

Fokkerijstrategie voor de Friese Stabij

Kor Oldenbroek

Stichting Zeldzame Huisdierrassen / CGN

ALV, Putten 21 mei 2016



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

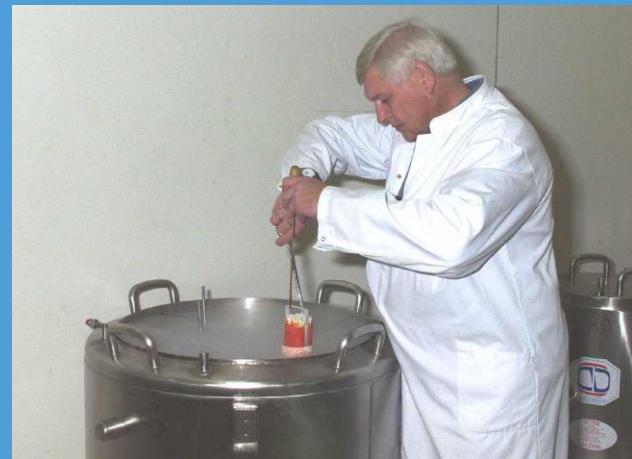
SZH



Genenbank



- Verzamelen
- Bewaren
- Karakteriseren
- Documenteren
- Opnieuw gebruiken



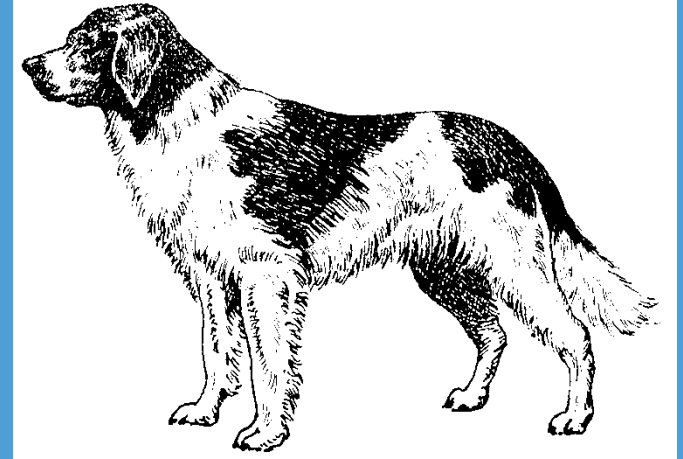
Project verwantschap en inteelt bij rashonden

- Opdrachtgevers: Raad van Beheer en Ministerie van EZ
- Twee poten
 - Software ontwikkeling om inteelt en verwantschap te kunnen monitoren en voorspellen
 - Handboek en voordrachten om de benodigde kennis bij rasverenigingen, fokkers en eigenaren te ontwikkelen
 - Afgerond in 2013



Inhoud van de presentatie

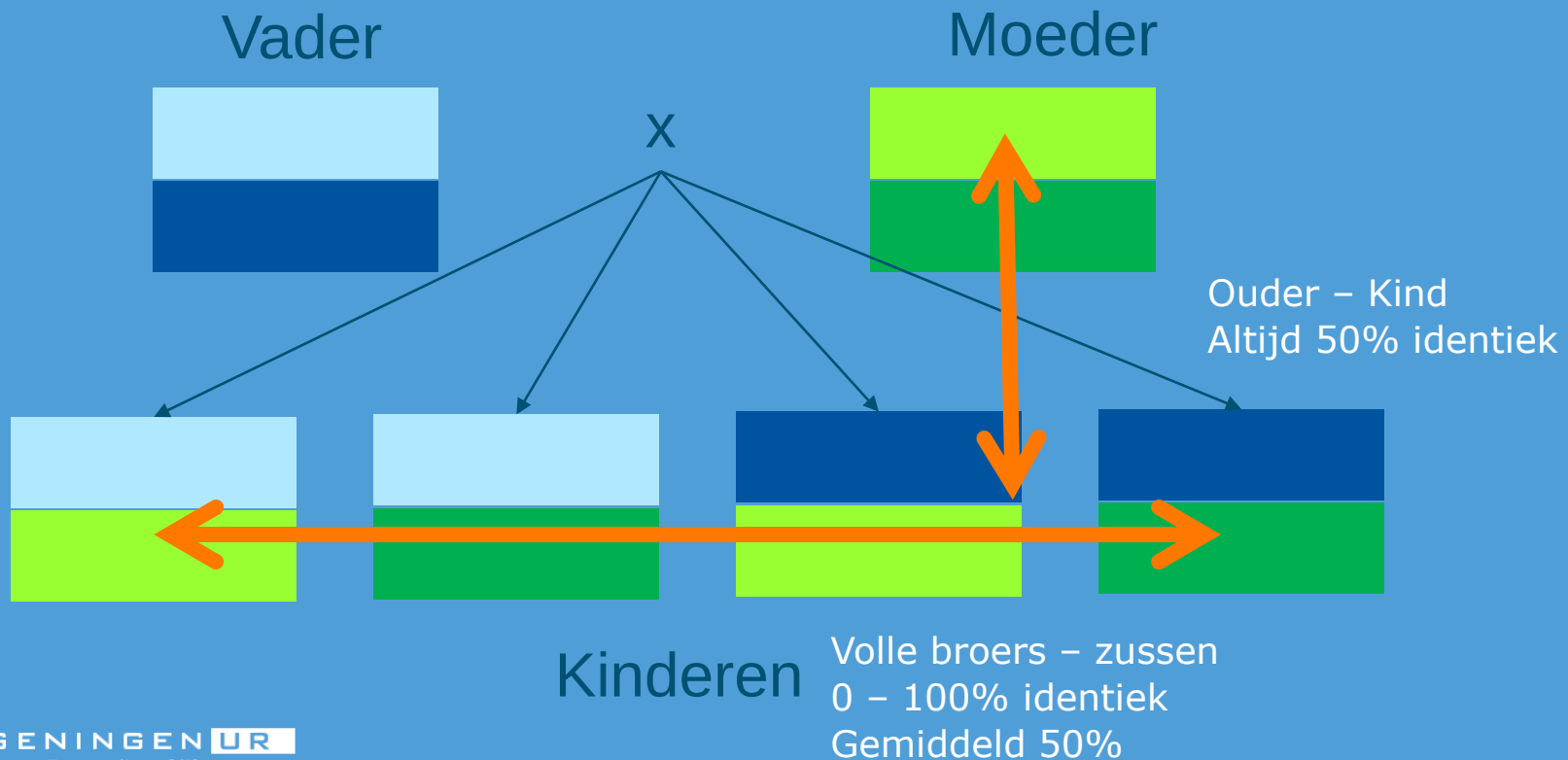
- Wat is erfelijkheid?
- Wat is inteelt?
- Rasvorming
- Problemen in de hondenfokkerij
- Verwantschap en inteelt in de Friese Stabij
- Mogelijke fokstrategiën



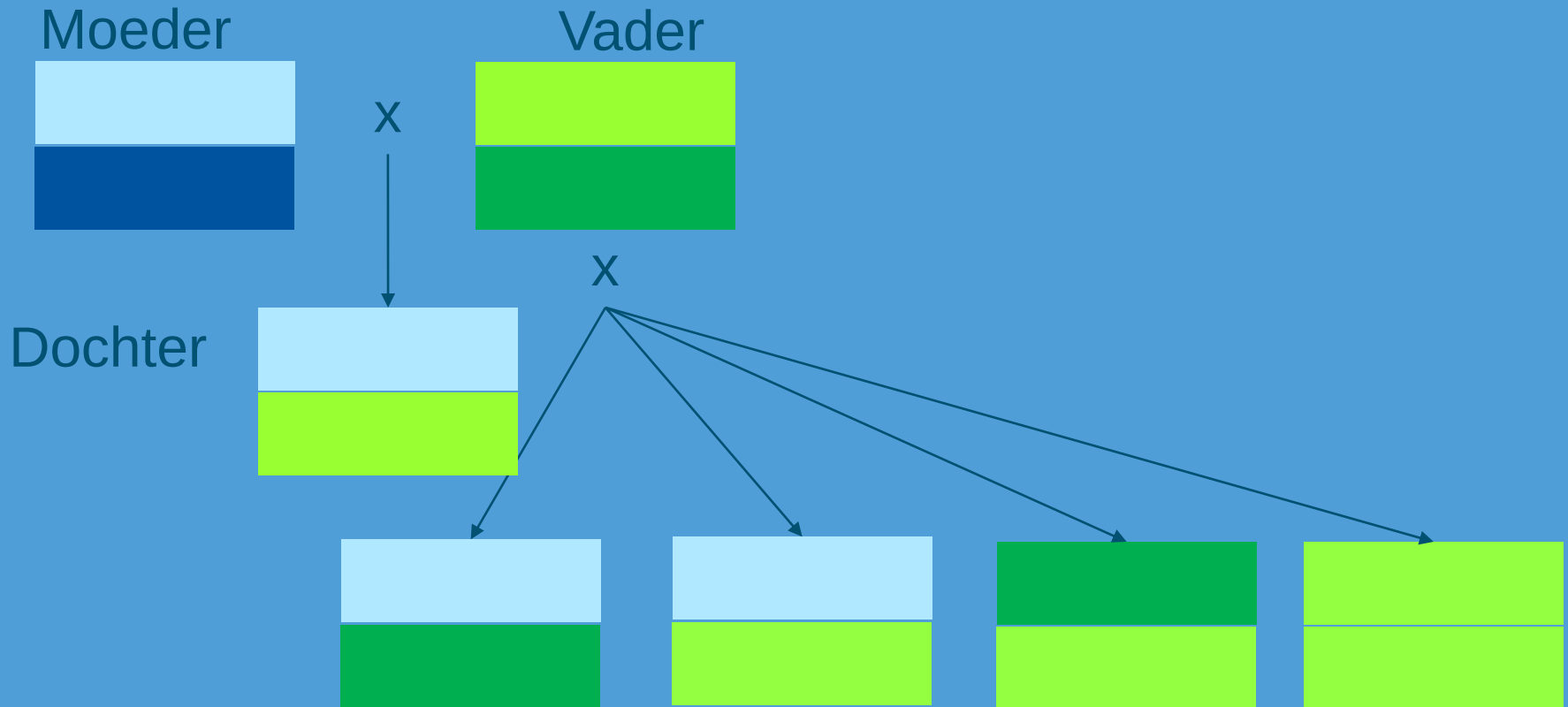
Wat is erfelijkheid?

■ Basisregel

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



Stoomcursus Inteelt



- Afname variatie
- Soms beide kopieën van zelfde voorouder afkomstig

Verwantschap en inteeltcoefficient

- Verwantschap %DNA dat afstamt van gemeenschappelijke voorouder tussen twee individuen
 - Ouder – kind 0.5
 - Grootouder – kind 0.25
 - Overgrootouder – kind 0.125
 - Volle zus – Volle broer 0.5
 - Half broer- half zus 0.25
- Inteelt: %DNA van gemeenschappelijke voorouder binnen een individu = $\frac{1}{2}$ x verwantschap van de twee ouders
- **Inteelt vergroot kans op erfelijke aandoeningen en afname vruchtbaarheid en gezondheid (inteeltdepressie)**



- **Individueel dier:** kans op erfelijke aandoeningen is groot en kans op zwakke gezondheid en verminderde vruchtbaarheid.
- **Ras:** verschillende erfelijke aandoeningen steken de kop op, gezondheid en vruchtbaarheid neemt af.
 - èn de allelen met een lage frequentie verdwijnen
 - èn de mogelijkheden om de negatieve effecten weg te selecteren worden minder

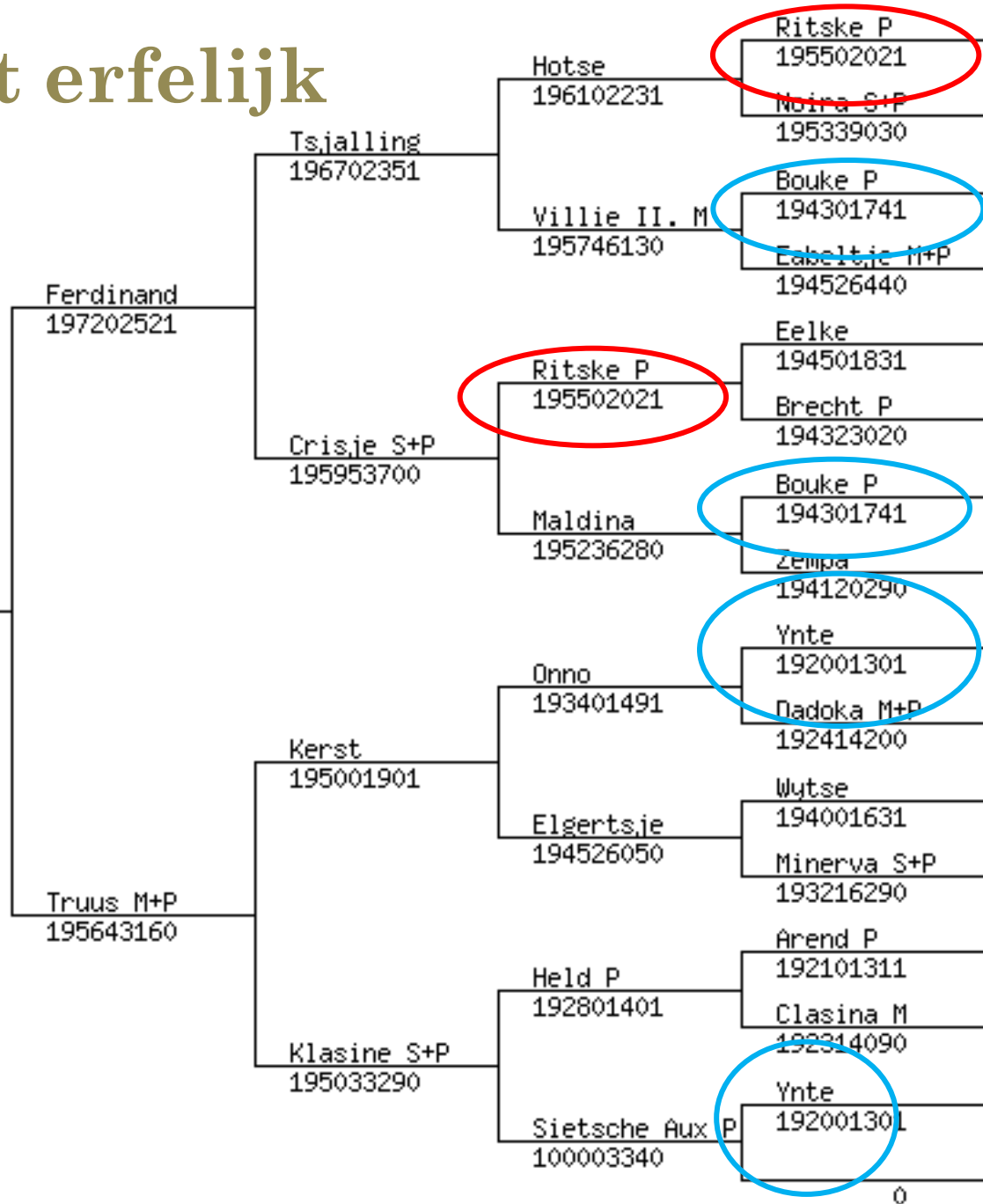
Inteelt is niet erfelijk



Naen
197602641

Naen is niet ingeteeld

(op basis van deze stamboom)

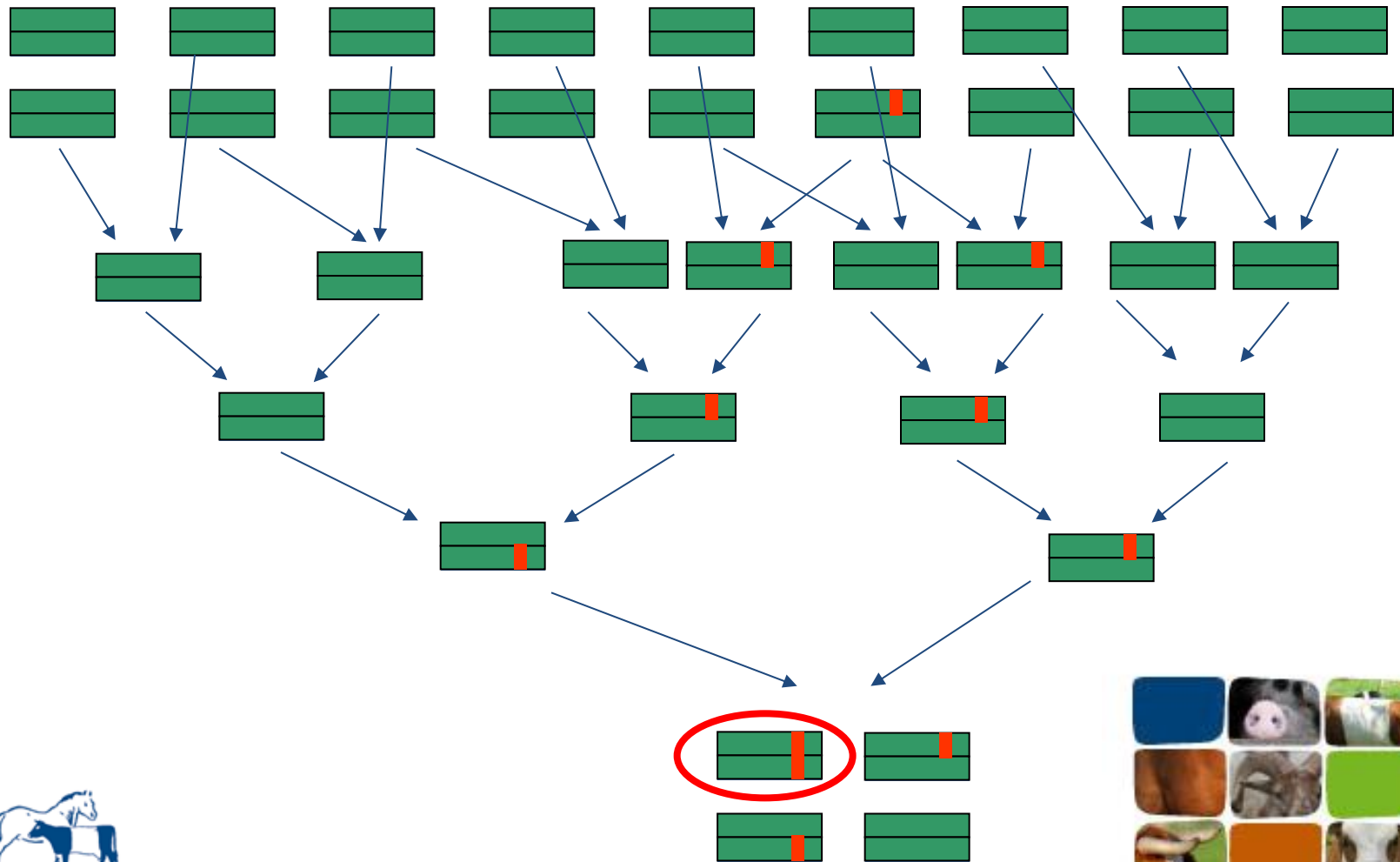


Waarom inteelt managen?

- Minder variatie → grotere kans op erfelijke gebreken
 - Komen in elk ras voor
 - Ieder zoogdier draagt $\pm$ 3-5 letale erfelijke gebreken
 - Vaak onverwachts, als donderslag bij heldere hemel; duurt even voor het opvalt
 - Indien erfelijk gebrek op treedt, ben je al te laat



Erfelijk gebrek tot uiting



Gevolgen van inteelt

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



"Stoplicht" inteelttoename

Inteelttoename	Beoordeling risico's	Effectieve populatie-grootte
>1%	Uitsterven door opeenstapeling erfelijke gebreken	<50
0,5% - 1%	Erfelijke gebreken gaan vrijwel zeker voorkomen	50-100
0,25% - 0,5%	Er kunnen erfelijke gebreken optreden	100-200
< 0,25%	Kleine kans op erfelijke gebreken	>200



Onderzoek en aanbevelingen in Frankrijk

- Tien hondenrassen vergeleken: op paringsystemen en erfelijke aandoeningen
- Variatie: populaire reuen, lijnenfokkerij, bewuste inteelt
- Aanbevelingen:
 1. Nakomelingen fokdier < 5% van het totale aantal pups
 2. Lijnen die minder aan bod komen meer inzetten
 3. Bewuste inteelt levert ethische vragen op
 4. Voorzichtig inkruisen helpt enorm!



Hoe voorkom je sterke inteelttoename?



- Stuur op verwantschap
- Zet meer vader en meer moederdieren in (niet castreren)
- Zet ouderdieren evenredig in (5% regel)
- Benut dieren met een lage verwantschap
- Kruis zo nodig kleinschalig / planmatig een gepast ras in
- Zet zo nodig sperma uit de genenbank in



Terugdringen erfelijke aandoeningen

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



WAGENINGEN **UR**
For quality of life



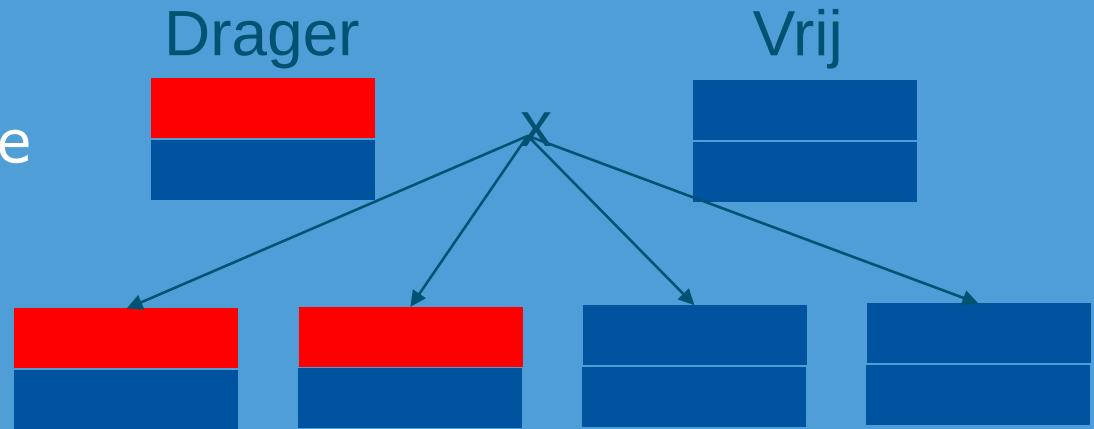
Centrum voor Genetische Bronnen,
Nederland (CGN)

Fokken met dragers

Bij hoge allelfrequentie: sluit dragers niet uit, maar kies vrije nakomelingen.

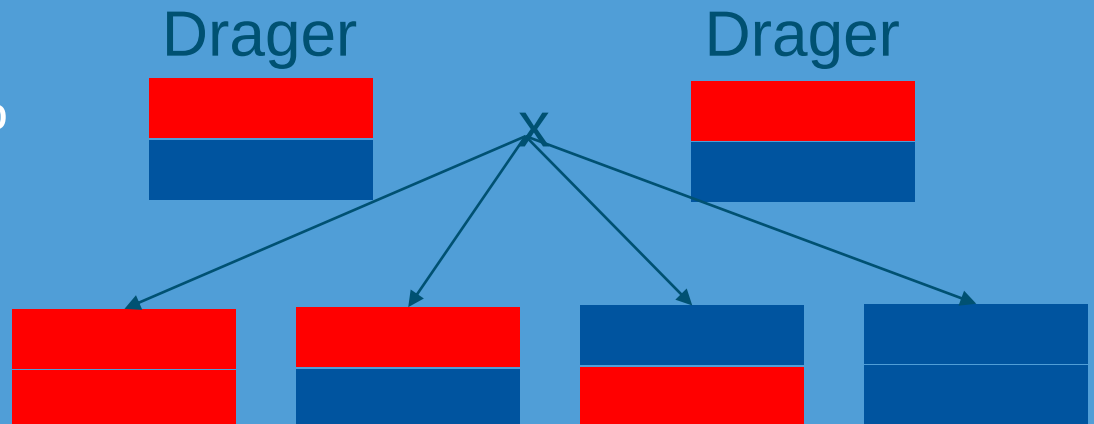
■ Drager x Vrij

- Geeft 50% vrije nakomelingen



■ Zelfs Drager x Drager

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



Omgaan met inteelt: fokker en eigenaar

- Ga na welke vaders voor moederdier beschikbaar zijn
- Vergelijk verwantschappen met vader
 - Lager is beter
 - Kijk liefst 5 generaties terug
- Software in ontwikkeling
 - op basis van stambomen
- Dit werkt alleen op de korte termijn
 - alleen voor 1 worp
- Voor lange termijn en hele ras



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



Waarom en hoe zijn rassen gemaakt?

- Ras: combinatie van kenmerken: uiterlijk en gedrag combineren van enkele bestaande rassen
- Fokken met dieren met gewenste combinaties
- Na 2-3 generaties ras
- **Groot aantal basisdieren!**



Landrassen en gestandaardiseerde rassen



- Ras: "een populatie van verwante dieren, hebben uiterlijke kenmerken gemeenschappelijk en geven ze door"
- Landrassen ontstaan door natuurlijke selectie en isolatie



- Gestandaardiseerde rassen ontstaan door kruisingen met stamboek (I&R), rasstandaard en registratie en selectie kenmerken

Genetische variatie binnen een ras belangrijk voor fitness!



Drie problemen in de hondenfokkerij

- **1: 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**



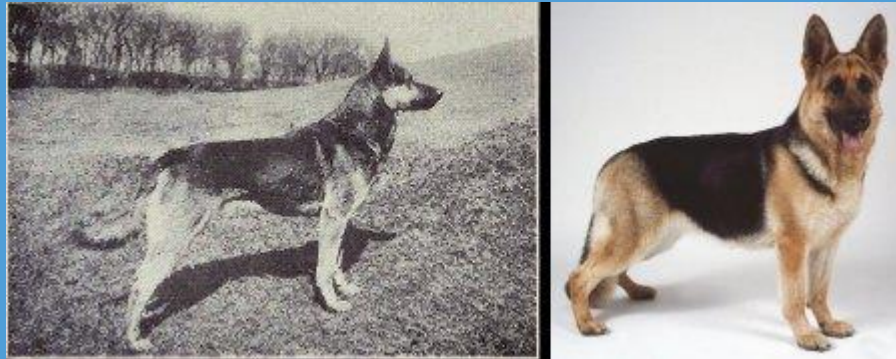
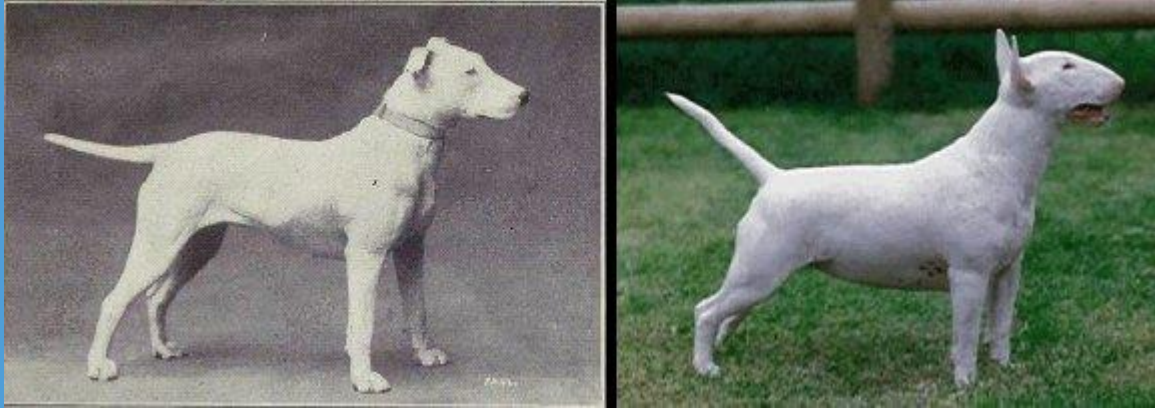
Drie problemen in de hondenfokkerij

- **2: 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**



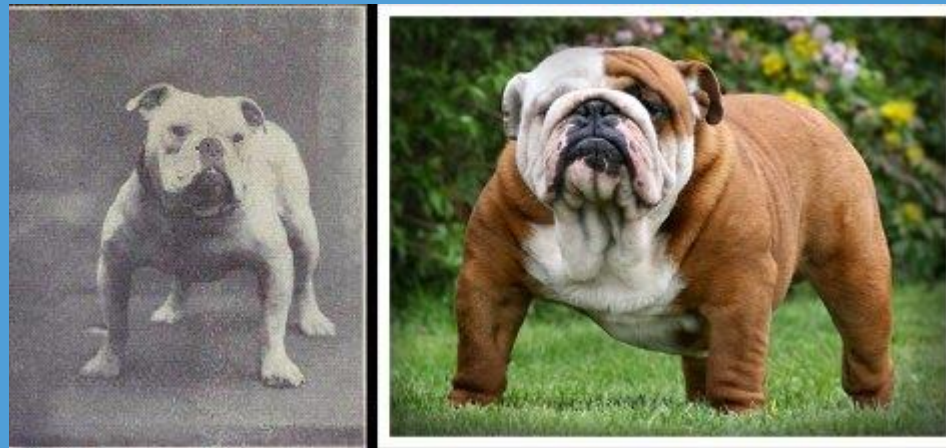
Veranderingen in uiterlijk 1915-2014

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



Systematische registratie van kenmerken

Probleem 3: systematisch registratie is zwak

- Gezondheid en vruchtbaarheid: sluitende registratie van problemen (dieren zonder problemen meest interessant!)
- Functionele keuring exterieur en zonodig onderzoek
- Karaktertest en taakgerichte testen
- Database voor schatten fokwaarde (afstamming en gegevens)
- Ook nodig om DNA bank straks te kunnen benutten!



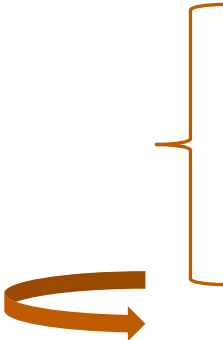
Stamboomanalyse en optimalisatie van het fokprogramma van de Friese Stabij

Met het doel om genetische diversiteit te behouden en gezondheid en welzijn te verbeteren



Doel van mijn project

❁ Analyseren van de populatie op drie vlakken:

- 
1. Populatiestatus en genetische diversiteit
 2. Erfelijke aandoeningen
 3. Effectiviteit van fokstrategieën

Aanbevelingen voor de fok

Algemene kengetallen

Kengetal	Gemiddelde (en min. – max.)
	Stabij
Aantal levende dieren	7000
No. pups per jaar (voor recente jaren)	700
Levensverwachting (j)	12.2
Percentage mannetjes geselecteerd (%)	7.8
Percentage vrouwtjes geselecteerd (%)	17.6
Nakomelingen per reu	32.3 (1 – 392)
Nakomelingen per teef	13.8 (1 – 78)
Worpgrootte	6.3 (1 – 13)
Leeftijd reuen bij geboorte geselecteerde pups (j)	4.8
Leeftijd teven bij geboorte geselecteerde pups (j)	4.1

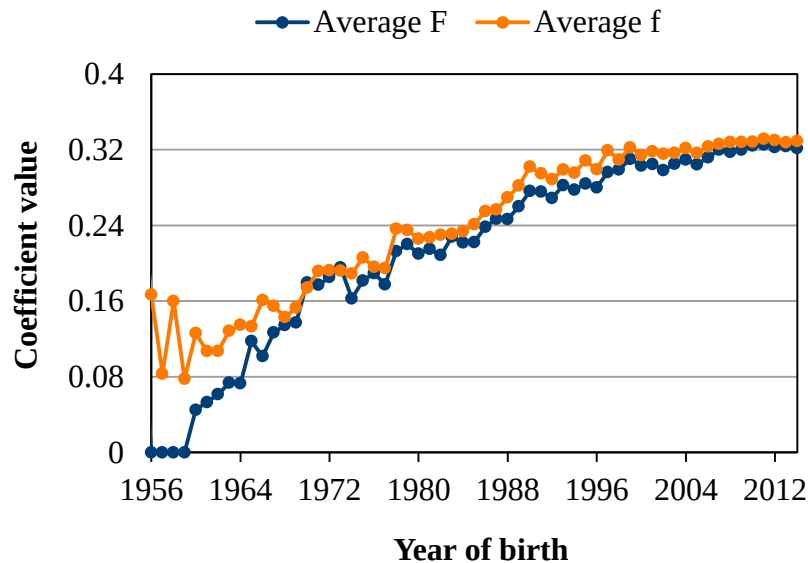
Algemene kengetallen

Kengetal	Gemiddelde (en min. – max.)	
	Markiesje	Stabij
Aantal levende dieren	1200	7000
No. pups per jaar (voor recente jaren)	120	700
Levensverwachting (j)	12.5	12.2
Percentage mannetjes geselecteerd (%)	26.2	7.8
Percentage vrouwtjes geselecteerd (%)	36.7	17.6
Nakomelingen per reu	8.7 (1 – 24)	32.3 (1 – 392)
Nakomelingen per teef	7.0 (1 – 27)	13.8 (1 – 78)
Worpgrootte	4.2 (1 – 8)	6.3 (1 – 13)
Leeftijd reuen bij geboorte geselecteerde pups (j)	2.9	4.8
Leeftijd teven bij geboorte geselecteerde pups (j)	3.9	4.1

Belangrijke punten:

- Sterke selectie
- Hoge aantal nakomelingen per ouder en grote variatie

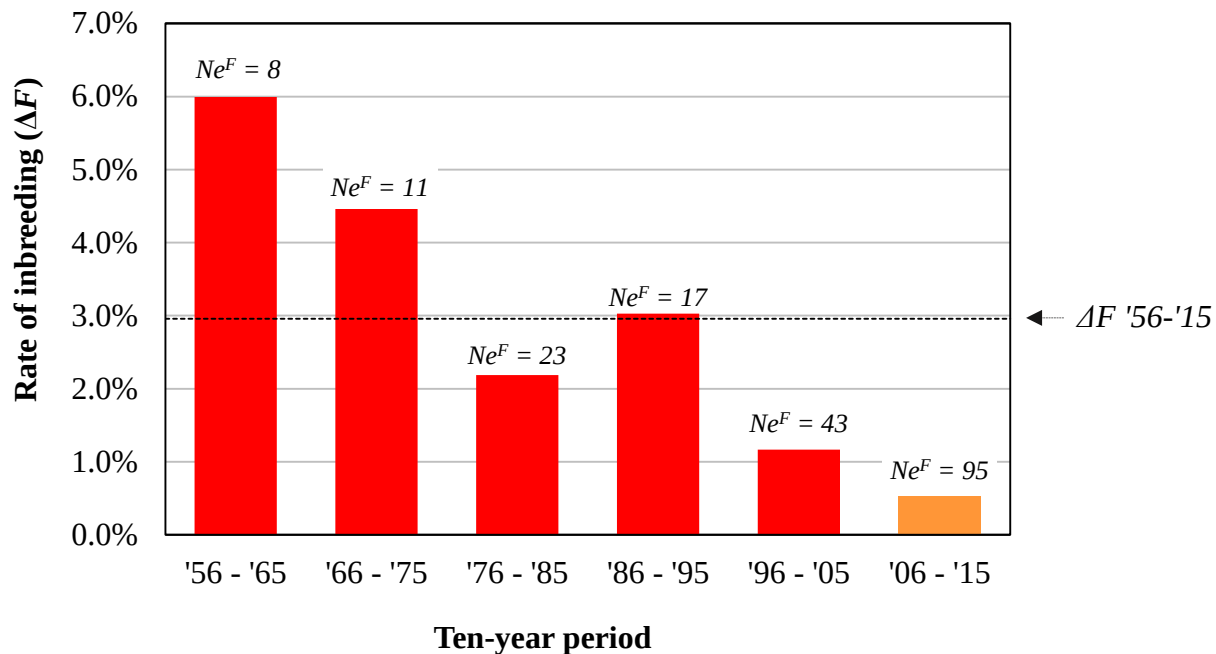
Inteelt en verwantschap



- ✿ Toename $\bar{F}$ en $\bar{f}$; afname $\Delta\bar{F}$
- ✿ Inteelt wordt niet onderdrukt ($\bar{F}_t \geq \bar{f}_{t-1}$)
- ✿ Huidige inteeltcoëfficiënt is 33%

Inteelt en verwantschap

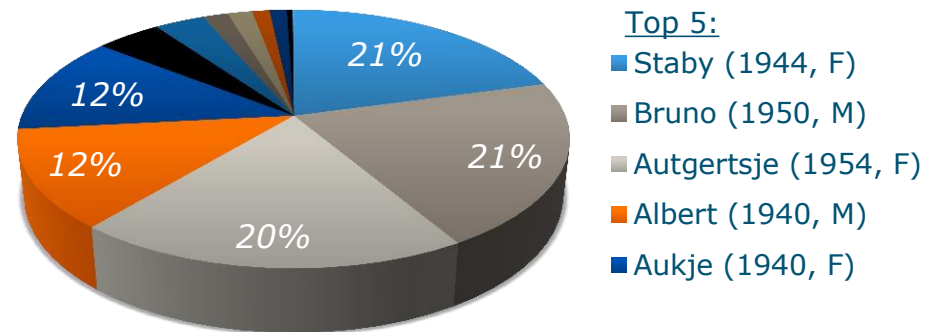
- ❁ Inteelttoename was veel te hoog
- ❁ Nu beter, maar nog hoog



Inteelttoename per generatie	Risico op problemen
> 1%	● Onaanvaardbaar hoog
0,5–1%	● Hoog
0,25–0,5%	● Vrij hoog
< 0,25%	● Gering

Founders en hun contributies

Founder contributes aan de genenpoel van Stabijs
geboren in 2010-2015 (n = 3764)

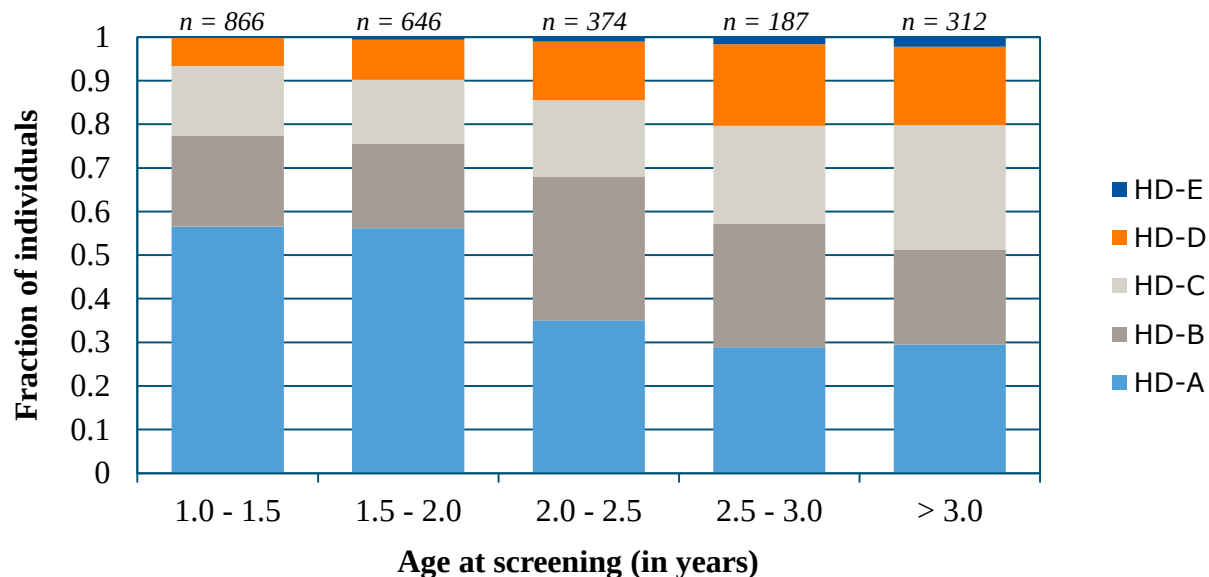


- ✿ 16 founders komen helemaal niet meer voor in afstammingen
- ✿ geen semi-founders
- ✿ basis is zeer beperkt en verder sterk afgenomen door selectie/drift

Erfelijke aandoeningen

❁ Heupdysplasie:

- ❁ Max. prevalentie 20,8% voor 2007-2012 (min.: 5,4%)
- ❁ Positieve relatie met gewicht en leeftijd
- ❁ Meer vrouwelijke lijders, maar ook meer gescreend
- ❁ Hoog screeningspercentage in Scandinavië



Erfelijke aandoeningen

✿ Ellenboogdysplasie:

- ✿ Max. prevalentie 18,8% voor 2007-2012 (min.: 2,6%)
- ✿ Vermoedelijk meer mannelijke lijdens
- ✿ Positieve relatie met HD

✿ Epilepsie:

- ✿ Min. prevalentie van 0,85% voor 2008-2012
- ✿ Vermoedelijk meer mannelijke lijdens

Erfelijke aandoeningen

✿ PDA:

- ✿ In totaal 62 lijders
- ✿ Min. prevalentie 0,75% voor 2009-2014

✿ CD:

- ✿ In totaal 16 lijders
- ✿ Min. prevalentie 0,58% voor 2009-2012 ($q = 0.076$)

✿ vWD-I:

- ✿ 53 met DNA-test in 2000-2013
- ✿ Prevalentie van 69,8% (waarvan ~11% homozygoot)

Fokstrategieën I: fokrestricties

❁ Effect van reu-fokrestricties per jaar en leven op:

$\Delta \bar{F}_{gen}$

Max no. of litters / year	Max no. of litters / life:				
	No [†]	20	10	5	2
No	4.37	-	-	-	-
20	2.89	0.98	-	-	-
10	1.04	0.66	0.73	-	-
5	0.48	0.42	0.44	0.63	-
2	0.31	0.32	0.31	0.26	0.30

[†] The 5 most popular sires sired 11% of offspring

Generatie-interval

Max no. of litters / year	Max no. of litters / life:				
	No [†]	20	10	5	2
No	4.04	-	-	-	-
20	4.08	3.30	-	-	-
10	4.04	3.67	3.65	-	-
5	4.01	3.87	3.80	3.63	-
2	3.98	3.99	3.92	3.66	2.85

[†] The 5 most popular sires sired 11% of offspring

❁ Dus huidige restrictie is een uitstekende keus!

Fokstrategieën II: vergroten fokpopulatie

❁ Effect van vergroten (fok-)populatie op $\Delta\bar{F}_{gen}$

Males available for breeding	Females available for breeding				
	n = 222 (baseline)	n = 233 (+5%)	n = 244 (+10%)	n = 278 (+25%)	n = 333 (+50%)
n = 105 (baseline)	0.31	0.30	0.29	0.28	0.25
n = 110 (+5%)	0.30	0.30	0.29	0.27	0.25
n = 116 (+10%)	0.29	0.29	0.29	0.26	0.25
n = 131 (+25%)	0.28	0.28	0.28	0.26	0.23
n = 158 (+50%)	0.26	0.25	0.25	0.23	0.21

❁ Niet erg effectief in terugdringen inteelttoename

❁ Nauwelijks invloed op generatie interval

Fokstrategieën III: sturen op verwantschap

- ❁ Effect van sturen op verwantschap op $\Delta\bar{F}_{gen}$ en generatie interval

Paringsprogramma	$\Delta\bar{F}_{gen}$			Generatie interval
	Jaar	Jaar 0 - 20	Jaar 20 - 100	
Geen	0.30	0.32	0.30	3.95
Min. verwantschap paren	0.24	0.03	0.26	4.40
Min. populatie verwantschap	0.17	0.18	0.17	4.27
Optimale contributies	0.18	0.15	0.18	4.64

- ❁ Zeer effectief maar over het algemeen lastig te realiseren

Fokstrategieën IV: selectie tegen monogene aandoeningen

❁ Effect van selecteren tegen vWD-I op $\Delta\bar{F}_{gen}$

Selection against	$\bar{F}$ at 50y (in %)	$\Delta\bar{F}_{gen}$ (in %)		Mean fixation y in fixed runs (n)	Mean q at 50y in non-fixed runs (n)
		0-5y	6-50y		
none of the individuals	5.39	0.44	0.42	NA (0)	0.373 (25)
homozygotes	5.56	0.41	0.44	NA (0)	0.051 (25)
homozygotes and ♂ heterozygotes	5.75	0.81	0.44	23 (25)	0.001 (1)
homozygotes and ♀ heterozygotes	5.97	0.59	0.44	28 (24)	NA (0)
homozygotes and all heterozygotes	6.13	1.27	0.43	1 (25)	NA (0)

❁ Streng selectie zeer goed mogelijk

❁ Alleen effect op $\Delta\bar{F}_{gen}$ op korte termijn

Conclusie

- ✿ Een beperkte basis diversiteit door het lage aantal founders
- ✿ Veel is verloren gegaan door sterke selectie
- ✿ Inteeltoename is veel te hoog geweest!
- ✿ Daardoor nu aandoeningen en inteeltcoëfficiënt van 33%
- ✿ Om aandoeningen in de toekomst te kunnen voorkomen/bestrijden moeten de verwantschap en inteelttoename (verder) naar beneden.
 - ✿ *Hoe?*

Aanbevelingen I

❖ **Uitkruisen:**

1. Look-alikes; testen op verwantschap voorafgaand aan toelating
2. Kruisen met andere ras; bijv. Drentsche Patrijshond (?)

❖ **Houd de huidige fokrestricties**

❖ **Overweeg om te gaan sturen op verwantschap**

Aanbevelingen II

✿ Verder:

- Probeer met dieren te fokken die minder verwant zijn aan de invloedrijke founders
- Blijf selecteren tegen de aandoeningen (strenger!)

✿ *En voorkom zo problemen in de toekomst*

Vragen? . . .

