

# Het fokken van een gezonde rashond

Kor Oldenbroek

Centrum Genetische Bronnen Nederland

Symposium afsluiting project verwantschap, Lelystad 21 januari 2014



# Persoonlijke achtergrond

## ■ Expertise

IVO in Zeist/ASG Lelystad:

Populatie genetica  
Rassenvergelijking/kruising

CGN:  
Lesmateriaal  
In stand houden rassen  
SZH (9 NL hondenrassen)



# Wat doet het Centrum voor Genetische Bronnen (CGN)?

## ■ Activiteiten CGN-Dier

- Opbouw en management van genenbank collecties
- Advisering over genetisch management van kleine populaties
- Beleidsadvisering
- Onderzoek (genetica en cryobiologie)



# Inhoud van de lezing

- Wat is er aan de hand?
- Inteelt en verwantschap
- Fokprogramma
- Fokken van gezonde rashonden
- Aanbevelingen



# Wat is er aan de hand: Rashond onder vuur

- Zembra uitzending:
  - Einde van de rashond door inteelt en doorfokken
  - Schoonheid boven gezondheid
- NRC artikel
  - Rashond een optelsom van erfelijke kwalen
- Sophia Vereeniging
  - rashonden lijden onder extreem uiterlijk
- Dierenbescherming
  - Rashond vaak een kat in de zak



***Twee problemen: erfelijke aandoeningen door inteelt en gezondheidsstoornissen door éézijdige selectie op exterieur***



# Twée 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**



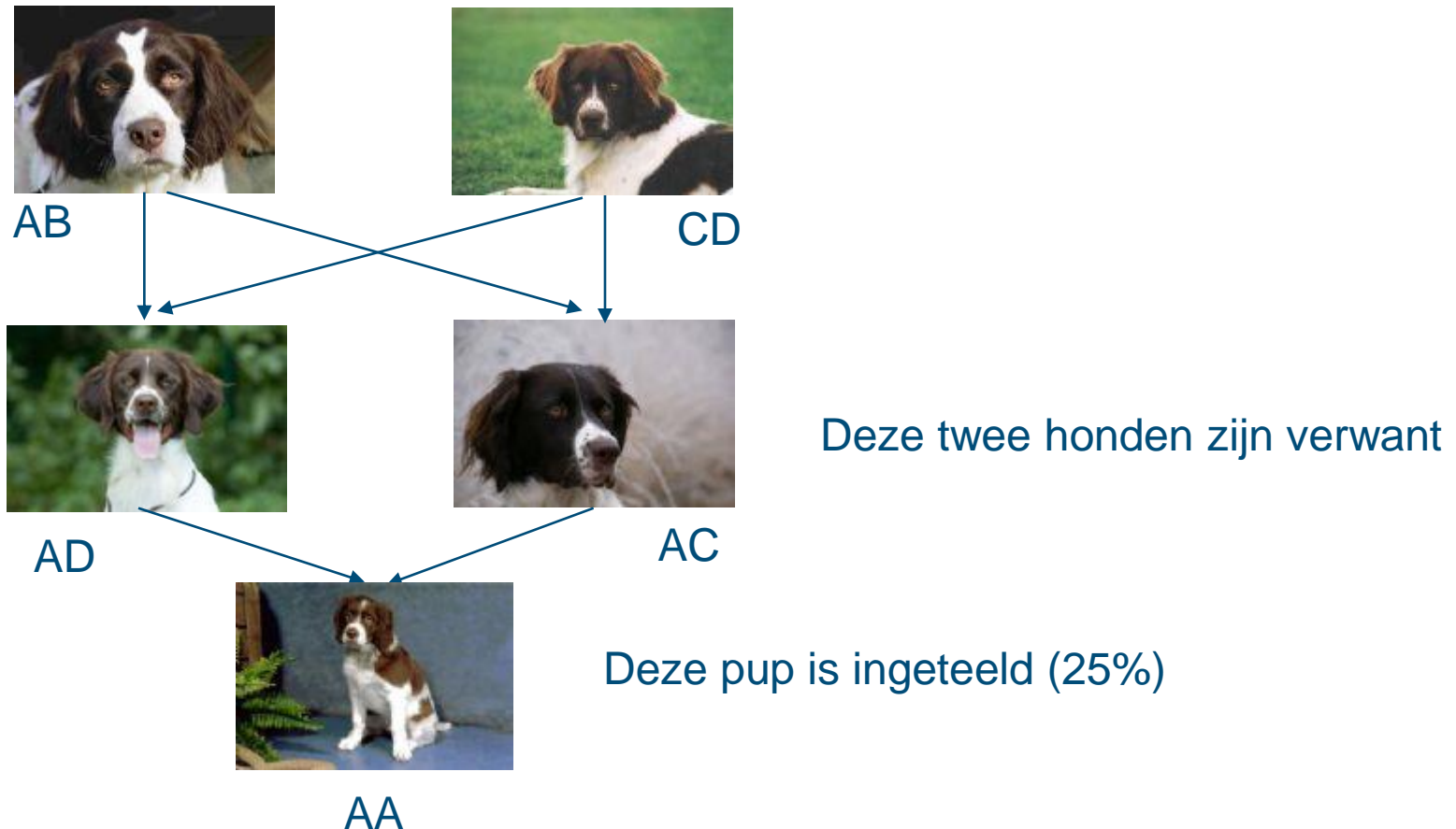
# Stoomcursus genetica

- De erfelijke aanleg is vastgelegd op chromosomen in de celkern(DNA)
- De chromosomen komen in paren voor: één is afkomstig van vader en één van moeder
- Stukken DNA vormen een gen > eiwit met een functie
- Genen in duplo aanwezig: één allel 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



# Wat is inteelt?

Inteelt = paring van verwanten



Ingeteelde dieren krijgen vaker van vader en moeder hetzelfde allel

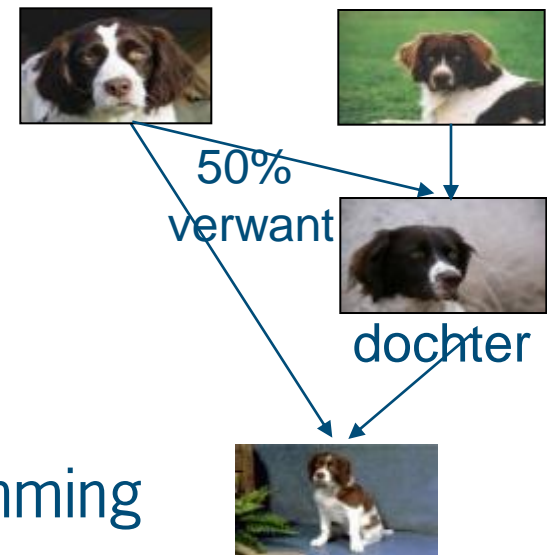


# Inteelt en verwantschap

## ■ 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 ouders 25% inteelt

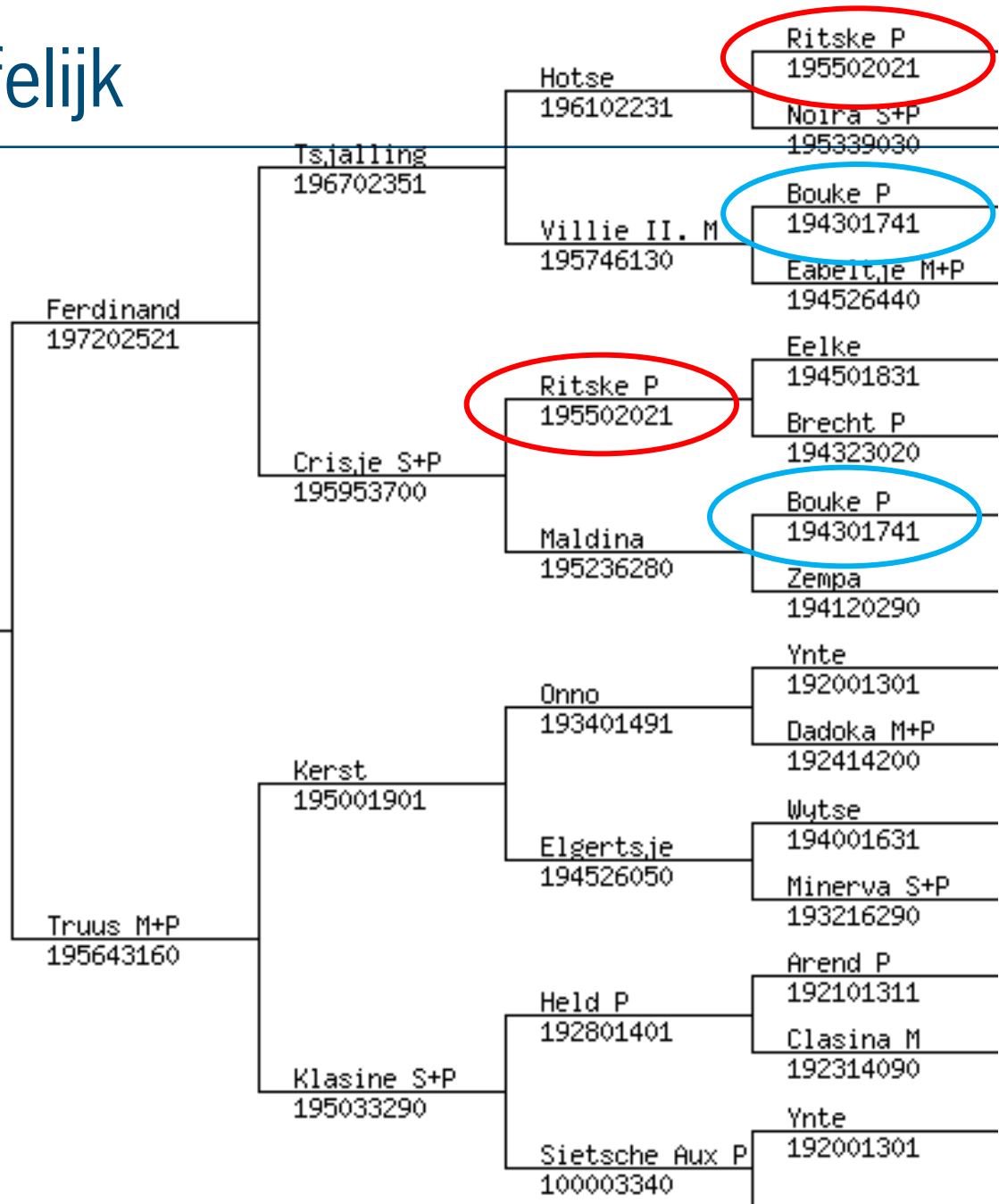
- Vader-dochter: Inteelt =  $0.5 * 50\% = 25\%$
- 25% van het DNA vertoont geen variatie meer.

# Inteelt is niet erfelijk



Naen  
197602641

Naen is niet ingeteeld  
(op basis van deze stamboom)



# Individu versus populatie

---



## ■ Individueel

- Een dier is ingeteeld als de ouders aan elkaar verwant zijn.
- Heeft vrijwel geen gevolgen voor diversiteit in de populatie.

## ■ Populatie

- In **elke** gesloten populatie neemt de inteelt geleidelijk toe.
- Hoe kleiner het ras des te sneller de toename.
- Verlies aan diversiteit in de populatie

# Inteelt op populatieniveau

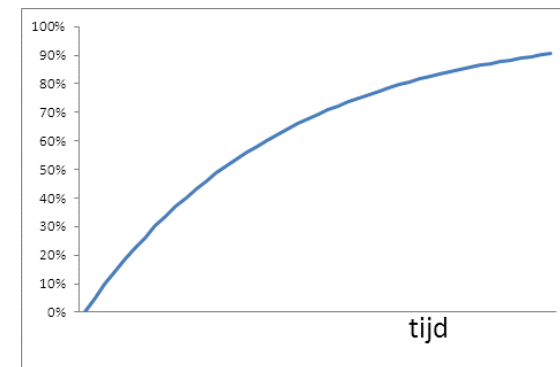
## ■ Oorzaak

- Iedereen wordt familie van elkaar.
- Want een dier heeft:
  - 2 ouders
  - 4 grootouders
  - 8 overgrootouders
  - ...etc.



## ■ Gevolg

- Inteelt wordt **onvermijdelijk (gedwongen)**
  - “Er bestaat geen reu die geen familie is van uw teef”
- Afname genetische diversiteit



# 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\*

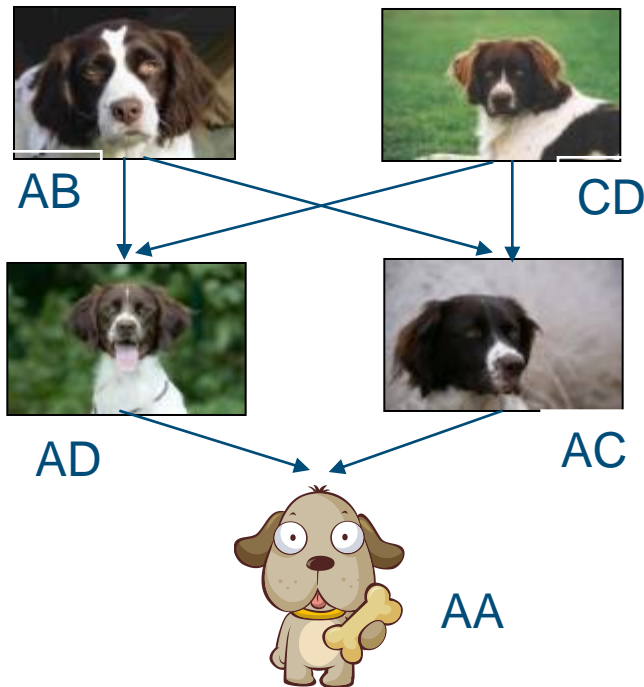
Conservation Biology 1991 5: 33-40

### Effect van 25% inteelt

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

# Ander effect inteelt: erfelijke gebreken

- Inteelt brengt bestaande recessieve erfelijke gebreken aan het licht
  - Oorzaak: toename homozygoten



Het vóórkomen van erfelijke gebreken is normaal. (Het A-gen bestaat; dragers hebben een gezond “reserve” gen)

Inteelt:

Toename fractie dieren met AA → ziekte komt meer voor

# Erfelijke gebreken: <http://omia.angis.org.au/home/>



## Summary

	dog	cattle	cat	sheep	pig	horse	chicken	goat	rabbit	Japanese quail	golden hamster	Other	TOTAL
Total traits/disorders	<u>580</u>	<u>397</u>	<u>302</u>	<u>214</u>	<u>214</u>	<u>206</u>	<u>190</u>	<u>72</u>	<u>58</u>	<u>41</u>	<u>40</u>	<u>463</u>	<u>2777</u>
Mendelian trait/disorder	<u>223</u>	<u>145</u>	<u>75</u>	<u>88</u>	<u>45</u>	<u>40</u>	<u>114</u>	<u>13</u>	<u>28</u>	<u>31</u>	<u>28</u>	<u>146</u>	<u>976</u>
Mendelian trait/disorder; key mutation known	<u>154</u>	<u>78</u>	<u>40</u>	<u>32</u>	<u>18</u>	<u>29</u>	<u>36</u>	<u>9</u>	<u>7</u>	<u>9</u>	<u>3</u>	<u>58</u>	<u>473</u>
Potential models for human disease	<u>296</u>	<u>142</u>	<u>165</u>	<u>82</u>	<u>77</u>	<u>108</u>	<u>41</u>	<u>28</u>	<u>37</u>	<u>11</u>	<u>14</u>	<u>229</u>	<u>1230</u>



---

# Beperking van inteelt

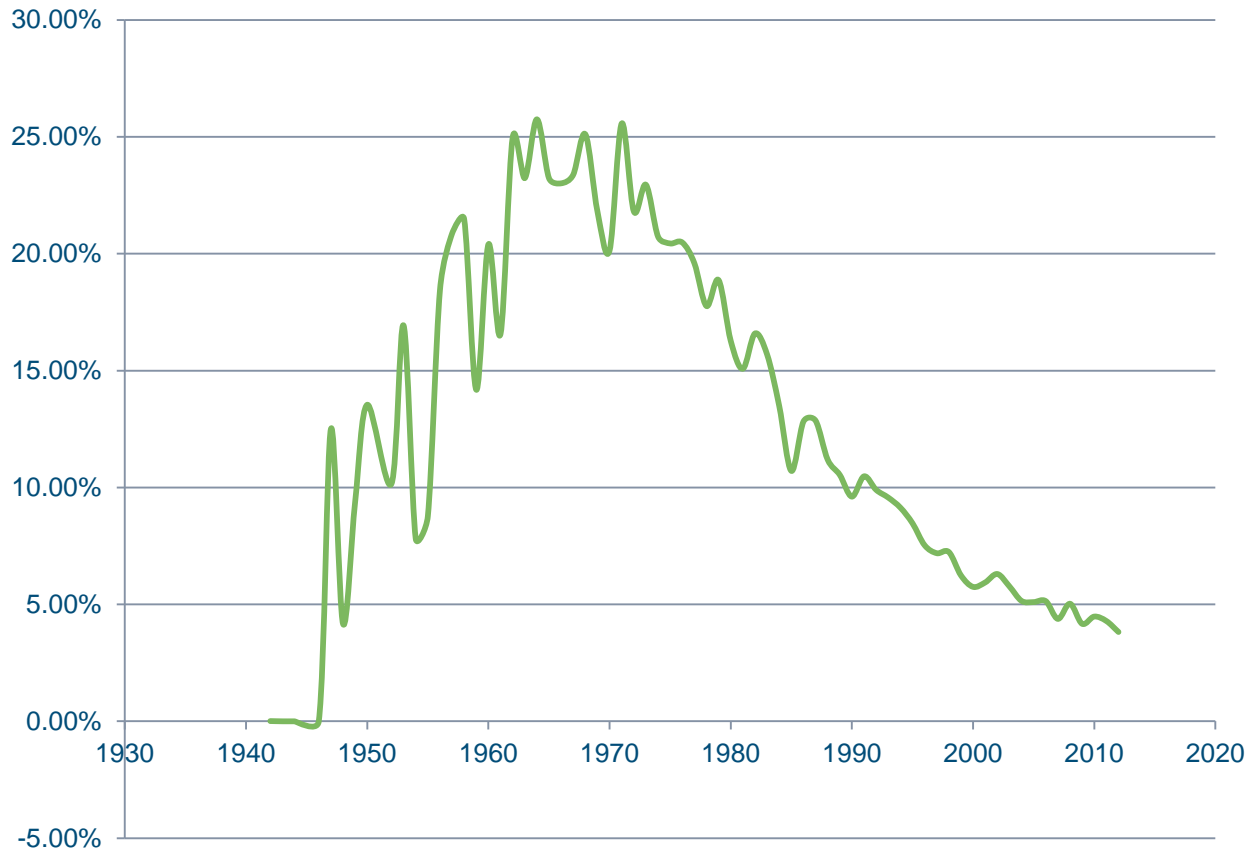
- Individu niveau: paringen
- Populatie-niveau: toename in verwantschap

# Individu niveau: paringen

---

- Paring bepaalt inteelt nakomeling
- Weinig effect op populatie genetische diversiteit
  - Verwantschap en lange termijn inteelt.
- Doel: Voorkom sterk ingeteelde combinaties
- 1. Ideale methode: **proefparing**
  - Vergelijk verwantschap ouders met de gemiddelde verwantschap van het ras.
  - Verwantschap groter → beter niet doen
- 2. **Vuistregel**
  - Liefst 3 generaties geen familie (Inteelt < ~6.25%)
  - Betekent: 8 verschillende overgrootouders van het te fokken dier
  - Liever nog minder inteelt

# Lokale fokkerij kan veel inteelt geven door paring



Kooikerhond

# Populatie-niveau: Verwantschap

---

- Lange termijn inteelttoename =  $0.5 \times$  toename van verwantschap
- Kernpunt: beperk toename van de verwantschapstoename
- Gebruik voldoende verschillende vaders
- Richtlijn FAO-VN:
  - Inteelttoename maximaal 0.5 tot 1% per generatie.
  - → Verwantschapstoename maximaal 1 tot 2% per generatie
- Benodigd: tenminste 25 vaders per generatie
- Vuistregel reu: vader van niet meer dan 5% van de pups in de volgende generatie

# Recessieve ziektes in honden: Franse studie

The Veterinary Journal 189 (2011) 177–182



Contents lists available at ScienceDirect

The Veterinary Journal

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/tvjl](http://www.elsevier.com/locate/tvjl)



Review

## Genetic diversity, inbreeding and breeding practices in dogs: Results from pedigree analyses

Grégoire Leroy\*

AgroParisTech, UMR 1313, Génétique Animale et Biologie Intégrative, F-75000 Paris, France  
INRA, UMR 1313, Génétique Animale et Biologie Intégrative, F-78000 Jouy-en-Josas, France

### ARTICLE INFO

Keywords:

Canine  
Inherited disorders  
Pedigree analysis  
Genetic diversity  
Breeding

### ABSTRACT

Pedigree analysis constitutes a classical approach for the study of the evolution of genetic diversity, genetic structure, history and breeding practices within a given breed. As a consequence of selection pressure, management in closed populations and historical bottlenecks, many dog breeds have experienced considerable inbreeding and show (on the basis of a pedigree approach) comparable diversity loss compared to other domestic species. This evolution is linked to breeding practices such as the overuse of popular sires or mating between related animals. The popular sire phenomenon is the most problematic breeding practice, since it has also led to the dissemination of a large number of inherited defects. The practice should be limited by taking measures such as restricting the number of litters (or offspring) per breeding animal.

© 2011 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Leroy et al. (2011) The veterinary journal 189: 177-182.

“the popular sire phenomenon is the most problematic breeding practise, since it has led to ..... a large number of inherited defects”

# De “beste” oplossing: Optimale Contributies

---

- Optimale contributies
  - Beperk de verwantschapstoename door de bijdrages van vaders te beperken
  - Methode berekent het optimaal aantal paringen per vader
- Toepassingen
  - Maximaliseer vooruitgang met beperkte inteelt
    - Invoer: Toelaatbare inteelt, fokwaardes & stamboom
  - Minimaliseer inteelttoename
    - Invoer: stamboom
- Veronderstelt controle over de selectie van ouders (vaders)

# 5. Monitoring

## ■ Wat wil je monitoren?

- Demografie
  - Tijdig waarnemen daling in aantallen
- Pedigree kwaliteit
  - Hoe betrouwbaar is de berekende verwantschap en inteelt
- Verwantschaps- en inteelttoename
  - Hoe groot is de verwantschapstoename?
  - Inteelttoename?
  - Risico erfelijke gebreken en inteeltdepressie?
  - Is er “onnodige” inteelt door paring?

**Daar zijn programma's voor ontwikkeld!**



# “Stoplicht” inteelttoename bij een ras

Inteelttoename	Beoordeling risico's	Effectieve populatiegrootte
>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





# Twee 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**



# Alle honden stammen af van de wolf

groottevariatie bij honden: Deense dog 107 cm hoog; Chihuahua: 19 cm



WAGENINGEN UR

For quality of life

# Klein aantal genen zorgt al voor grote variatie

- Voor vacht één gen voor gekruld, lang en glad
- Beperkt aantal voor skelet: lengte benen, lengte snuit, vorm van de kop, breedte schedel en dwergvormen
- Eén gen voor eiwithormoon met groot effect op groei/gewicht
- Begin van het ras: kruisen van uitgangsrassen en vervolgens genen fixeren
- **Extremen zijn gemakkelijk te fokken**



# Hoe zijn rassen gemaakt?

- Hond: combinatie van kenmerken: uiterlijk en gedrag door combineren van enkele bestaande rassen
- Fokken met reuen en teven 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 zijn ontstaan door natuurlijke selectie en isolatie
- Gestandaardiseerde rassen ontstaan door kruisingen, hebben stamboek (I&R), rasstandaard en registratie en selectie kenmerken

**Genetische variatie binnen een ras belangrijk voor fitness!**



# 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**



# Natuurlijke selectie

- Aanpassing rassen lokale omstandigheden > fitness
- Temperatuur, ziekten, vruchtbaarheid
- Aanpassing van een ras vraagt grote populatie
- **Ingrepen kunnen natuurlijke selectie uitschakelen!**



# Kunstmatige selectie: Fokkerij

- Ouders selecteren op grond van gewenste kenmerken
  - Als kenmerken erfelijk dan zullen nakomelingen meer lijken op gewenst uiterlijk
- Is veelal gebeurd op gevoel en ervaring
  - Kan effectief zijn
- Wetenschappelijke systematische aanpak in veehouderij voor productie en andere kenmerken
  - Stukken effectiever

**Kans voor rashonden!**





# Gebruiksdoel honden

- Gezelschapsdier
- **Oud worden**
- Goed karakter en gemakkelijk te houden
- Speciale taak
- Uiterlijk



# Fokdoel bij honden

- Gezond, gemakkelijk drachtig en geboren worden
- Passend beenwerk (vooral voor grote honden)
- Gedrag, berekend op de taak
- Aftekening en exterieur



# Systematische registratie van kenmerken

- 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 voor kenmerken
- Ook nodig om DNA bank straks te kunnen benutten!



# Erfelijkheidsgraad

- Hoeveel van de variatie in een kenmerk komt door erfelijkheid
  - Veel kenmerken zijn polygeen; door veel genen bepaald
- Erfelijkheidsgraad  $h^2$ 
  - $h^2 = \text{Var}(G) / \text{Var}(P)$
  - Geeft aan hoe snel een kenmerk door selectie kan veranderen
  - Bepaalt hoe precies je een fokwaarde kan schatten
  - Meestal rond de 30%
  - Lager voor fitness-kenmerken
  - Hoger voor morfologie



# Erfelijkheidsgraden voor de Duitse Herder en de Labrador Retriever

- Zweden: 1310 Duitse Herders en 707 Labrador Retrievers
- Gedragstesten: vier hoofdkenmerken:  $h^2$  15% - 37%
  - Stabiliteit
  - Dienstbaarheid
  - Affinititeit
  - Vurigheid
- Duitse Herders in Zuid Afrika:
  - gewicht 41%; schofthoogte 65%; borstbreedte 81%;
  - lichaamslengte 44%; lengte scheenbeen 67%



# Registratie van kenmerken

- Identificeer en dateer
- Meet nauwkeurig
- Voer direct in (database)
- Afstamming vastleggen > familierelaties (info!)



# Selectie op meerdere kenmerken tegelijk

- Fok gespecialiseerde lijnen (bruikbaar?)
- Tandem selectie: selecteer eerst op A en dan op B en dan op C (kenmerken gerelateerd)
- **Selectie op drempelwaarden als alle kenmerken bekend zijn**
- Gebruik een selectie index (ideaal; maar realistisch?)



# 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!





# 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

- $\pm 100$  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 ( $\sim 4.5$  pups)

## ■ Inteelt 12 %

## ■ Conclusie:

- Blijvende aandacht voor inteelt 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**



# Terugdringen erfelijke aandoeningen

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

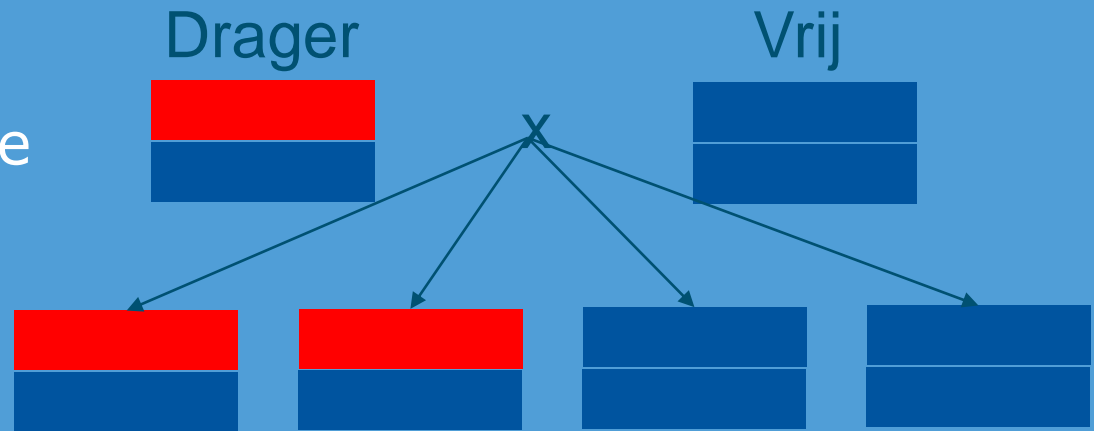


# Fokken met dragers

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

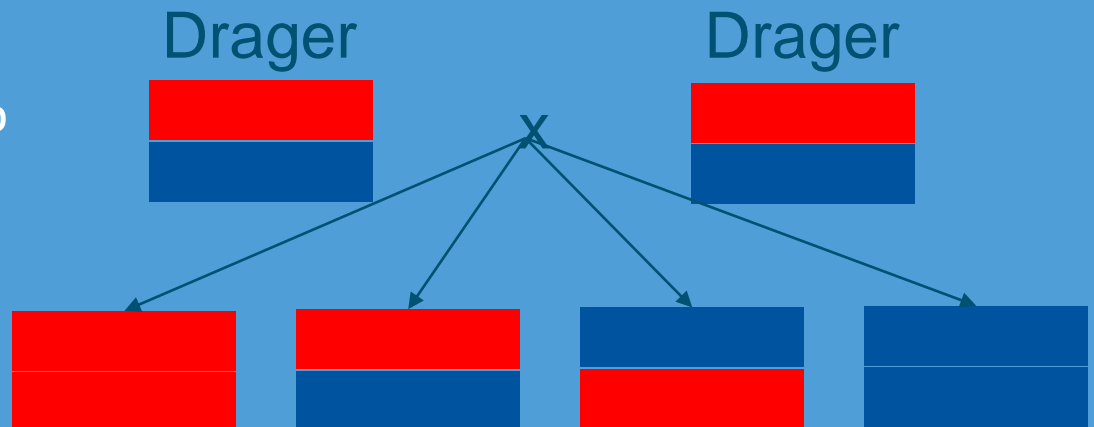
## ■ Drager x Vrij

- Geeft 50% vrije pups



## ■ Zelfs Drager x Drager

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



# 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!***



# Aanbevelingen en conclusies

- Analyseer verwantschap en inteelt in het ras
- Zoek (met deskundige) naar oplossing voor problemen
- Bespreek problemen en oplossingen met de leden
- Verzamel gezondheid, gedrag en exterieur kenmerken in een database
- Stel een fokprogramma op (met deskundige)

*Problemen van rashonden zijn fokkerij fouten uit het verleden die (alleen) door fokkers samen opgelost kunnen worden*

