



Ontwikkeling van een DNA databank en registratiesysteem voor erfelijke aandoeningen en gedragsafwijkingen bij de hond

Samenwerking van de Universiteit Utrecht en Wageningen UR

Onderzoeksprogramma **Welzijn** **gezelschapsdieren**

Samenwerking van de Universiteit Utrecht en Wageningen UR

**ONTWIKKELING VAN EEN DNA DATABANK EN
REGISTRATIESYSTEEM VOOR ERFELIJKE AANDOENINGEN
EN GEDRAGSAFWIJKINGEN BIJ DE HOND**

**Dr. P.A.J. Leegwater
Prof. Dr. J. Rothuizen**

2013

**Universiteit Utrecht
Faculteit Diergeneeskunde
Departement Geneeskunde van Gezelschapsdieren**

Voorwoord

Deze rapportage is het eindproduct van het gelijknamige onderzoekproject binnen het onderzoekprogramma “Welzijn van Gezelschapsdieren”. Erfelijke ziekten (inclusief gedragsafwijkingen) en schadelijke raskenmerken zijn het overduidelijke resultaat van de langdurige selectie die tot de huidige hondenrassen heeft geleid. Ze zijn vaak ernstig, zelfs levensbedreigend of dodelijk, en bovendien vaak gedurende het hele leven of een groot deel daarvan aanwezig. Voor het dier leiden chronische ernstige ziekten onbetwist tot de meest ernstige aantasting van het welzijn. Alle rashonden populaties hebben één of meestal meer erfelijke ziekten en/of schadelijke raskenmerken. Er zijn vrijwel geen objectieve gegevens over de incidentie daarvan, maar die ligt vermoedelijk voor de meeste populaties tussen de 1 en 50% van de dieren. Dierenartsen in de gezelschapsdierensector ervaren deze problematiek unaniem als zeer frequent en ernstig en er is een breed gedragen oordeel dat dit het meest ernstige welzijnsprobleem in de sector gezelschapsdieren is.

Samenwerking van de verschillende verantwoordelijken is een voorwaarde om deze problematiek terug te dringen. Een essentieel gereedschap daarbij is goede en goedkope DNA technologie om bij de fokkerij ouderdieren te kunnen selecteren die geen zieke nakomelingen meer produceren. Zonder deze technologie is een brede aanpak niet mogelijk. Dit project was gestoeld op de snelle ontwikkelingen in de DNA technologie, waardoor niet de technologie maar de beschikbaarheid van DNA monsters de beperking zou worden. Door op tijd een DNA databank te ontwikkelen zou de nieuwe technologie vervolgens snel en efficiënt kunnen worden benut. Tijdens de projectduur is gebleken dat de technische ontwikkelingen zelfs nog sneller gingen dan voorspeld. In dit project heeft toepassing van deze technologie bij rassen waarvan de DNA bank aanwezig was in combinatie met ziektegegevens van de betrokken dieren, geleid tot identificatie van DNA mutaties in twee zeer complexe, voorheen onoplosbare ziekten. Dat niet meer de technologie, maar beschikbaarheid van DNA van goed gefenotypeerde dieren in een populatie bepalend is, is daarmee zonder meer aangetoond.

Voor de opzet van een DNA databank was niet alleen technologie, maar ook samenwerking tussen de Faculteit Diergeneeskunde en de Raad van Beheer essentieel, niet alleen in praktische, maar ook in juridische zin. Dit project heeft inderdaad geleid tot zo'n samenwerking, die tot nu toe nog niet in deze vorm mogelijk was gebleken. Niet alleen is een praktische en juridische samenwerking tot stand gekomen; het project heeft geleid tot geregeld overleg en toenemende samenwerking tussen deze twee organisaties. Daardoor kunnen ook andere belangrijke hordes worden genomen die voor de oplossing van deze problematiek belangrijk zijn. Een belangrijke stap is de toekomstige implementatie van incidentiometingen in deze dierpopulaties in het (fok)beleid, die door deze samenwerking tot stand komt. Effectief beleid is daardoor mogelijk en kan ook worden getoetst en bijgestuurd op effectiviteit. Ten slotte heeft de succesvolle ontwikkeling van dit project en de samenwerkingen daarin mogelijk gemaakt, dat nu binnen de Faculteit Diergeneeskunde een Expertisecentrum Genetica Gezelschapsdieren wordt opgericht. Hierin is ook de KNMvD partner geworden. Dit maakt het mogelijk continue incidentiometingen in gezelschapsdier populaties te koppelen aan DNA technologie, advisering van dierenartsen en fokkerij over gezond fokbeleid en de veterinaire begeleiding, en een goede publieksvoorlichting.

Wij verwachten dat het project DNA databank de belangrijkste verantwoordelijke partijen over een drempel heeft getild, waardoor de bereikte goede samenwerking

DNA databank en ziekteregistratie van erfelijke aandoeningen bij rashonden

voor het eerst kan gaan leiden tot structurele oplossing van dit belangrijke welzijnsprobleem.

Dr. Peter Leegwater
Prof. Dr. Jan Rothuizen

Colofon

Universiteit Utrecht

Faculteit Diergeneeskunde

Departement Geneeskunde van Gezelschapsdieren

Yalelaan 108, 3584 CM Utrecht

Tel. 030-2531589 (secretariaat)

Internet <http://www.diergeneeskunde.nl>

Projectleider: Peter Leegwater
E-mail: P.A.J.Leegwater@uu.nl

Projectteam:

Naam	Email
Dr. Frank van Steenbeek	F.G.vanSteenbeek@uu.nl
Dr. Henri Heuven	H.C.M.Heuven@uu.nl
Manon Vos	M.Vos@uu.nl
Prof. dr. Jan Rothuizen	J.Rothuizen@uu.nl

Startdatum: 1 januari 2009

Einddatum: 1 juni 2013

Opdrachtgever en financiering: Ministerie van Economische Zaken (voordien LNV)

Dit onderzoek is gefinancierd door het Ministerie van Economische Zaken in het kader van het onderzoeksprogramma Welzijn van Gezelschapsdieren.

Inhoudsopgave

Voorwoord	2
Colofon	4
Inhoudsopgave	5
Samenvatting	6
Summary	7
Inleiding	8
Doelstelling	9
Werkwijzen en methoden van het onderzoek	11
Resultaten van het onderzoek	12
Discussie	18
Publicaties uit het project	21
Overige producten	21
Beschrijving internationaal kader	21
Conclusies	23
Aanbevelingen	23

Samenvatting

Erfelijke ziekten en schadelijke raskenmerken vormen veruit het grootste welzijnsprobleem bij rashonden. Het terugdringen van deze ernstige problematiek is een complex proces, waarbij een groot aantal partijen is betrokken.

Alleen met goede DNA tests zijn rashond populaties weer gezond te maken. Fokkerij op basis van DNA diagnostiek gericht op uitbannen van klinische ziekte met behoud van genetische heterogeniteit moet daarbij de doelstelling zijn. Deze is alleen bereikbaar als DNA technologie massaal en goedkoop kan worden ingezet. Een DNA databank gekoppeld aan goede fenotypering van de ziekten die in de populatie voorkomen zijn daarvoor de voorwaarden. Dit project had als doel (1) een structuur te ontwikkelen voor opzet, beheer en gebruik een nationale DNA databank voor rashonden, in combinatie met een fenotypering van de erfelijke ziekten en (2) het aantonen dat de beschikbaarheid hiervan binnen de projectperiode kan leiden tot het vinden van DNA mutaties, waarmee een DNA test kan worden ontwikkeld.

In het project is een samenwerkingscontract tussen de Raad van Beheer en de Universiteit Utrecht ontwikkeld voor opzet, beheer en gebruik van een landelijke DNA database voor alle rashonden in Nederland. Het onderzoek heeft geleid tot de koppeling van verzamelen van materiaal voor DNA isolatie op het moment van aanbrengen van een identificatie chip bij de pups, waarbij het chipnummer wordt gebruikt voor registratie en identificatie van het DNA. Na een pilotperiode is binnen de projectduur gekomen tot de opzet van een DNA databank voor alle rashonden, die nu wordt uitgebouwd.

Ernstige erfelijke ziekten in de drie onderzochte rassen waren aangeboren levershunt in de Cairn terriër, patella luxatie bij de Kooikerhond, en leverontsteking door koperstapeling in de Labrador retriever. In het project is een groot aantal dieren gefenotypeerd voor deze ziekten. DNA technologie bestaande uit een 170K SNP array en Next Generation Sequencing (NGS) is toegepast op de verzamelde monsters van gefenotypeerde dieren. Voor alle drie ziekten zijn chromosoom regio's geïdentificeerd en genen getypeerd. Voor enkele mutaties is nog functionele bevestiging nodig. Aangetoond is dat ook bij zeer complexe ziekten veroorzaakt door vier gen mutaties onder invloed van milieufactoren, mutaties gevonden kunnen worden.

De conclusie is dat met beschikbaarheid van een DNA bank voor alle rashonden in Nederland grootschalige DNA technologie snel en relatief goedkoop tot ontwikkeling van DNA tests kan leiden. Daarmee is de basisvoorwaarde gelegd waarmee de georganiseerde fokkerij actief beleid kan voeren voor gezondmaking van deze populaties. Geadviseerd wordt te komen tot een hiermee samenhangend systeem voor geautomatiseerde incidentiemeting van erfelijke ziekten in populaties van gezelschapsdieren. Beschikbaarheid van incidenties gekoppeld aan de DNA databank maakt effectief beleid en de evaluatie daarvan binnen enkele jaren mogelijk.

Summary

Inherited diseases are by far the most important wellbeing problem in purebred dog populations. Reduction of this problem is a complex process requiring cooperation of many parties in the sector.

It is only possible to reduce the incidence of inherited diseases in these closed populations by using good DNA tests. Dog breeding using such tests should aim at eradication of inherited diseases while maintaining genetic heterogeneity of the population. The large number of DNA tests required to cope with the large amount of different inherited diseases is only possible if DNA technology can be employed at large scale and low cost. This is only possible by the availability of a DNA bank of all animals and their good phenotypical characterization. The aims of the present project were (1) to develop a structure to set up, manage and employ a nation-wide DNA bank for all purebred dogs born, in combination with registration of the inherited diseases in these populations, and (2) to demonstrate that the availability of this combination can lead within the period of the project to detection of causative mutations, based on which DNA tests can be developed.

Within the frame of this project the two cooperating parties, the Dutch Kennel Club and the University Utrecht, have developed a contract of cooperation to set up, manage and employ a national DNA database containing all newly born purebred dogs in the country. Methods have been selected to collect material for DNA isolation when the pups are being chipped for identification. The chip ID is attached to the sample and used in the related database for characterization and identification. After a pilot period but within the period of the project a national DNA database for all purebred dogs born has been set up and is being expanded.

Severe inherited diseases in the three populations used in this project were congenital extrahepatic portosystemic shunt in the Cairn terrier, patella luxation in the Kooiker dog, and hepatitis due to copper accumulation in the Labrador retriever. In this project a large number of dogs have been phenotyped for these diseases. DNA technology employed consisted of a 170K SNP array and Next Generation Sequencing. These techniques were used on the available phenotyped samples. For all three diseases and populations we have identified chromosomal regions and potential causative genes were genotyped. Several mutations were identified and functionally confirmed; for several genes functional confirmation is pending. We have shown that even very complex diseases caused by mutations in four different genes under influence of environmental factors, can still be efficiently resolved.

We conclude that the availability of a DNA bank containing all purebred dogs in the country permits the large scale employment of modern DNA technology leading to quick and relatively cheap identification of mutations as a basis for DNA tests. This lays the foundation for successful breeding towards healthy populations by the organized breeders. We advise to initiate a related system for automated monitoring of incidence of inherited diseases in national companion animal populations. Such data in combination with the DNA bank will complete the instruments required for systematic eradication of these diseases.

Inleiding

Aanleiding tot het onderzoek

Begin 2005 heeft de toenmalige minister van LNV de Raad voor Dierenaangelegenheden verzocht het “Forum Welzijn Gezelschapsdieren” in te stellen. Dit als reactie op de groeiende ongerustheid in de samenleving over het welzijn van gezelschapsdieren. In het Forum waren de meest bij de gezelschapsdierensector betrokken leden van de Raad vertegenwoordigd. De minister vroeg het Forum tot afspraken te komen die het welzijn van gezelschapsdieren in Nederland kunnen verbeteren. Het Forum signaleerde veel welzijnsproblemen bij gezelschapsdieren in Nederland, met name gezondheids- en gedragsproblemen en erfelijke gebreken. Als belangrijke oorzaken noemde het Forum het tekortschieten van de fokkerij en de handel, maar ook dat houders van gezelschapsdieren niet precies weten hoe ze hun dier moeten verzorgen (kennisleemte). In haar Actieplan “Gedeelde Zorg” van maart 2006 stelt het Forum een aantal oplossingen voor. Deze zijn gericht op verbetering van de kwaliteit van de bedrijfsmatige spelers in de sector en op verbetering van de voorlichting aan (potentiële) houders van dieren. Uitgangspunt van dit Actieplan is dat de primaire verantwoordelijkheid voor het welzijn van gezelschapsdieren bij de houders van dieren en bij de sector zelf ligt. Het rapport “Feiten & Cijfers” van het Forum (maart 2006) biedt inzicht in de aantallen en de soorten gezelschapsdieren die in Nederland gehouden worden en in de partijen en organisaties die hierin een rol spelen.

In 2006 is door LNV besloten om in navolging van het welzijnsonderzoek voor landbouwhuisdieren, een onderzoeksprogramma te formuleren dat zich exclusief richt op de gezelschapsdieren. Onder gezelschapsdieren worden in dit verband verstaan dieren die in of bij het huis worden gehouden voor gezelschap, sport of liefhebberij, met uitzondering van paarden en landbouwhuisdieren. Het gaat hierbij om honden, katten en bijzondere dieren.

Met het onderzoeksprogramma “Welzijn Gezelschapsdieren” wil LNV (nu EZ) houders van gezelschapsdieren en hun organisaties op termijn voorzien van bruikbare kennis en inzichten ter verbetering van het welzijn van de gezelschapsdieren in de praktijk. Het Landelijk Informatiecentrum Gezelschapsdieren zou een rol kunnen vervullen bij de verspreiding van deze nieuwe informatie. Het onderzoeksprogramma past in de beleidsagenda van LNV, waarin de volgende doelen zijn opgenomen:

- Inzicht en kennis verkrijgen van de kennisbehoeften c.q. kennisleemtes op het gebied van het welzijn van gezelschapsdieren (welke kennisvragen zijn er op welke terreinen, bij welke spelers en bij welke diersoorten?);
- Identificeren, benoemen en agenderen van de bestaande problemen c.q. knelpunten c.q. tekortkomingen op het gebied van welzijn van gezelschapsdieren. Inzicht en kennis verkrijgen in de omvang, ernst, incidentie en duur van genoemde problemen bij de desbetreffende diersoorten. Mogelijkheden bekijken of, en in hoeverre, onderzoek aan een oplossing van genoemde problemen kan bijdragen. In kaart brengen welke knelpunten middels bewustwordingsprocessen en voorlichting bij de burger onder de aandacht gebracht kunnen en moeten worden;
- Aanleveren van wetenschappelijke gegevens die bijdragen aan een objectieve en deskundige onderbouwing van beleidsbeslissingen.

In het licht van het geformuleerde beleid was de aanleiding voor dit specifieke project als volgt. Erfelijke ziekten vormen bij rashonden onbetwist veruit het grootste welzijnsprobleem, vanwege de daaruit voortvloeiende vaak chronische/levenslange ziekte of dysfunctie. Zonder DNA diagnostiek is het onmogelijk deze problemen effectief terug te dringen. Met DNA diagnostiek kan het probleem effectief worden teruggedrongen, zonder dat daarbij dieren voor de fokkerij worden uitgesloten die belangrijk zijn vanwege hun kenmerken. Het is ondoenlijk voor honderden individuele erfelijke aandoeningen afzonderlijk beleid te ontwikkelen, maar sinds kort is de volledige DNA volgorde van het hondengenoem publiekelijk beschikbaar, en zijn daarop gebaseerd instrumenten ontwikkeld waarmee genen die erfelijke ziekten veroorzaken snel kunnen worden opgespoord. Vergelijkbaar met de snelle ontwikkeling van computers die in hoog tempo sneller, effectiever en goedkoper werden, is ook de DNA technologie in een dergelijke snelle ontwikkeling gekomen. De DNA technologie was tot voor kort grotendeels handwerk en nam voor één ziekte jaren in beslag; dat is nu gereduceerd tot enkele maanden, straks weken per ziekte. De beperking ligt in de toekomst daarom niet meer in de DNA technologie, die voor iedere erfelijke ziekte volgens een vast en routinematig stamien kan worden toegepast. Het is in de toekomst de beschikbaarheid van DNA van dieren uit een populatie met een erfelijk probleem, dat beperkend is. Als nu onderzoek naar een erfelijk probleem wordt gestart, moet veel tijd, geld en energie worden gestoken in het opsporen van de relevante dieren, en het verzamelen van bloed voor DNA isolatie. Inmiddels overleden dieren zijn daarbij verloren, wat soms een ernstige beperking vormt. Een prospectief op te zetten DNA databank waarin van alle rashonden in Nederland DNA is opgeslagen, maakt de inzet van DNA technologie in de toekomst zeer snel en kosten-effectief mogelijk. Daaraan gekoppeld is de beschikbaarheid van goede klinische informatie essentieel, omdat de techniek alleen ingezet kan worden op basis van het verschillen die worden gezocht tussen zieke en gezonde dieren. Klinische informatie op populatieniveau zal nodig zijn om de belangrijkste erfelijke ziekten en schadelijke raskenmerken meetbaar te maken, beleid te prioriteren en het effect daarvan vast te stellen.

Doelstelling

Dit onderzoek had de volgende doelen:

- Ontwikkeling van een DNA databank en registratiesysteem voor erfelijke aandoeningen en gedragsafwijkingen, inclusief de juridische randvoorwaarden
- Aantonen dat een effectief systeem wordt opgezet voor monsterafname, DNA isolatie en opslag en registratie/identificatie
- Toepassen van dit systeem (DNA gekoppeld aan ziekteregistratie) in tenminste twee rashondenpopulaties met ernstige erfelijke ziekten, waarbij binnen de projectduur oorzakelijke DNA varianten worden aangetoond
- Dit onderzoek moet representatief zijn voor de Nederlandse rashonden, en twee grote ras populaties zoals de Labrador Retrievers en de Cairn Terriërs en één of twee kleinere Nederlandse rassen zoals het Kooikerhondje en de Drentse patrijshond omvatten. De omvang moet 5-10% van alle rashonden in Nederland vertegenwoordigen, zodat een algemene toepasbaarheid kan worden aangetoond.
- Ontwikkelen van een duurzame samenwerking tussen de Raad van Beheer op Kynologisch Gebied en de Faculteit Diergeneeskunde, zodat bij succes van het project een vervolg in de toekomst is gegarandeerd en door de sector in stand gehouden kan worden

DNA databank en ziekteregistratie van erfelijke aandoeningen bij rashonden

- Lange termijn doelstelling: Een DNA bank voor alle rashonden in Nederland gekoppeld aan stamboomregistratie en registratie van ziekte en gedragskenmerken.

Werkwijzen en methoden van het onderzoek

Samenwerkingsovereenkomst tussen de Faculteit Diergeneeskunde en de Raad van Beheer

De Faculteit Diergeneeskunde en de Raad van Beheer op Kynologisch Gebied (RvB) hebben een samenwerkingsovereenkomst gesloten waarin de logistiek en het beheer van de DNA bank zijn geregeld en waarin de rechten en plichten van de partijen zijn vastgelegd. Voor de totstandkoming hiervan is geregeld overleg gevoerd tussen het besturen van de RvB en het Departement Geneeskunde van Gezelschapsdieren in samenspraak met de directeur van de Faculteit Diergeneeskunde. Dit overleg werd bijgestaan door de jurist van de RvB en een jurist van de Universiteit Utrecht.

Logistiek voor monsterafname, DNA isolatie, en opslag en identificatie

Van pasgeboren pups zullen speekselmonsters genomen worden door de medewerkers van de RvB tijdens het bezoek waarbij de identificatiechips geplaatst worden. De afgenomen monsters worden geïdentificeerd met de barcode van de geplaatste chip. De fokker ondertekent een overeenkomst waarin deze afstand doet van de zeggenschap over het monster. De monsters worden naar het laboratorium van GD gestuurd waar het DNA wordt geïsoleerd en opgeslagen. Het genetica laboratorium van GD onderzoekt de beste methode van DNA afname en isolatie waarbij speeksel/wangslimvlies wordt vergeleken met gouden standaard (bloed). Als de beste methode is geïdentificeerd zullen medewerkers van GD zorgen voor goede instructie en begeleiding van de medewerkers van de RvB die de chips plaatsen en materiaal voor DNA afnemen.

Proof of principle

De twee aandoeningen die worden gebruikt om de toepassingen van een DNA bank in combinatie met systematische verzameling van gezondheidsgegevens uit te werken, zijn levershunt bij Cairn terriërs en patella luxatie bij Kooikerhondjes. In de loop van het project wordt bepaald of nog een ziekte bij een derde ras wordt geïncorporeerd. Vanwege de al bestaande goede samenwerking met de betreffende rasvereniging zou de Labrador Retriever daarvoor het meest in aanmerking komen. Levershunts en patella luxatie komen ook in een groot aantal andere rassen voor en het is te verwachten dat bij het vinden van de oorzakelijke mutaties veel meer rassen dan alleen de Cairn terriërs en Kooikerhondjes daarvan zullen profiteren. De mogelijkheid dat dit onderzoek een uitstralend effect heeft naar andere rassen met deze problemen is groot.

In de Labrador Retrievers komt een erfelijke vorm van koperstapeling voor waardoor chronische leverontsteking en levercirrose ontstaan, waardoor het dier op een leeftijd van 4-8 jaar ernstig ziek wordt en kan overlijden. Dit probleem komt in een groot aantal andere rassen voor, en zal indien mogelijk als derde ziekte in deze populatie worden onderzocht. Het proof of principle zal zijn geleverd door binnen de termijn van het onderzoeksprogramma voor deze ziekten de oorzaak in het DNA vast te stellen, als basis voor een DNA test waarmee de fokkerij kan gaan werken aan het gezond maken van de populaties.

Resultaten van het onderzoek

Samenwerkingsovereenkomst tussen de Faculteit Diergeneeskunde en de Raad van Beheer

- Het eigendom en de intellectuele eigendomsrechten, waaronder het auteursrecht en het databankenrecht, met betrekking tot de DNA-databank en de daarin opgeslagen gegevens en materialen berusten bij de UU.
- Er wordt een overlegorgaan gevormd tussen GD en de RvB ten behoeve van de samenwerking. Deze bestaat uit 2 leden van GD en 2 leden van de RvB. Een van de leden namens GD treedt op als voorzitter. Het overlegorgaan draagt zorg voor uitwisseling, afstemming en evaluatie van de activiteiten binnen de samenwerking.
- De RvB verzoekt fokkers en/of eigenaren van rashonden namens GD om medewerking aan de DNA-databank van GD en neemt DNA-materiaal af bij deze rashonden. De RvB brengt de DNA-databank actief onder de aandacht van haar leden, onder meer door middel van campagnes gericht op de doelgroepen.
- Het departement GD is verplicht de RvB te informeren welk DNA-materiaal voor welk onderzoek wordt gebruikt en door welke organisatie het onderzoek wordt uitgevoerd.
- Diagnostische testen die dankzij de DNA bank ontwikkeld worden zullen zonder meerkosten ter beschikking komen van de Nederlandse kynologie. Daarmee worden ontwikkelde tests zonder hoge kosten gemakkelijk beschikbaar.

DNA isolatie en identificatie

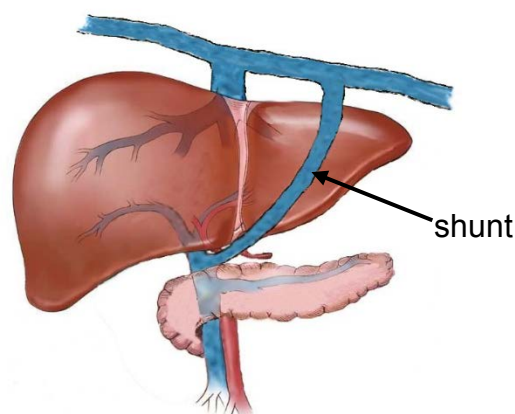
In de besprekingen over de manier van DNA isolatie en identificatie zijn vertegenwoordigers van de rasverenigingen van Cairn terriërs, Labrador retrievers, en Boxers betrokken. Vertegenwoordigers van deze verenigingen hebben meegedacht met de opzet en pups van deze rassen worden als eerste ingeschakeld bij de systematische verzameling van DNA voor de DNA bank. Daarmee werd bereikt dat de overeengekomen werkwijzen niet alleen technisch en juridisch goed waren, maar ook in de praktijk voor de fokker acceptabel, als voorwaarde voor een voldoende draagvlak.

De hoogste opbrengst aan DNA wordt bereikt met isolatie uit bloedmonsters in vergelijking met wangslimvlies of speekselmonsters. Uit de eerste contacten over de opzet van een DNA bank met de rasverenigingen bleek dat de inzameling van bloedmonsters van pups op weerstand bij de fokkers zou stuiten en ten koste zou gaan van de participatie. Onderzocht is daarom of de opbrengst en kwaliteit van DNA uit speeksel voldoende is voor de doeleinden van het project. Het DNA van bloedmonsters en DNA uit speeksel van dezelfde pups is vergeleken met de meest gebruikte analyse methoden. De opbrengst en kwaliteit van het DNA uit speeksel bleek ruim voldoende te zijn. Een belangrijk bijkomend voordeel is dat de speekselmonsters niet genomen hoeven te worden door een dierenarts. De medewerkers van de Raad van Beheer die de nesten bezoeken en microchips bij de pups plaatsen zijn geïnstrueerd in de monsternamen.

Proof of principle: ziekteregistratie en DNA analyse bij Cairn terriërs, Kooikerhondjes en Labrador retrievers

Ziekteregistratie en DNA analyse bij Cairn terriërs met Levershunt

Ongeveer 2% van de Cairn terriërs blijkt te worden geboren met een levershunt. In het geval van dit ras betreft het een extra bloedvat die buiten de lever om de poortader en de holle ader verbindt (Figuur 1). Door de bypass wordt het bloed niet gezuiverd van toxische stoffen en dit leidt tot ziekteverschijnselen en het achterblijven van de ontwikkeling van de lever. De symptomen bestaan uit een ernstige disfunctie van de hersenen, omdat toxinen vanuit de darm niet door de lever worden gezuiverd. Toenemende neurologische symptomen leiden in de meeste gevallen na een aantal jaren tot de dood.



Figuur 1. Lever met extrahepatische portosystemische shunt. De shunt wordt gevormd door een ader die bij een normale embryonale ontwikkeling niet aangelegd wordt. Dit type shunt wordt voornamelijk gezien bij een groot aantal rassen van kleine honden zoals de Cairn terriër, Dwergschauzer en Jack Russell terriër.

Vanaf 1990 worden pasgeboren Cairn terriër pups systematisch onderzocht op de aanwezigheid van een shunt door bepaling van het ammoniakgehalte in het bloed. Bij een te hoge waarde vindt vervolgonderzoek plaats ter bevestiging van de diagnose, en door een operatieve ingreep kan de shunt gesloten worden. Vanaf 2000 wordt van de honden met een shunt en van de nestgenoten DNA geïsoleerd. Daardoor is een bestand ontstaan waarmee de moleculaire achtergrond van shunt onderzocht kan worden.

In het project is het DNA van 48 Cairn terriërs met een levershunt in kaart gebracht en vergeleken met dat van 47 Cairn terriërs zonder shunt. In het onderzoek is samengewerkt met het door de EU gefinancierde LUPA project. Uit deze vergelijking zijn twee chromosoomgebieden naar voren gekomen die een verschil laten zien tussen deze twee groepen honden. Dit betekent dat er in deze gebieden van de shunthonden genen zijn die verschillen bevatten t.o.v. van de genen in gezonde honden. Per gebied is één van deze verschillen waarschijnlijk direct betrokken bij het ontstaan van de shunt.

De chromosoomgebieden zijn vervolgens onderzocht in 96 honden met een shunt en 96 controle honden van 8 andere rassen. Er werden overeenkomsten gevonden tussen het DNA van patiënten van alle rassen. De overeenkomst tussen patiënten van verschillende rassen bevestigt de betrokkenheid van de chromosoomgebieden bij de aandoening. Hieruit blijkt namelijk dat individuele honden met een shunt dezelfde

DNA mutatie geërfd hebben van een gemeenschappelijke verre voorouder die drager was van de mutatie.

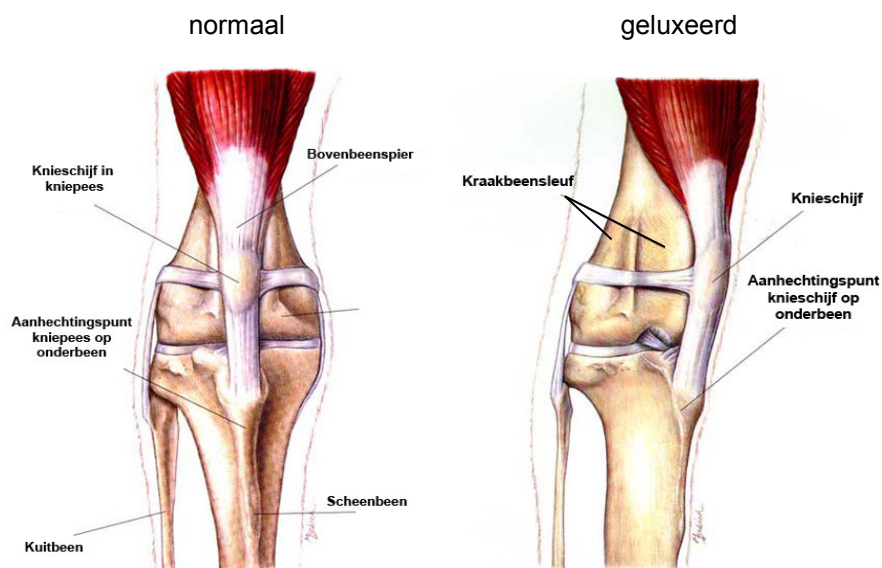
Vervolgens is door grootschalige DNA sequentie analyse van 48 shunthonden en 48 controles van diverse rassen gezocht naar de oorzakelijke mutatie. Deze analyse omvat 138 genen die in de twee geassocieerde gebieden liggen. Deze analyse heeft uitgewezen, dat er bij de Cairn terriër en zes andere rassen waarbij levershunt veel voorkomt, acht genen betrokken kunnen zijn bij het ontstaan van de ziekte, verdeeld over de twee geassocieerde gebieden.

Om de oorzakelijke rol van deze acht genen met zekerheid aan te tonen, wordt in zebrevissen onderzocht wat het expressie patroon tijdens de embryonale ontwikkeling is. Door de genen in een vroeg stadium uit te schakelen, wordt daarna onderzocht of daardoor een vergelijkbare fout in de vaatontwikkeling in zebrevissen ontstaat. Deze experimenten zijn nodig om voor de verantwoordelijke genen die binnen de kritische chromosoomgebieden oorzaak en gevolg vast te stellen. Voor dit laatste onderdeel wordt gebruik gemaakt van de expertise van het Departement Pathobiologie van de Faculteit Diergeneeskunde. Er zijn voor twee genen effecten aangetoond die vergelijkbaar zijn met de gestoorde vaatontwikkeling zoals die bij de Cairn terriër en zes andere hondenrassen wordt gezien. Het onderzoek naar de overige zes genen is nog niet afgerond maar wel gaande.

Er wordt op korte termijn een test ontwikkeld waarmee de verspreiding van de verantwoordelijke varianten in de betrokken ras populaties onderzocht zal worden. Met zo'n test kan dan in de toekomst een gericht beleid worden gevoerd om deze ernstige ziekte terug te dringen. Het onderzoek dat is uitgevoerd op basis van de DNA bank en klinische ziekteregistratie bij de Cairn terriër leidt er dus toe dat niet alleen voor de Cairn terriërs, maar ook voor zes andere rashondenpopulaties DNA tests beschikbaar komen. Hiermee krijgen de fokkers en rasverenigingen instrumenten in handen om de fokkerij te sturen naar gezondmaking van deze rassen.

Ziekteregistratie en DNA analyse van Patella luxatie bij de Kooikerhond

Patella luxatie is een aandoening van het kniegewricht waarbij de knieschijf en de aangehechte kniepees gemakkelijk in zijwaartse richting verschoven kan worden (Figuur 2). Dit is een aandoening die bij meerdere rassen voorkomt en die in ernstige gevallen kan lijden tot kreupelheid. Door patella luxatie kan het kniegewricht niet meer gestrekt worden.



Figuur 2. Patella luxatie. Normaal blijft de knieschijf en de aangehechte kniepees in de kraakbeensleuf gesitueerd. Bij luxatie is deze zijwaarts uit de sleuf verschoven en is de knie verdraaid.

Van de 850 Kooikerhondjes die gecontroleerd zijn door een ervaren orthopeed waren er 198 (23%) die in meer of mindere mate een luxerende patella hadden. De afgelopen 12 jaar is door het testen op dragerschap van het gen voor de ziekte van Von Willebrand een DNA bestand opgebouwd van meer dan 2000 Kooikerhondjes. Van 60 honden met patella luxatie was DNA aanwezig in ons bestand. Met deze groep wordt de genetische achtergrond van patella luxatie onderzocht. Net als bij de Cairn terriërs was ook hier een snelle toepassing van DNA technologie mogelijk dankzij de aanwezigheid van een DNA bestand in combinatie met een centraal bestand van gezondheidsgegevens.

In samenwerking met het LUPA project is het DNA van 48 Kooikerhondjes met patella luxatie vergeleken met dat van 42 Kooikerhondjes zonder luxatie. Een variant van één chromosoomgebied lijkt geassocieerd te zijn met de aandoening. Bevestiging van het resultaat wordt gezocht door het gebied in aangedane Kooikerhondjes te vergelijken met het gebied in Keeshonden en in Flatcoated retrievers met patella luxatie. Dit deel van het onderzoek wordt gedaan in samenwerking met de promovendus Chalika Wangdee en met prof. Herman Hazewinkel van ons departement. Bij bevestiging van deze mutatie als oorzaak van patella luxatie in deze andere rassen, kan een DNA test worden ontwikkeld. Deze kan dan niet alleen voor de Kooikerhond, maar ook voor andere rassen worden toegepast. Hiermee kan in de toekomst door gerichte fokkerij de incidentie van deze ziekte worden teruggedrongen.

Ziekteregistratie en DNA analyse van koperstapeling en hepatitis in de Labrador Retriever

Doordat in het onderzoeksproject het tot stand komen van de samenwerkingsovereenkomst tussen de Faculteit Diergeneeskunde en de Raad van Beheer meer tijd in beslag nam dan was voorzien, waardoor de opbouw van de DNA databank pas in een later stadium kon starten, werd in overleg met de contactpersoon bij het Ministerie een deel van het budget bestemd voor het onderzoek naar een derde ras populatie met een ernstige erfelijke ziekte.

De Labrador Retriever is één van de rassen die bemonsterd werden in de pilot fase van het project. Deze rasvereniging heeft een actief beleid in het bestrijden van erfelijke ziekten. Daarbij is in samenwerking met de Faculteit Diergeneeskunde een grote database opgebouwd van geregistreerde ziekten in combinatie met de verzameling van DNA. Op deze goede basis kon in het kader van dit project een effectief vervolg worden bereikt met optimaal resultaat voor de ras populatie met uitstraling naar andere rassen. In dit ras komt een erfelijke vorm van koper geassocieerde hepatitis voor. Dit is een chronische leverontsteking, die geleidelijk een ernstige verbindweefseling van de lever en levercirrose veroorzaakt (Fig. 3). Op een leeftijd van 5-7 jaar zal deze leverfunctiestoornis vaak dodelijk verlopen. Van twee genen zijn door eerder onderzoek varianten geïdentificeerd die zeer oorzakelijk zijn betrokken zijn bij het ziektebeeld. Van deze varianten is functioneel onderzoek uitgevoerd om deze betrokkenheid te bevestigen. Op grond daarvan is de bevestiging verkregen, zodat voor deze twee mutaties een DNNA test kan worden ontwikkeld. Daarnaast is de betrokkenheid van nog twee andere chromosoomgebieden aangetoond. Deze gebieden zijn in het huidige project in detail verder onderzocht door bepaling van de DNA volgorde om de verantwoordelijke genen aan te kunnen wijzen. De DNA bepalingen zijn volledig uitgevoerd en het onderzoek verkeert op dit moment in het stadium van bioinformatische analyse. De technische fase van het onderzoek is volledig afgerond, zodat het zeker is dat de bioinformatica waarin zieke en gezonde dieren worden vergeleken, de nog ontbrekende mutaties die het ziektebeeld verklaren zal opleveren. Dit onderzoek zal ten goede komen aan andere rassen waarin een soortgelijke vorm van hepatitis door koperstapeling voorkomt, zoals de Dobermann, Dalmatiër, Skye terriër, West Highland White terriër en de Cocker spaniël.



Figuur 3. Levercirrose, waardoor de lever klein en knobbelig wordt en nauwelijks meer functioneert. Dit is het eindstadium van chronische leverontsteking door erfelijke koperstapeling bij Labrador retrievers en veel andere honderrassen. Koperstapeling is een voorbeeld van een zeer complexe ziekte, die door mutaties in vier verschillende genen wordt veroorzaakt en bovendien door milieu factoren wordt beïnvloed. Het dieet is daarbij een bepalende factor. Het onderzoek zal leiden tot een reeks van DNA testen, die in onderlinge samenhang moeten worden toegepast om de

ziekte succesvol te kunnen bestrijden. Een dergelijke complexe ziekte kon tot voor kort niet worden opgelost en is door de zeer snelle ontwikkeling van de DNA technologie nu oplosbaar geworden. De complexiteit van de te ontwikkelen DNA testen betekent dat op individuele basis fokadviezen gegeven moeten worden door specialisten op het gebied van genetische epidemiologie in samenspraak met veterinaire specialisten.

Discussie

Erfelijke ziekten zijn samen met de eraan gerelateerde schadelijke raskenmerken hét allergrootste welzijnsprobleem bij honden. Met name populaties van rashonden worden geteisterd door frequent voorkomende, vaak chronische, invaliderende en soms ook dodelijke ziekten. Er is geen rashond populatie uitgezonderd van dit probleem. Het ontstaan ervan hangt nauw samen met de fokkerij. Bij de vorming van hondensrassen is de eeuwenlang geselecteerd op gewenste uiterlijke kenmerken en vormen van gewenst gedrag, zoals voor waak- en herdersfuncties. Dit heeft geleid tot een enorme variatie in uiterlijke kenmerken en gedrag tussen de verschillende ras populaties. Binnen iedere populatie is weinig variatie aanwezig en wordt voortdurend gestreefd naar fokproducten die de “ideale” ras standaard zo dicht mogelijk benaderen.

De voortdurende selectie op gewenste uiterlijke en gedragskenmerken heeft geleid tot inteelt en verlies aan genetische heterogeniteit. De toevallige ziektemutaties die in de voorouders aanwezig waren, die de basis hebben gevormd bij het ontstaan van de huidige ras populaties, zijn onbewust en ongezien mee geselecteerd en bevoordeeld. Dat heeft geleid tot het uitbannen van een groot aantal ziekten, tegelijk met het bevoorstellen van een klein aantal andere erfelijke ziekten per populatie. Op deze wijze heeft iedere ras populatie haar eigen ras gebonden ziekten ontwikkeld. Per ras populatie zijn dit dus slechts enkele, specifieke ziekten. De genen die daarvoor verantwoordelijk zijn hebben net als de gewenste ras eigenschappen, in hetzelfde selectieproces hun heterogeniteit voor een groot deel verloren. Daardoor zijn de ziekteverwekkende mutaties sterk bevoordeeld en komen de ras gebonden ziekten in hoge frequentie voor. Terwijl in een aselekte populatie zoals de mens erfelijke ziekten een frequentie hebben van 1 op 1.000-10.000 individuen, komen bij honden ras populaties erfelijke ziekten voor in een frequentie van 1-50%. Gemiddeld is de frequentie van iedere erfelijke ziekte in rashonden dus tenminste een factor 1.000 hoger dan bij een niet ingeteelde populatie. Daarbij komt dat iedere rashonden populatie een aantal erfelijke ras gebonden ziekten heeft, zodat bij vijf ziekten in een ras er sprake is van een factor 5.000.

Deze ernstige aantasting van de gezondheid van rashonden heeft tot toenemende publieke verontwaardiging geleid. De maatschappelijke druk op de fokkerij is enorm en de overkoepelende organisatie, de Raad van Beheer op Kynologisch Gebied, heeft zich dan ook sterk gecommitteerd aan het vinden van een oplossing. Daarbij is ook duidelijk dat het bestaan van verschillende rassen grote waardering ondervindt. De consument/dierhouder kiest ondanks de gezondheidsproblemen steeds weer voor hetzelfde ras, ook als het voorgaande huisdier aan een ernstige erfelijke ziekte is overleden. Dit is zeer recent nog eens onderstreept door de resultaten van het in opdracht van het Ministerie van Economische Zaken uitgevoerde onderzoek (OND-2012-001) “Liefde maakt blind?”. Het is daarom zaak oplossingen te vinden voor gezondmaking van rasdierpopulaties zonder de op zich hoog gewaardeerde rassen op te geven.

Zoals boven genoemd, is de ras vorming gepaard gegaan aan een verlies van genetische heterogeniteit. Door een verdergaande erosie van de heterogeniteit zullen steeds meer erfelijke ziekten de op gaan opsteken. Het is daarom in de toekomst van belang bij fokkerij eisen te stellen aan het bewaken van een zo groot mogelijke genetische heterogeniteit. Hiermee is echter de huidige situatie op geen enkele wijze

op te lossen. Dat kan uitsluitend door per ras populatie voor de belangrijkste ziekten een DNA test te gebruiken waarmee de fokkerij kan kiezen voor ouderdieren die het zieke fenotype niet reproduceren. Met goede DNA diagnostiek is het mogelijk ook binnen de huidige gesloten populaties zodanig te selecteren dat de heterogeniteit niet verder afneemt, terwijl de incidentie van ziekte afneemt en deze geleidelijk wordt uitgebannen. In het verleden was de benodigde DNA technologie voor het vinden van de oorzakelijke mutatie, nodig voor het ontwikkelen van een DNA test, zeer arbeidsintensief en tijdrovend. Ten tijde van de start van het onderzoekprogramma “Welzijn Gezelschapsdieren” was er echter een enorme versnelling gaande in de ontwikkeling van DNA technologie. Op dat moment werden onderzoeken die tot dan toe in vijf of zes jaar werden gedaan, mogelijk in een half jaar. Voorzien werd dat deze “high throughput” technieken zich steeds sneller zouden ontwikkelen, zodat op korte termijn de DNA technologie niet meer de beperking (in tijd en geld) zou vormen. Het was te voorzien dat massale gestandaardiseerde technologie grote aantallen monsters tegelijk zou kunnen analyseren tegen steeds verder reducerende tarieven. Het gezond maken van de huidige rasdierpopulaties werd daarmee steeds minder een utopie, maar leek snel realiseerbaar. Dit leidde tot een paradigma verschuiving: niet de DNA technologie is straks beperkend, maar de beschikbaarheid van DNA monsters van goed gefenotypeerde dieren. Hierop was het project “Ontwikkeling van een DNA databank en registratiesysteem voor erfelijke aandoeningen en gedragsafwijkingen van de hond” gebaseerd. Dit project bestond uit twee hoofdcomponenten: (1) het ontwikkelen van een DNA databank en (2) het aantonen dat in ras populaties waarvan DNA van goed gefenotypeerde ziektegegevens beschikbaar zijn, snel en effectief mutaties kunnen worden opgespoord als basis voor DNA tests waarmee de fokkerij in staat wordt gesteld gezonde dieren te gaan fokken.

Het ontwikkelen van een DNA databank is langzamer gegaan dan was voorzien, maar uiteindelijk succesvol afgerond. Daarbij speelden technische en organisatorisch/juridische factoren een rol.

Technisch was het belangrijk een methode te vinden om bij pups tijdens het aanbrengen van een identificatiechip materiaal voor DNA isolatie af te nemen. De deelnemende partijen waren het er snel over eens dat dit het enige logische moment is voor afname, labellen en registeren van het materiaal. Factoren waren dat de pups dan nog bij de fokker zijn, die verantwoordelijk is voor gezond fokbeleid. In een later stadium zouden de honden zijn verspreid over een ongeveer tienmaal groter aantal houders zonder een dergelijke verantwoordelijkheid. Bovendien is de identificatiechip een unieke identificatie, waarvan de code direct op het DNA monster en in de computer database kan worden opgeslagen, zodat eenduidige identificatie en registratie zouden zijn gegarandeerd. Hoewel iedere moleculair bioloog de voorkeur heeft voor bloed als bron van DNA, was bloedafname bij zulke jonge pups niet aanvaardbaar en moest naar andere bronnen gezocht worden. Uiteindelijk heeft dat geleid tot een robuust systeem van wangslimvlies afname met een klein borsteltje. Uit de cellen van dit materiaal kon voldoende DNA worden geïsoleerd om alle te verwachten DNA technieken te kunnen uitvoeren. Na de experimenteer en pilotfase is deze methodiek in het onderzoek toegepast. Inmiddels heeft dit systeem zich bewezen als een robuust en grootschalig toepasbare methode.

Organisatorisch en juridisch was het tot stand komen van de DNA databank ingewikkelder. De twee betrokken partijen, de Raad van Beheer en de Faculteit Diergeneeskunde/Universiteit Utrecht, moesten vele punten oplossen over de eigendom, het rechten en plichten rondom gebruik, en de wijze van omgaan met de

resultaten van onderzoek op grond van de DNA databank. Daarbij was het van groot belang af te stemmen met de achterban aan beide zijden om een voldoende draagvlak te garanderen. Dit heeft geleid tot een zeer goede samenwerking waarbij een overeenkomst is gesloten over de wijze van tot stand komen en beheren van een DNA databank waarin materiaal van alle rashonden die in Nederland worden geboren, is opgeslagen. Een nog verder gaande stap die recent is genomen is de totstandkoming van een brede samenwerkingsovereenkomst tussen de Raad van Beheer op Kynologisch Gebied en het Expertisecentrum Genetica Gezelschapsdieren van de Faculteit Diergeneeskunde, met als doel gezamenlijk de bestrijding van erfelijke ziekten in rashondenpopulaties ter hand te nemen en ook externe fondsen gezamenlijk te benaderen voor financiering daarvan. Dit heeft recent geleid tot verwerven van een subsidie van ongeveer 70.000 euro ten behoeven van de ontwikkeling van DNA tests voor ziekten in enkele Nederlandse hondenrassen.

In de ruim vierjarige duur van het onderzoekprogramma is gebleken dat de voorspelde ontwikkeling in DNA technologie nog sneller is gegaan dan verwacht. Hogere snelheid, grootschaligheid en afname van kosten per eenheid product zijn daarbij in toenemende mate de kenmerken. De verwachting dat DNA technologie ingezet kan worden voor alle relevante erfelijke ziekten in rashond populaties, is daarmee ruimschoots uitgekomen. Het project heeft geleid tot een structurele samenwerking tussen de twee partijen, Raad van Beheer en Universiteit Utrecht. De Raad heeft zich daarbij gecommitteerd aan het verder opbouwen en bekostigen van de DNA databank. De Faculteit Diergeneeskunde heeft in haar recente beleidsplan de opzet van het Expertisecentrum Genetica Gezelschapsdieren opgenomen. Dit expertisecentrum is inmiddels opgericht en stelt zich ten doel vanuit de diergeneeskunde (eerstelijns praktijken en specialistische universiteitskliniek) incidenties van erfelijke ziekten in rashond populaties meetbaar te gaan maken. Daardoor wordt van deze populaties bekend met welke incidentie en familiale verdeling erfelijke ziekten voorkomen. Door deze gegevens te koppelen aan de DNA databank ontstaat de infrastructuur om DNA technologie snel en effectief in te gaan zetten. De daaruit voortkomende producten zullen de fokkerij voor het eerst in staat stellen een effectief fokbeleid te formuleren om met behoud van de rassen gezonde honden te fokken. De doorlopende incidentiemetingen van het Expertisecentrum maken het daarna mogelijk het effect van dit beleid te meten en het zo nodig bij te stellen.

Publicaties uit het project:

Van Steenbeek FG (2013) The Genetic Background of Congenital Portosystemic Shunts in Dogs. Proefschrift, Universiteit Utrecht, ISBN 978-90-6464-668-3

Van Steenbeek FG, Spee B, Penning LC, Kummeling A, Van Gils HM, Grinwis GCM, Van Leenen D, Holstege FCP, Vos-Loohuis M, Rothuizen J, Leegwater PAJ (2013) Altered subcellular localization of Heat Shock Protein 90 is associated with impaired expression of the Aryl Hydrocarbon Receptor pathway in dogs. Plos One, Accepted for publication.

Fieten H, Dirksen K, Van den Ingh TSGAM, Winter E, Watson AL, Leegwater PAJ, Rothuizen J (2013) D-Penicillamine treatment of copper associated hepatitis in Labrador retrievers. Vet J, in press.

Van Steenbeek FG, Van den Bossche L, Grinwis GCM, Kummeling A, Van Gils IHM, Groot Koerkamp MJA, Van Leenen D, Holstege FCP, Penning LC, Rothuizen J, Leegwater PAJ, Spee B (2013) Aberrant gene expression in dogs with portosystemic shunts. Plos One, Accepted for publication.

Fieten H, Hooijer-Nouwens BD, Biourge VC, Leegwater PA, Watson AL, Van den Ingh TS, Rothuizen J (2012) Association of dietary copper and zinc levels with hepatic copper and zinc concentration in Labrador retrievers. J Vet Intern Med 26, 1274-1280.

Van den Bossche L, Van Steenbeek FG, Favier RP, Kummeling A, Leegwater PA, Rothuizen J (2012) Distribution of extrahepatic congenital portosystemic shunt morphology in predisposed dog breeds. BMC Vet Res 8, 112. (Epub ahead of print)

Fieten H, Leegwater PA, Watson AL, Rothuizen J (2012) Canine models of copper toxicosis for understanding mammalian copper metabolism. Mamm Genome 23, 62-75.

Van Steenbeek FG, Van den Bossche L, Leegwater PA, Rothuizen J (2012) Inherited liver shunts in dogs elucidate pathways regulating embryonic development and clinical disorders of the portal vein. Mamm Genome 23, 76-84.

Overige Producten:

In de projectperiode zijn 7500 DNA monsters van honden verzameld voor deze gezondheidsprojecten en DNA diagnostiek. Ongeveer 1500 daarvan waren afkomstig van Labrador retrievers. Deze monsters kunnen in de toekomst ook voor andere dan de genoemde ziekten worden ingezet. Daarnaast is in de projectperiode een mutatie voor dwerggroei bij Duitse herders, Saarlose wolfshonden en Tsjechoslowaakse wolsfhonden gevonden. Er zijn 450 honden getest op deze mutatie, waarbij 25% van de geteste honden drager bleek te zijn.

Beschrijving internationaal kader

De DNA monsters van de Cairn terriërs en de Kooikerhondjes zijn in een eerste stap geanalyseerd in het kader van het LUPA project, een consortium van 20 Europese

DNA databank en ziekteregistratie van erfelijke aandoeningen bij rashonden

universiteiten die samenwerken op het gebied van erfelijke ziekten bij de hond. LUPA wordt gefinancierd door de Europese Unie.

Conclusies

In dit project is een duurzame samenwerking ontstaan tussen de Raad van Beheer (RvB) en de Faculteit Diergeneeskunde/Universiteit Utrecht (UU), met als doel het bestrijden van erfelijke ziekten bij rashonden.

- Het is mogelijk materiaal te verzamelen bij jonge pups op het moment dat een identificatiechip wordt ingebracht; uit wangslimvlies wordt voldoende DNA geïsoleerd om alle nodige technologie te kunnen toepassen; registratie en identificatie met het chipnummer biedt een sluitend systeem
- Er is een DNA databank ontstaan die duurzaam wordt gevoed en gefinancierd door de RvB en beheerd in samenwerking met de UU
- In drie rasdierpopulaties is aangetoond dat de gecombineerde beschikbaarheid van DNA monsters en goed gefenotypeerde ziektegegevens snel tot ontdekking van de oorzakelijke mutatie(s) kan leiden als basis voor een test voor de fokkerij
- Zelfs zeer complexe ziekten veroorzaakt door vier genen onder invloed van milieu invloeden, kunnen binnen een redelijke tijd worden opgelost
- Door koppeling van de DNA bank van een systeem voor meting van incidentie en verspreiding in de populatie van erfelijke ziekten kan een effectieve bestrijding van erfelijke ziekten in rashonden worden bereikt

Aanbevelingen

Op grond van succesvolle resultaten bij dit onderzoekproject: gebruik van DNA bank en fenotypering in drie beschikbare populaties laat zien dat voor de complexe ziekten levershunt, patella luxatie en koperstapeling de oorzaak op DNA niveau binnen enkele jaren is vast te stellen. Daarmee komt een DNA test binnen bereik waarmee beleid kan worden gevoerd om de ziekte efficiënt te voorkomen in de populatie. In alle drie deze gevallen leidt de identificatie van de oorzakelijke mutaties tot DNA tests die voor een groot aantal ras populaties van belang zijn.

Aanbevelingen om deze potentieel succesvolle strategie in de toekomst in de breedte effectief te maken:

1. maak Raad van Beheer verantwoordelijk voor deelname van fokkers aan een bestrijdingsprogramma
2. gebruik het Expertisecentrum Genetica Gezelschapsdieren van de Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Utrecht voor de coördinatie van DNA technologie en ziektegegevens om DNA tests te ontwikkelen
3. maak de ontwikkeling mogelijk van een systeem waarmee geautomatiseerd incidenties van erfelijke ziekten en schadelijke raskenmerken worden gemeten in gezelschapsdier populaties
4. koppeling van incidentie gegevens aan een DNA bank is in de toekomst de meest effectieve strategie voor beleid ter preventie van erfelijke ziekten in rashonden
5. gebruik het LICG voor de communicatie van de resultaten en bewustwording van het publiek

