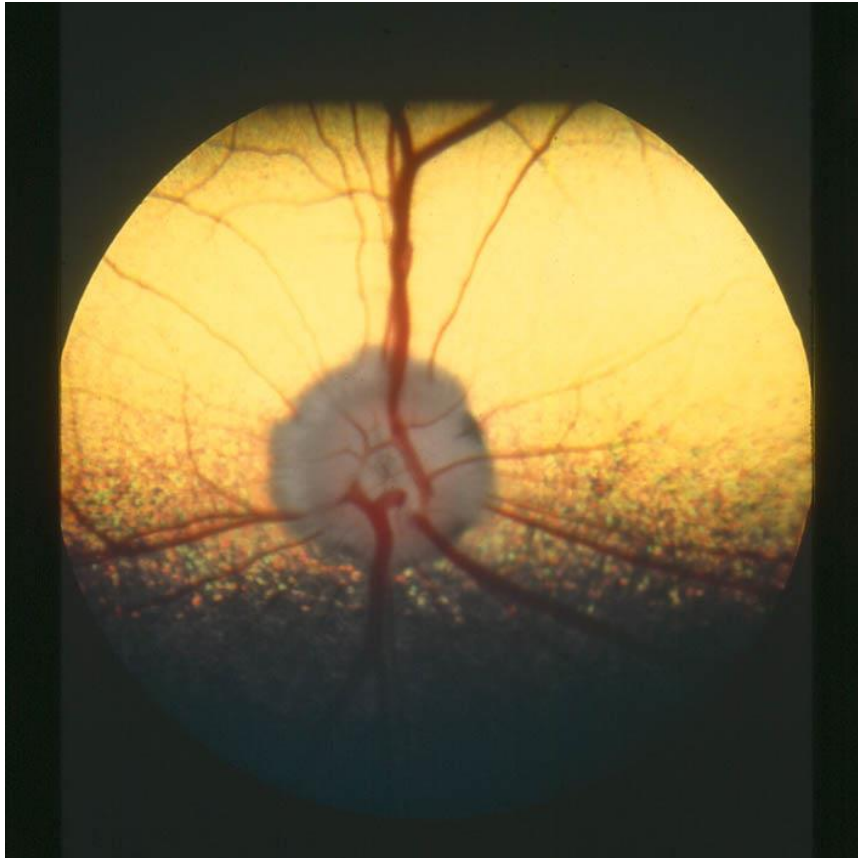
Grauwe staar van de ooglens



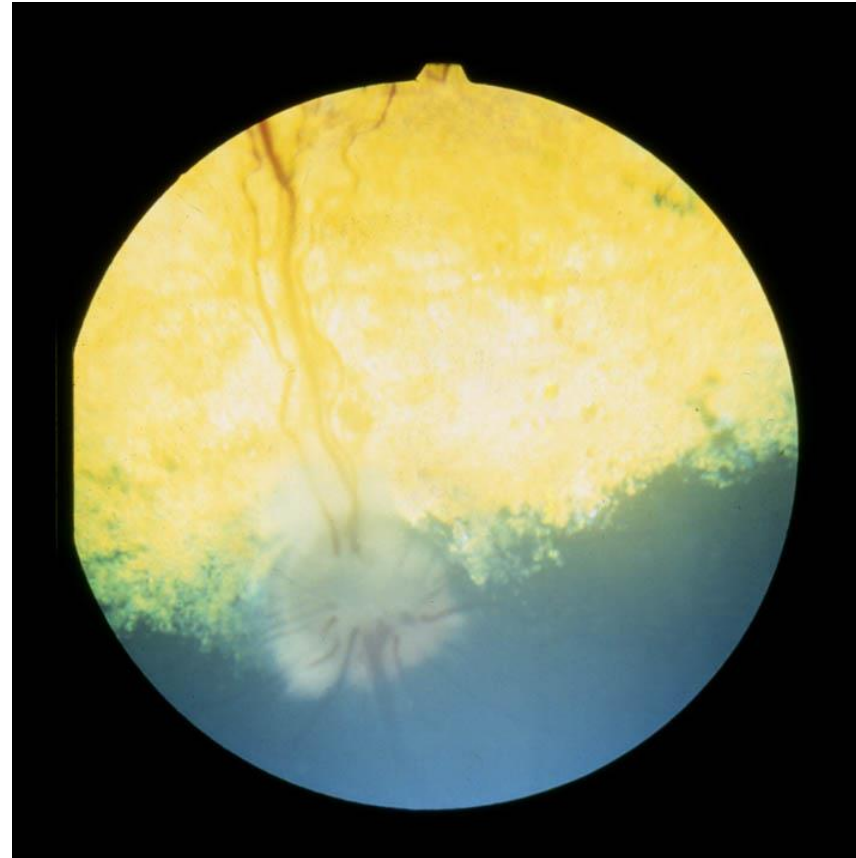
cataract / "grauwe staar"



Progressieve retina atrofie (PRA)



gezond



PRA

Schadelijk raskenmerk!



Universiteit Utrecht

UU

~ Faculty of Veterinary Medicine



Macrophthalmos/te ruime oogspleet/ruitvormig oog

PETscan: Incidentiemetingen in GD populaties



Orgaansystemen/
ziekten uit
eerstelijns
diagnostiek:
kwantitatief

Specifieke ziekten
uit specialistische
databases:
kwalitatief



1^e-lijns dierenarts

Diagnose gekoppeld aan standaard gegevens:

- Diersoort en ras
- Geslacht
- Gewicht
- Geboortedatum
- Chipnummer → stamboom/ look-alike?
- Consultdatum → leeftijd
- Praktijk ID





Meting incidenties

- Aanklikmenu van gestandaardiseerde diagnoses (anatomische locaties)
- Alle dierenartsen via internet verbonden
- Centrale online database met continue input
- Kwantitatieve gegevens uit praktijkdata worden omgezet naar kwalitatieve diagnoses door koppeling aan specialistische databases

Wat vind je er mee:

- Hoe vaak komen ziekten nu echt per ras voor?
- Welk beleid is mogelijk?
- Heeft het beleid ook een meetbaar effect?



Honden in NL

Look-alike: uiterlijk als ras, lijkt op rasstandaard, géén stamboom.

Erfelijke ziekten: meer of minder...?





DNA technologie

DNA Techniek is niet meer de beperking

- 170K SNP arrays, next generation sequencing
- Prijzen dalen snel

De beperkende factor wordt:

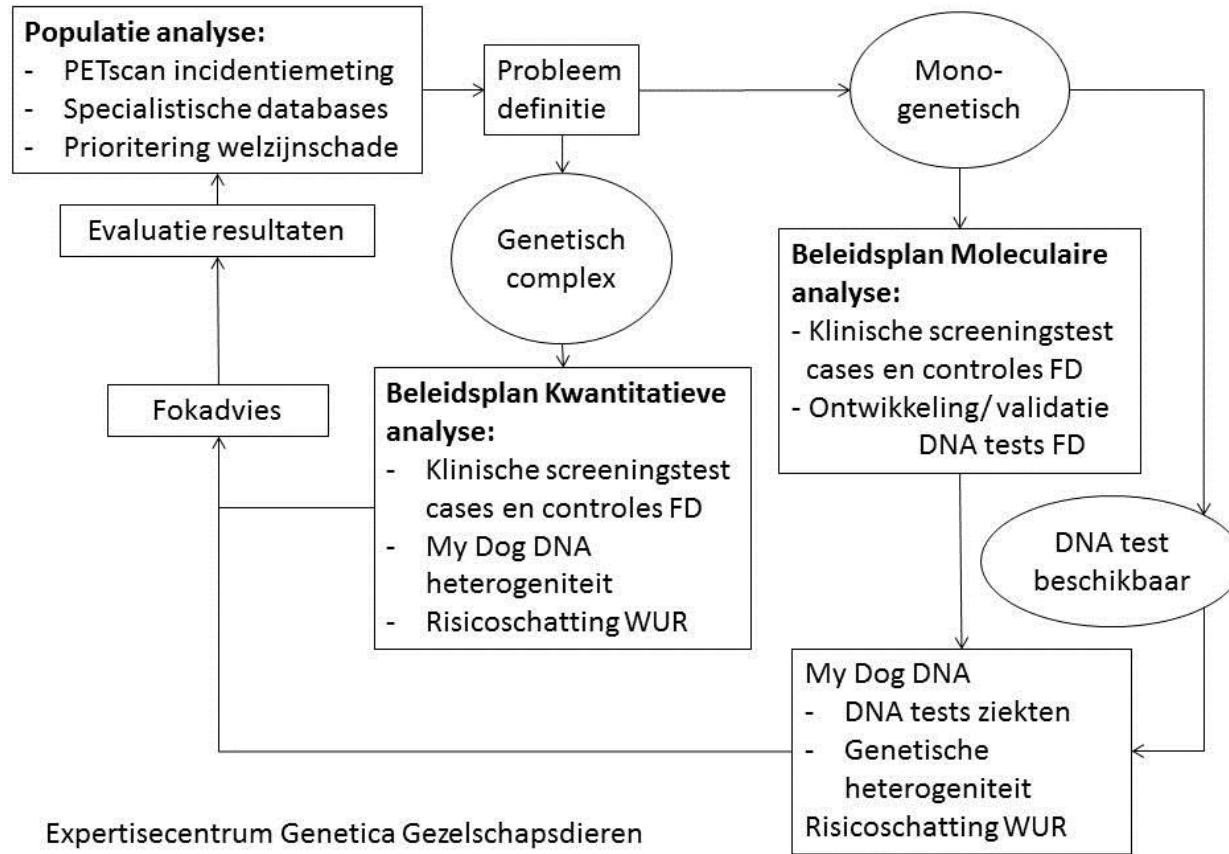
- Kennis van **incidentie en populatieverdeling** van ziekten
- Beschikbaarheid van het goede **DNA**
- Goed gefenotypeerde dieren (goede diagnose)

Samenwerking Raad van Beheer en Expertisecentrum Genetica

- DNA bank van alle rashonden en DNA tests



Hoe werkt een advies van het ECGG



Expertisecentrum Genetica Gezelschapsdieren
workflow begeleiding fokkerij

Meting incidentie ziekten in GD populaties

Alleen mogelijk door samenwerking van alle dierenartsen

- In opdracht van ministerie EZ (hoofdfinancier)
- Mede gefinancierd door:
 - KNMvD/GGG via CPGG (infrastructuur centrale database)
 - Raad van Beheer op Kynologisch gebied
 - AUV/Dactari
 - Nederlands Kankerfonds voor Dieren
 - PMS leveranciers
 - Nederlands Kankerfonds voor Dieren
 - Meijer Boekbinderfonds



Wat krijgt de practicus terug?

- Online differentiële diagnose voor de ingevoerde patient
- Inzicht in epidemiologie gezelschapsdieren medio 2016
- Niet alleen voor aanpakken erfelijke problemen

Maar ook:

- Benchmarking praktijk
- Online richtlijnen die met de specifieke patiënt op tafel meebewegen
- Toepassing is meetbaar en dus ook te honoreren (punten in kwaliteitsmanagement)



Waarom kan dat hier?

Nederland is uniek wat betreft

- Grote populatie (mens en dier) in een klein land
- Hoog niveau diergeneeskunde in praktijk
- Eén sterke diergeneeskunde faculteit (wereld top 4)
- Goed georganiseerde organisatie van dierenartsen KNMvD/GGG
- Eén sterke centrale Kennel Club (RvB)
- Uitstekende samenwerking met bedrijfsleven in ICT

Daarom lopen wij wereldwijd voorop



Expertisecentrum Genetica Gezelschapsdieren

Wie zijn het op de FD:

- Drs. Sylvia Keijser, dierenarts-onderzoeker
- Dr. Hille Fieten, genetisch epidemioloog, dierenarts, SIO interne geneeskunde
- Dr. Peter Leegwater, moleculair geneticus
- Dr. Frank van Steenbeek, moleculair geneticus, bioinformaticus
- Prof. dr. Mirjam Nielen, epidemioloog, hoogl. Evidence Based Veterinary Medicine
- Prof. dr. Jan Rothuizen, coördinator
- Specialisten Universiteitskliniek Gezelschapsdieren

In samenwerking met WUR Genetica en Fokkerij

- Dr. Kor Oldenbroek