

Genomics tegen erfelijke gebreken

Bart Ducro
Animal Breeding and Genomics Centre



ANIMAL SCIENCES GROUP
WAGENINGENUR



Overzicht

Gevolgen van Inteelt

Erfelijke gebreken

Bestrijding erfelijke gebreken

Rol genomics



Effect van inteelt?

Erfelijke gebreken

Inteeltdepressie

- lagere melkproductie in rundvee
- langer kalfinterval
- reproductie in paarden
- IQ bij de mens

Verlies genetisch materiaal

- verlies adaptatie
- lijnenteelt naar andere omgeving



Remedie:
**inteelt-
beheersing**



-
- Selectie tegen erfelijke gebreken



Erfelijke gebreken

dus selectie mogelijk

Methode:

- Controleer aanwezigheid
- Goed- of afkeuren



Resultaat:

- Succes beperkt!!

Hoe te selecteren tegen erfelijke afwijkingen?



Erfelijke gebreken: type van vererving:

Monogeen:

- Meestal recessief
- Homozygoot recessieven zichtbaar
- Dragere niet zichtbaar

} aa → ziek
Aa → niet ziek

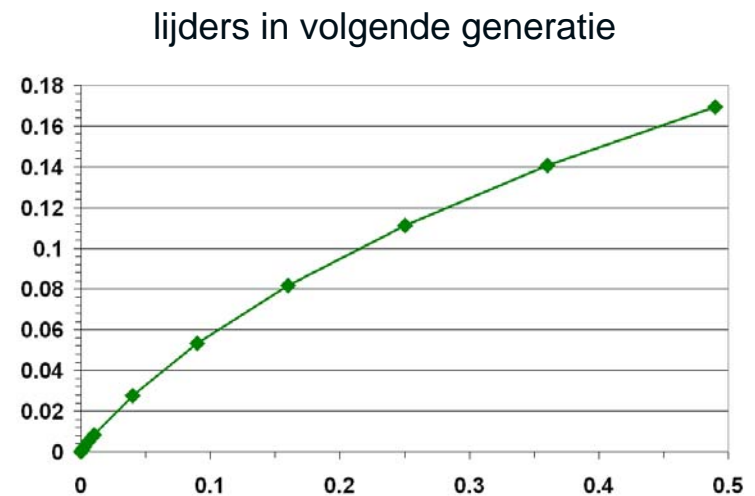
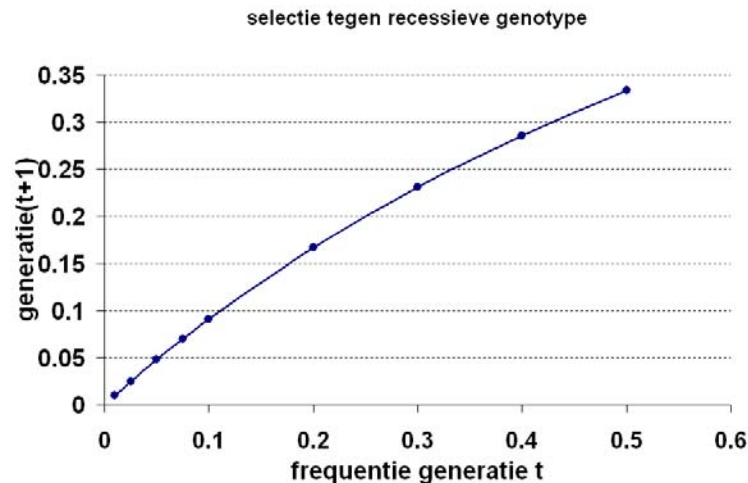


Erfelijke gebreken: frequenties

foute allelen in heterozygoten zijn verborgen
fractie verborgen allelen is $1 - q$

$q = 0.20 \rightarrow 15\%$ allelen in heterozygoten

$q = 0.01 \rightarrow 99\%$ allelen in de heterozygoot



Erfelijke gebreken: selectie

Selectie tegen recessieven op basis van uitsluiting van lijders
→ stikt bij lage frequenties

Oorzaak: meeste recessieve allelen in dragers
Methode beperkt door **beperkt fenotype**

Remedie: **DNA-testen**

→ Onafhankelijk van fenotypen
→ Onderscheid dragers en lijders (naast gezonde)

DNA-test: In één selectieronde verlost van foute allelen?



Selectie strategieën

scrapie bestrijding bij schapen



scrapie bestrijding

selectiepaden:

- > 100% in beide geslachten
- > 100% in rammen en dan 100% in beide geslachten
- > 50 % in beide geslachten en dan 100% in beide geslachten
- > 100% in rammen

criteria:

- > max. fractie ARR en min. fractie VRQ
- > lage toename inteelt.
- > aantal selectiekandidaten



scrapie-bestrijding: frequenties

Zwartbles

	VRQ	ARR
--	-----	-----

basis (2001)	0.9	17
snel(m+f) (2006)	0.4	71
snel(m) (2006)	0.3	60
norm(m+f) (2008)	0	97

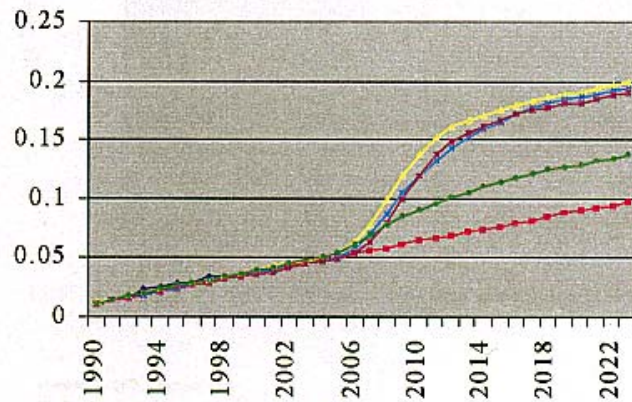
Swifter

basis (2001)	1.9	68
snel(m+f) (2006)	0	99.5
snel(m) (2006)	0.8	86
norm(m+f) (2008)	0	100

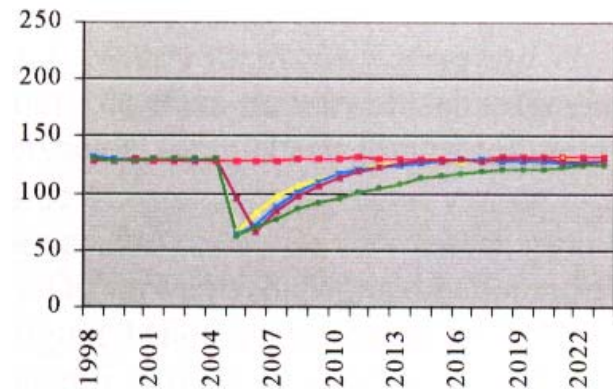
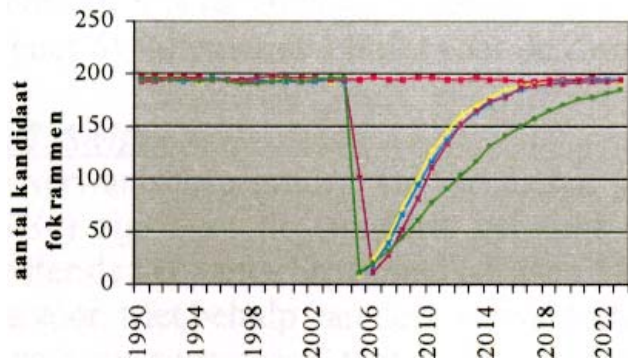
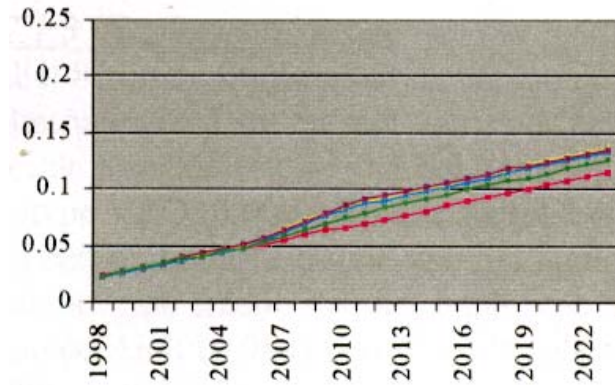


scrapie-bestrijding: inteelt en selectiekandidaten

Zwartbles



Swifter



scrapie-bestrijding: Conclusies

Selectiescherpte afhankelijk van:

- > populatiegrootte
- > #selectiekandidaten
- > beginfrequentie
- > urgentie – tijdspad
- > kosten

voorkom bottlenecks



Praktijkvoorbeeld rundvee

Fokbeleid BLAD en CVM

BLAD

- > falend infectie-weerstand
- > enkelvoudig recessief
- > CD18 gen – humane parallel
- > DNA-test beschikbaar

CVM

- > ruggegraatvergroeiing
- > enkelvoudig recessief
- > DNA-test beschikbaar

fokpopulatie:

- geen lijders
- wel dragers

fokbeleid?



Fokstrategie voor BLAD en CVM (rundvee)

- niet rücksichtlos alle dragers weg (bottleneck)
- markering van dragers in de populatie (paringsstrategie)
- negatief kenmerk in index-selectie

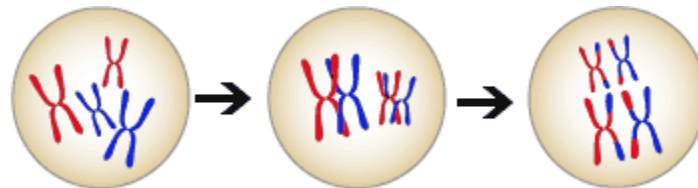
$$\text{Fokwaarde}_{\text{totaal}} = \text{Fokwaarde}_{\text{fokdoel}} - w * \text{score}_{\text{erf. gebrek}}$$

Diagram illustrating the breeding value calculation:

- The term $\text{Fokwaarde}_{\text{fokdoel}}$ is linked to the box "compensatie".
- The term $w * \text{score}_{\text{erf. gebrek}}$ is linked to the box "bijstelling selectiescherpte".



Genomics

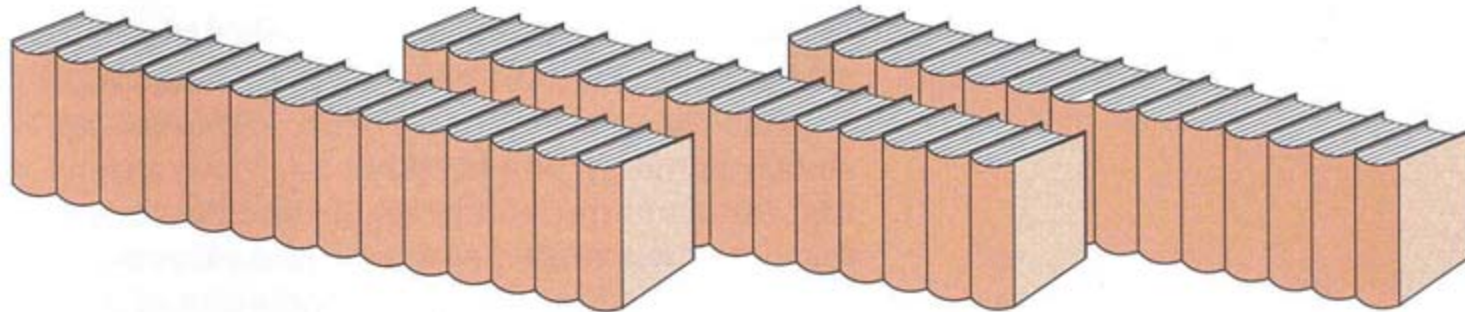


Genoom informatie.

het genoom van 3.000.000.000 (3 miljard) base paren

1 pagina = 3000 letters

1 boek = 500 pagina's → 2000 boeken



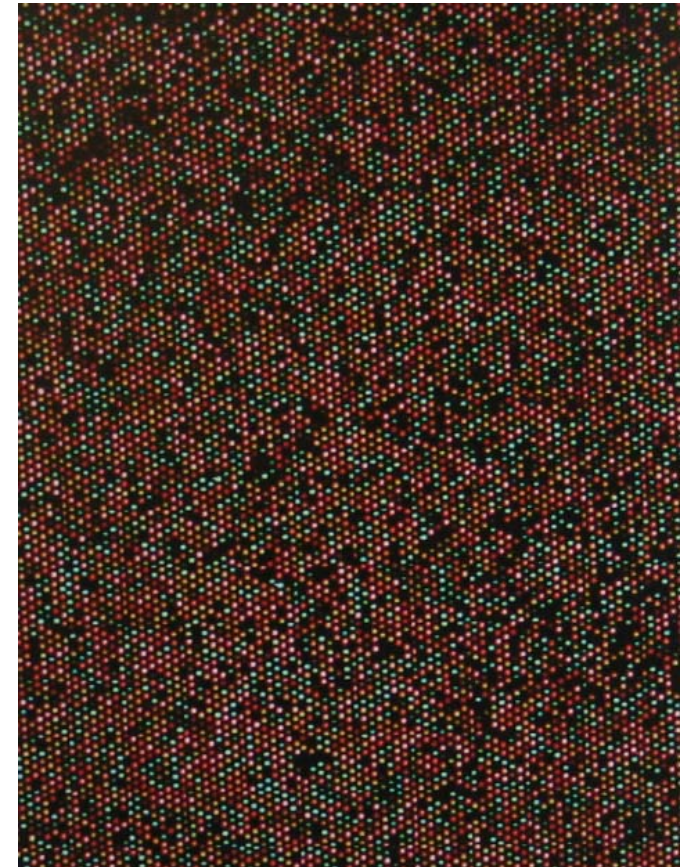
Verschillen tussen individuen op DNA niveau nu zichtbaar in het laboratorium.



Genoom informatie.

SNP

Ind 1	CACCGCGCCT GGTCCC G TTT TGGCTATTCT
	CACCGCGCCT GGTCCC G TTT TGGCTATTCT
Ind 2	CACCGCGCCT GGTCCC A TTT TGGCTATTCT
	CACCGCGCCT GGTCCC G TTT TGGCTATTCT
Ind 3	CACCGCGCCT GGTCCC A TTT TGGCTATTCT
	CACCGCGCCT GGTCCC A TTT TGGCTATTCT
Ind 4	CACCGCGCCT GGTCCC G TTT TGGCTATTCT
	CACCGCGCCT GGTCCC A TTT TGGCTATTCT

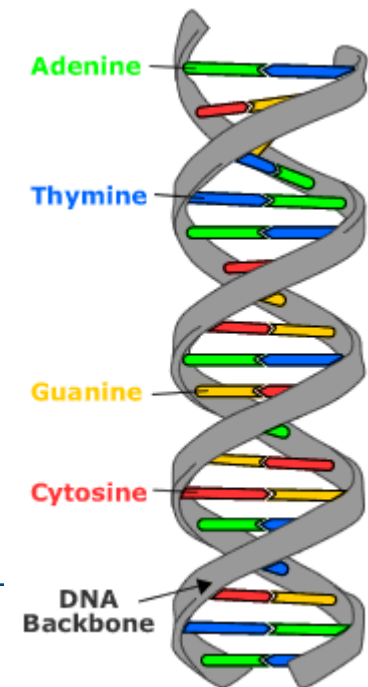


Genomics

- Paardengenoom bekend (2007)
 - ~ 3 mrd. baseparen
 - 4350 merkers
 - 1.5 mln. SNP's
 - 60K chip beschikbaar
- } 1 merker/600kB

SNP associatie met kenmerk??

welke variant past op welk kenmerk?



Genomics

Speciaal geschikt voor kenmerken:

- Lage h^2 (grote spreiding)
- Meetbaar later in het leven
- Zichtbaar in één geslacht
- Zichtbaar onder specifieke omstandigheden (challenging)
- Comparative mapping



Genomics tot nu toe

Monogene defecten

- paard: sex reversal, intersex, SCID, HYPP
- paard: 208 erfelijke ziekten bekend
- 28 monogene kenmerken
- mens en muis: 200 genen geassocieerd
- → comparative mapping? bv. *KIT*-gen



Samenvatting

- Inteelt kan leiden tot meer erfelijke gebreken
- DNA-test belangrijk bij bestrijding erfelijke gebreken
- Bestrijding erfelijke gebreken moet geen bottlenecks geven
- Selectiestrategie:
 - populatie-omvang; beginfrequentie
 - tijdspad, selectiepaden



Samenvatting

- Index-selectie in plaats van onafhankelijke uitsluiting
- Bestrijding erfelijke gebreken kost selectieruimte
- DNA-testen via genomics
 - voor monogene kenmerken op korte termijn
 - voor complexe kenmerken op langere termijn



Maar:

Voorkomen beter dan genezen!!

Voorkom inteelt

= beperk erfelijke gebreken

Door gebalanceerde fokkerij!!

= vooruitgang

met behoud van diversiteit



Dank voor uw aandacht



WAGENINGEN UNIVERSITEIT
WAGENINGEN UR