

Genetische diversiteit - Lezing Pieter Oliehoek

Tekst: Werkgroep Flatcoat Insight

Sinds de Britse documentaire *Pedigree Dogs Exposed* uit 2009 is er wereldwijd aandacht gekomen voor de welzijnsproblemen bij honden ten gevolge van de rashondenfokkerij. Een groot deel daarvan worden veroorzaakt door overdrijving van de rasstandaard – te korte snuiten, te veel huidplooiën, te kleine schedels, te lange oren ... Dankzij het dual purpose ideaal, waarbij de hond goed moet kunnen functioneren in het jachtveld, is de Flatcoat daar gelukkig nooit het slachtoffer van geworden. Aan de gevolgen van het fokken met een gesloten stamboek, waardoor de verwantschap tussen honden steeds meer toeneemt, is de Flatcoat echter niet ontsnapt. Om meer licht te werpen op de daarmee gepaard gaande problematiek hield populatiegeneticus Pieter Oliehoek op uitnodiging van de FRC op 10 oktober j.l. een lezing over dit probleem. Hieronder een overzicht van de belangrijkste punten, voorzien van wat extra uitleg.

Genetische diversiteit is van groot belang voor de gezondheid van onze honden. Wanneer de dieren binnen een ras te nauw verwant zijn, komen er verschillende problemen aan de oppervlakte.

1. Bij de bevruchting krijgt iedere pup 50% van het DNA van zijn vader en 50% van het DNA van zijn moeder. Welke stukjes DNA (genen) hij van zijn moeder krijgt en welke van zijn vader, verschilt per pup en berust op toeval. De hond heeft 20.000 genenparen, verdeeld over 39 chromosomenparen. Ieder genenpaar bestaat uit een gen (allel) afkomstig van de vader en een gen (allel) afkomstig van de moeder. (Ze worden allel genoemd om aan te geven dat het hier om verschillende varianten van een gen kan gaan). Slechts ongeveer 3% van het DNA bestaat uit genen die coderen voor eiwitten die de raskenmerken bepalen.

In het DNA van ieder (ouder)dier - en trouwens ook ieder mens- zitten foutjes die ernstige ziektes kunnen veroorzaken. Er zijn inmiddels meer dan 700 ziektes bekend die veroorzaakt worden door defecte genen. De meeste van deze ziektes zijn polygeen: er zijn meerdere genen in het spel. Pieter Oliehoek stelde dat ieder (ouder)dier zeker vijf van deze erfelijke ziektes bij zich draagt. Nakomelingen hebben daarvan meestal geen last zolang de ouderdieren niet verwant zijn. Genetisch bepaalde ziektes en afwijkingen vererven namelijk meestal recessief. Dat wil zeggen dat zolang tegenover een ziekmakend allel van de ene ouder een gezond allel van de andere ouder staat, de ziekte/afwijking niet tot uiting zal komen. Pas wanneer een dier van zowel zijn moeder als zijn vader eenzelfde ziekmakend allel krijgt, komt de ziekte/afwijking tot uiting. De hond krijgt dan bijvoorbeeld een erfelijke vorm van epilepsie, of een erfelijke hart-, oog- of nierziekte, of erfelijke afwijkingen in de skeletbouw, zoals heupdysplasie (HD), Patella Luxatie (PL), ernstige gebitsafwijkingen of dwerggroei. De kans dat dergelijke ziekmakende allelen bij elkaar komen, wordt veel groter naarmate de ouderdieren meer verwant zijn aan elkaar.

2. Het afweersysteem van dieren (en mensen) is gebaat bij genetische diversiteit. Het is namelijk zo georganiseerd dat infectieziektes beter bestreden kunnen worden als de een dier beschikt zoveel mogelijk heterozygote allelen: dat wil zeggen dat de van de moeder en vader gekregen allelen, die in de genenparen tegenover elkaar liggen, van elkaar verschillen. De best mogelijke bescherming wordt dus verkregen wanneer de ouderdieren niet verwant zijn. Hoe meer verwant de ouderdieren zijn, hoe minder mogelijkheden het afweersysteem van de nakomeling heeft om een binnendringende bacterie of virus te bestrijden. Waar een nakomeling van totaal niet verwante ouders daar misschien niet of nauwelijks ziek van wordt, kan een nakomeling van nauw verwante ouderdieren van dezelfde bacterie of virus in het ergste geval ernstig ziek worden of zelfs overlijden of in een gunstiger geval er weken over doen om weer van een infectie of een besmettelijke ziekte af te komen.

3. Wanneer dieren heel nauw verwant zijn, heeft dat effect op hun vermogen om nakomelingen te verwekken. Genetische defecten voorkomen dan vaak dat de embryo's levensvatbaar zijn of kunnen uitgroeien. Bovendien neemt de levensvatbaarheid en de levensverwachting van pups die wel het levenslicht aanschouwen sterk af. Bestaat een ras uit allemaal zeer nauw verwante dieren dan kan het gevolg een zogenaamde inteeltdepressie zijn: er worden te weinig gezonde jongen geboren om het ras in stand te kunnen houden. Het ras sterft dan uit.

Helaas is het niet best gesteld met de genetische diversiteit van de meeste rassen. Dat geldt ook voor de Flatcoat! Een belangrijke oorzaak is dat aan het begin van ieder officieel erkend ras maar een beperkt aantal 'founders' staat: de niet-verwante honden uit wie het ras is voortgekomen.

Meestal zijn dat er niet veel meer dan twintig. Daardoor is de genetische basis vanaf het begin van een ras al smal. Aangezien er bij rashonden met een gesloten stamboek wordt gefokt en er dus geen nieuwe unieke genen van honden buiten het ras bij komen, bestaat een ras genetisch gezien uitsluitend uit de unieke genen van het handjevol 'founders'. Door met honden van hetzelfde ras te fokken (die dus allemaal dezelfde voorouders hebben) neemt de verwantschap dan ook onvermijdelijk toe totdat men als het ware gedwongen wordt tot inteelt, omdat alle dieren binnen een ras nauw verwant zijn. In dit proces gaan steeds meer unieke varianten van een gen verloren. Hierdoor neemt de heterozygotie -waarbij de in de paren tegenover elkaar liggende genen van de vader en moeder van elkaar verschillen - af. De kans dat een pup eenzelfde allel van zowel zijn moeder als vader krijgt (homozygotie) wordt dus steeds groter. Daarmee groeit ook de kans dat de pup een erfelijke ziekte of afwijking krijgt.

Dit proces van toenemende verwantschap en verlies van genetische diversiteit verloopt langzaam als er met veel verschillende honden één maal gefokt wordt. Bij de meeste rashonden is de verwantschap echter veel sneller toegenomen.

Daar zijn verschillende oorzaken voor aan te wijzen:

1. Om een ras snel een uniform uiterlijk te geven en om bepaalde gewenste eigenschappen vast te houden of te versterken, werd een ras opgebouwd met behulp van inteelt - bijvoorbeeld vader-dochter of broer-zus kruisingen - en zogenaamde lijnteelt, een wat minder directe vorm van inteelt waarbij aan de moeders- en vaderskant vaak enkele gemeenschappelijke voorouders in de stamboom zitten. Wanneer een vader met dochter wordt gepaard of een broer met een zus, is de inteeltgraad 25%: er gaat 25% aan unieke genen verloren in de nakomelingen. Aangezien deze inteeltpolitiek niet beperkt bleef tot de opbouw van een ras en lijnteelt tot voor kort nog bij voorkeur toegepast werd door fokkers, is de gemiddelde inteeltgraad in sommige rassen 30%. Dat wil zeggen dat de honden meer verwant zijn dan bij broer-zus paringen uit niet-verwante ouders..
2. Waar in het wild een groot deel van de nakomelingen van een ouderpaar zich voortplant, wordt bij rashonden met maar een beperkt aantal honden gefokt (3-6%) van de populatie. Hierdoor sterven lijnen versneld uit en verdwijnen unieke genen extra snel.
3. Omdat sommige reuen meer gewenste eigenschappen hadden dan anderen, zijn (en worden) bepaalde reuen die erg goed presteren op showgebied - de kampioenen - onevenredig veel ingezet. Pieter Oliehoek liet zien dat in sommige gevallen de genen van één reu verantwoordelijk zijn voor wel meer dan 30% van de genen van het hele ras.
- 4 Ook het herhalen van een fokcombinatie (2x een nest fokken met dezelfde reu en teef) kan zorgen voor een snellere toename van de verwantschap in het ras.
5. Door te selecteren op bepaalde gewenste eigenschappen en dieren van de fokkerij uit te sluiten die bijvoorbeeld een verkeerde kleur hadden, zijn lijnen met unieke genen uitgestorven en of ondervertegenwoordigd in een ras. Dat zelfde is ook gebeurd door het (begrijpelijkerwijs) uitsluiten van honden die ernstige erfelijke ziekten of gebreken hadden. Hierdoor neemt ook de verwantschap versneld toe.

Er zijn momenteel al behoorlijk wat kleine rassen (zoals de Wetterhoun en de Saarlooswolfhond) die door een te geringe genetische diversiteit met uitsterven bedreigd worden. Helaas is het een illusie te denken dat het bij rassen met veel grotere populatie wel mee zal vallen. Ook daar neemt de verwantschap toe, verdwijnen er steeds meer unieke genen en komen er steeds meer van dezelfde genen bij elkaar, met als gevolg dat het aantal ziektes en gebreken hand over hand toeneemt. Er zijn rassen met vele duizenden honden, die een effectieve populatiegrootte van drie of vier hebben. Dat wil zeggen dat de unieke genen van maar drie of vier honden de genetica van alle duizenden honden binnen het ras bepalen.

Hoe meer honden, om wat voor reden dan ook, uitgesloten worden van de fokkerij, hoe sneller de inteelt toeneemt, hoe sneller en vaker erfelijke ziektes en afwijkingen aan de oppervlakte komen en hoe zwakker de gezondheid van de honden wordt. Omdat dit bij alle rassen in toenemende mate voorkomt, zijn er de laatste jaren allerlei maatregelen genomen door rasverenigingen om dit tegen te gaan.

1. Men probeert inteelt en verwantschap te voorkomen door bijvoorbeeld reuen uit het buitenland te halen (een zogenaamde outcross) of door stambomen van vijf of tien generaties terug uit te pluizen op verwantschap.

2. Men laat honden controleren op erfelijke ziektes en sluit degenen die positief scoren uit van de fokkerij of stelt er, bij minder erge vormen, voorwaarden aan, zoals paren met een hond die de ziekte/afwijking niet heeft.

Pieter Oliehoek liet zien dat men daar op termijn allemaal niet veel mee opschiet. Het probleem van de verwantschap begint namelijk al bij de founders. Stambomen die niet helemaal tot de founders teruggaan, laten de achterliggende verwantschap niet of onvoldoende zien. Dat geldt vaak ook voor het inzetten van buitenlandse reuen waarvan men denkt dat ze niet verwant zijn. Dit overkwam Pieter zelf toen hij met zijn IJslandse Hond wilde fokken. De uitgezochte reu uit IJsland bleek veel nauwer verwant aan zijn hond, dan de reuen uit Nederland.

Ook het uitsluiten van honden bij erfelijke ziektes (hoe begrijpelijk ook) is dweilen met de kraan open, omdat de verwantschap daardoor sneller toeneemt. Men krijgt er daardoor vaak een ander (en soms nog erger) probleem voor in de plaats. Zo werden bij de Berner Sennenhond in de jaren tachtig van de vorige eeuw honden met klinische heupdysplasie uitgesloten van de fokkerij. Vervolgens dook in de jaren negentig elleboogdysplasie op. Ook deze honden werden uitgesloten. Tegenwoordig overlijdt 45% van de Berner Sennenhonden voor het vijfde jaar aan kanker. Een ander voorbeeld dat Pieter gaf, is het Kooikerhondje. Dat verruilde de Von Willebrandziekte voor Polymyositis.

Fokkers van rashonden lijken dus voor een onmogelijke opgave te staan!

Toch zijn er wel mogelijkheden om toename van verwantschap te vertragen en te proberen te voorkomen dat er steeds meer erfelijke ziektes in een ras opduiken. Het vereist een andere kijk op fokkerij. Pieter Oliehoek noemde drie effectieve manieren.

1. Door eenmalige nesten te stimuleren en zoveel mogelijk verschillende reuen en teven in te zetten, wordt het proces waarbij de nog overgebleven unieke genen verloren gaan en verwantschap snel toeneemt, vertraagd. Daarbij moet je je afvragen, zegt Pieter, of bepaalde fokkeisen (bv 2x ZG of een bepaalde kleur) die aan de ouderdieren volgens het fokreglement worden gesteld, wel steeds zo noodzakelijk zijn. Ook bij het optreden van een bepaald erfelijk mankement kun je je afvragen of het voor het welzijn van de individuele honden noodzakelijk is om deze per definitie uit te sluiten. Niet alle ziektes /afwijkingen zijn immers even erg en sommige honden zijn erg belangrijk voor het behoud van het kleine beetje diversiteit dat er nog is.

2. Door met behulp van een, door Pieter speciaal ontwikkeld, computerprogramma de gemiddelde verwantschap (*mean kinship*) binnen een ras te berekenen en te bekijken hoe een bepaald fokdier daar in staat, is het mogelijk om honden te vinden in wie - meer dan in andere honden - nog heel veel unieke genen van een founder bewaard zijn gebleven. Door deze honden met beleid in te zetten, kan voorkomen worden dat deze unieke genen verdwijnen en neemt de diversiteit minder snel af. Om *mean kinship* goed te kunnen berekenen, is het wel nodig om de stambomen van de honden helemaal terug te volgen tot aan de founders.

3. Inkruisen van andere rassen. Hiermee worden nieuwe unieke genen aan een ras toegevoegd. Er is recent mee begonnen bij met uitsterven bedreigde rassen, zoals de Wetterhoun en de Saarlooswolffhond. Er zitten echter de nodige haken en ogen aan, waar Pieter in deze lezing niet op in ging.

Naschrift van de werkgroep Flatcoat Insight:

De werkgroep wil via verschillende wegen de ZooEasy database volledig vullen met ontbrekende stambomen (tot aan founders niveau) en betrouwbare gegevens over ziekte en overlijden. Ook alle andere gegevens die relevant zijn voor ons ras, zoals werk- en showuitslagen, inventarisaties van karaktereigenschappen en rastypisch uiterlijk zoals gedaan wordt op de Fokdagen, wil de werkgroep in de database opnemen. Momenteel zitten er heel veel lacunes in ZooEasy. Alleen als deze worden opgevuld, is het mogelijk om de *mean kinship* te berekenen, de risico's op erfelijke ziektes goed in te schatten en het verlies van geliefde rastypische eigenschappen tegen te gaan.

Daar is uw hulp bij nodig!! Wij zullen u hier binnenkort verder over informeren en u verder bij onze plannen betrekken.