

UITBANNEN VAN MUTATIES: EEN ILLUSIE

John B. Armstrong, 1999.

In de praktijk is het niet haalbaar om alle schadelijke mutaties uit te bannen. Maar verstandig fokken in combinatie met DNA-onderzoek kan wel het aantal zieke individuen aanzienlijk omlaag brengen.

Hoe ontstaan mutaties?

Mutaties zijn veranderingen in het DNA van een organisme, veranderingen die het correct functioneren van genen kunnen beïnvloeden. Overal in de natuur komen mutaties voor, door fouten die optreden tijdens het kopiëren van DNA, doordat de homologe chromosomen niet correct worden gepaard, of door blootstelling aan natuurlijke straling (bijvoorbeeld kosmische straling).

Overal in het DNA en in iedere cel kunnen mutaties optreden. Ze zijn alleen maar erfelijk als ze zich voordoen in de geslachtscellen (eicellen en zaadcellen). Mutaties in andere cellen (lichaamscellen) kunnen onder andere tot kanker leiden.

De enzymen die de replicatie van het DNA regelen zijn bijzonder accuraat, bovendien zijn er backup-systemen die eventuele schade signaleren en repareren. Maar geen enkel systeem is feilloos. We zullen moeten leven met het feit dat een zekere mate van mutatie onontkoombaar is. Wel kunnen we voorzorgsmaatregelen nemen om de risico's te minimaliseren, door er rekening mee te houden dat straling (inclusief UV-straling) en blootstelling aan bepaalde giftige chemicaliën het aantal mutaties doet toenemen.

De snelheid waarmee nieuwe mutaties ontstaan bij honden kan nog niet rechtsreeks worden bepaald, maar op grond van vergelijking en extrapolatie van gegevens van andere soorten, nemen genetici aan dat normaal gesproken hooguit één op de 100.000 genen muteert. Voor een (geslachtelijk reproducerend) zoogdier komt dat erop neer dat de kans dat een specifiek gen muteert, beperkt is tot één op iedere 100.000 geslachtscellen. Die kans lijkt misschien niet al te groot, maar als je bedenkt dat voor de meeste zoogdieren het aantal genen geschat wordt op 80.000 tot 100.000, dan betekent dat toch dat ieder individu een heel reële kans loopt dat er ergens in z'n genen één nieuwe mutatie is opgetreden.

Wat gebeurt er met nieuwe mutaties?

Het is vrijwel uitgesloten dat in de geslachtscellen van beide ouders gelijktijdig, in precies hetzelfde gen, precies dezelfde mutatie optreedt. Die kans is minder dan één op tien miljard. Als er een mutatie in het spel is, zal het nageslacht dus heterozygoot zijn (tenzij het om geslachtsgebonden genen gaat, omdat de genen op het X- en het Y-chromosoom niet overeenkomen en een recessief gen op het X-chromosoom dus onmiddellijk tot uitdrukking komt in het fenotype van een XY-individu).

Een mutatie die dominant is komt direct aan het licht, en als dat een schadelijke mutatie is zal die vrijwel onmiddellijk weer uit de populatie verdwijnen. Als het om een gunstige mutatie gaat, en de fokker of 'de natuur' merkt dat, dan kan die mutatie zich handhaven, en zelfs geleidelijk binnen de populatie in frequentie toenemen. Gaat het om een neutrale mutatie, d.w.z. goed noch slecht, alleen maar 'anders', dan zal het toeval bepalen wat er verder met zo'n mutatie gebeurt.

Nieuwe recessieve mutaties onttrekken zich lang aan selectie, totdat ze een frequentie bereiken die zo hoog is dat er homozygote individuen beginnen te verschijnen. Toevallig verlies van zo'n mutatie is niet afhankelijk van fenotype, en vindt dus gewoon plaats - of niet, dat bepaalt het toeval.

Toevallig verlies of behoud van allelen wordt 'genetische drift' genoemd. Het is een gevolg van de willekeur van genetische gebeurtenissen. Als je bijvoorbeeld je bruine teefje paart aan een zwarte reu die ook bruin vererft, mag je verwachten dat de helft van de pups zwart is en de helft bruin, maar je zult niet echt raar opkijken als er in een nest van 10 pups, 7 zwart en 3 bruin zijn. Zo werkt het voor ieder gen dat twee of meer allelen heeft. Stel dat je in

een ras één zwarte hond hebt (Bb), de rest is allemaal bruin (bb). Die ene Bb hond kan het B-allel doorgeven aan één, aan alle, of aan een deel van zijn nakomelingen. Als hij meer dan 5 zwarte kinderen heeft, zal de frequentie van zwart omhoog gaan, als tenminste alle kinderen in gelijke mate bijdragen aan de volgende generatie. In volgende generaties kan de frequentie nog hoger worden, of juist weer lager - afhankelijk van het aantal keren dat toevallig een B-allel wordt doorgegeven.

In een grote populatie schommelt die frequentie wel wat, maar niet veel. Kleine populaties echter zijn van nature onstabiel. Als er geen andere factoren tussenbeide komen, dan zal uiteindelijk één allel de overhand krijgen. Dit is wat we 'fixatie' noemen. Hoe lang dat duurt is afhankelijk van de grootte van de populatie. In een ras dat slechts uit een klein aantal dieren bestaat, kan fixatie met gemak optreden in 25 generaties (ongeveer 100 jaar).

De meeste recessieve mutaties houden het een paar generaties vol, in lage frequenties, en verdwijnen dan weer uit de populatie. Het is maar heel zelden dat ze binnen de populatie een niveau bereiken dat enige naam mag hebben (d.w.z. een frequentie hebben van meer dan 0,1%). In termen van geschatte genetische diversiteit gebaseerd op gemiddelde heterozygotie zal doorgaans niet aan het licht komen dat er een gemuteerde variant van het gen is, omdat bij een steekproef van 50 of 100 individuen de mutatie hoogstwaarschijnlijk niet wordt aangetroffen. Als twee individuen dezelfde mutatie bij zich blijken te dragen, dan zou het best om onafhankelijke mutaties kunnen gaan. Maar de kans op zieke nakomelingen zal nooit meer dan 1 op een miljoen zijn, tenzij vader en moeder gemeenschappelijke voorouders hebben.

Bij deze schattingen gaan we ervan uit dat alle individuen in de populatie evenredig bijdragen aan de volgende generatie - maar we weten allemaal hoe 'gebruikelijk' dat is. Als een bepaalde populaire reu 10 x meer kinderen krijgt dan hem 'toekomt', dan zal alles wat hij aan schadelijke genen bij zich draagt óók gelijk 10 x meer dan evenredig in de volgende generatie voorkomen. Op die manier kan een nieuwe mutatie 'promoveren', van een éénmalig incident tot een redelijk veel voorkomende mutatie. Zolang we het fenomeen van de populaire dekru in stand houden, lopen we het risico dat we net zo snel nieuwe afwijkingen introduceren als we tests kunnen ontwikkelen voor de reeds bekende afwijkingen.

Genetische belasting en effect van de aanvangspopulatie

Binnen de menselijke populatie zijn ten minste 2500 schadelijke gemuteerde genen (of, beter gezegd, allelen van genen) in omloop, die aanmerkelijke gezondheidsproblemen veroorzaken. De meeste daarvan zijn redelijk gelijkmatig verdeeld onder de mensheid. Voor de totale hondenpopulatie (*Canis familiaris*) zal de situatie niet veel anders zijn. We moeten ervan uitgaan dat elk individu genetisch belast is met 3 of 4 'letale eenheden', d.w.z. recessieve allelen die in homozygote vorm dodelijk zouden zijn voor het individu. Zolang een individu maar één zo'n recessief allel heeft is er meestal niets aan de hand.

Maar kijk nu eens wat er gebeurt als we een subpopulatie gaan vormen, waarvoor we 10 individuen nemen uit een veel grotere populatie. De overgrote meerderheid van de schadelijke recessieve allelen die in de totale populatie voorkomen, zal bij de 10 gekozen individuen afwezig zijn. Maar de paar schadelijke allelen die ze wél bij zich dragen, schieten prompt omhoog, van zeldzaam (frequentie van 0,1% of minder) tot minstens 5% in dit voorbeeld (meer in 't algemeen: $1/(2 \times N)$, waarbij N het aantal onverwante individuen is waarop de populatie is gebaseerd).

Omdat binnen een kleine populatie toevalsfactoren een grote rol spelen, moeten we zorgen voor een snelle aanwas van onze subpopulatie, tot minstens een paar honderd fokdieren, om toevallig verlies van waardevolle allelen tegen te gaan. Totdat we die grotere populatie hebben, moeten we heel terughoudend zijn met selectie. Hoewel het vastleggen van type een van de eerste dingen is die rashondenfokkers willen bereiken, kan een al te strenge selectie op type in de eerste generaties er gemakkelijk toe leiden dat waardevolle genen per ongeluk worden weggeselecteerd, omdat ze gekoppeld zijn aan genen waartegen wordt geselecteerd.

Een voorbeeld: alle Dalmatiërs hebben een tekort aan een enzym dat nodig is voor een goede omzetting van urinezuur. Wat blijkt? Het gemuteerde, defecte gen vererft gelijk met één van de genen voor het kenmerkende vlekkenpatroon, en is waarschijnlijk per ongeluk gefixeerd geraakt toen de eerste fokkers op dat patroon selecteerden (Nash 1990).

Hoe herkenbaar zijn mutaties?

Als de dragers van een gemuteerd gen 5% van de populatie uitmaken, zal het percentage lijdens niet meer dan ongeveer 0,25% zijn. Dat is niet alarmerend veel, en 't zou natuurlijk mooi zijn als het daar ook bij blijft. Maar ... hoe groot is de kans dat een mutatie die zó weinig voorkomt ook als zodanig wordt herkend? Als je praat over een ras met een gemiddelde nestgrootte van 4 pups, dan heb je het bij deze frequentie over ongeveer één lijder op 100 nesten. Als de afwijking nog niet eerder is gesignaleerd, is de kans groot dat de fokker die éne lijder beschouwt als 'domme pech'. In een ras met grotere nesten is er iets meer kans op een nest met twee lijder-pups, maar ook dan is het nog maar de vraag of het als een erfelijk probleem wordt onderkend, vanwege een gebrek aan informatie-uitwisseling tussen fokkers en een tekort aan genetische kennis.

Selectie

Selectie werkt alleen maar als we te maken hebben met gemakkelijk te herkennen fenotypes, als het kenmerk waarop we selecteren duidelijk waarneembaar is. Maar ongewenste mutaties hebben daar helaas doorgaans geen boodschap aan. Ze bestrijken het hele gamma, van stille mutaties, die geen waarneembaar effect hebben op de eiwitten die ze moeten aanmaken, tot mutaties die helemaal niet doen wat ze moeten doen. Er is zelfs een hele kleine kans dat een mutatie een verbetering is. Van die laatste hebben we natuurlijk geen last, net zo min als van stille mutaties. Daarentegen zullen mutaties die een normaal functioneren weliswaar belemmeren, maar niet helemaal uitsluiten, een behoorlijk probleem vormen. Een voorbeeld daarvan is de von Willebrand-mutatie bij de Dobermann. Deze mutatie produceert maar 10-15% van de normale hoeveelheid stollingsfactor, maar dat kleine beetje is toch nog voldoende om een homozygote lijder onder normale omstandigheden te behoeden voor extreme bloedingen. Een lijder die de 'mazzel' heeft om zonder kleerscheuren - zware verwondingen of operaties - door het leven te gaan, zal wellicht niet als lijder worden herkend, en kan zelfs voor de fok worden ingezet. En zo kon het dan ook gebeuren dat iets meer dan de helft van de Dobermann-populatie in de VS drager is van het gemuteerde allel (Brewer 1999).

Denk niet dat dit een uitzondering is. Minder dan één op de drie mutaties blijkt echt dodelijk te zijn; de andere bestrijken het hele spectrum van 0 tot 100% functionaliteit. Naast een handjevol makkelijk te herkennen genetische afwijkingen in een ras, hebben we waarschijnlijk ook te maken met tientallen andere afwijkingen die de gezondheid nadelig beïnvloeden, maar geen duidelijke expressie hebben zodat we ze ook niet kunnen identificeren. Als we een mutatie die maar voor 10-15% functioneel is al niet opmerken, hoe groot is de kans dan dat we mutante genen ontdekken die 80 of 90% van hun normale functie behouden?

Als je het toch niet merkt, waar maak je je dan druk om?

In een kleine populatie leidt het toeval op den duur onvermijdelijk tot fixatie van één allel. Computersimulaties laten zien dat, uitgaande van een neutrale mutatie met een frequentie van 5% (zoals het geval zou zijn als één van de 10 honden in onze voorbeeld-populatie drager was van zo'n mutatie), in 5% van de gevallen die mutatie gefixeerd raakt in de populatie (niet echt een verrassing natuurlijk). Hoe meer negatieve effecten het mutante gen heeft op de gezondheid van een homozygoot individu, hoe kleiner de kans dat het gemuteerde allel het andere allel verdringt. Maar bij een functieverlies van 5% raakt nog steeds 3,5 tot 4% van de mutaties gefixeerd, doorgaans binnen 25 generaties. Bij een functieverlies van 15% geeft de computer aan dat het gezondere allel zal winnen - aangenomen dat onze mindere variant niet toevallig gekoppeld blijkt aan een gewenst kenmerk, of meereist in de bagage van een populaire dekru. In onze rashondenfokkerij

wordt echter meestal één of beide van deze twee aannames geweld aangedaan. Bovendien is er bepaald geen garantie dat wij net zo zorgvuldig selecteren als de computer.

Als meerdere gefixeerde genen elk voor zich een functieverlies van slechts 5% hebben, en de effecten daarvan stapelen zich op, dan moeten we niet raar opkijken als onze populatie met belangrijk kleinere nesten te maken krijgt, met een aanmerkelijk kortere levensduur, en met een grotere vatbaarheid voor niet-genetische problemen. En wijs in zo'n situatie maar eens het 'schuldige' gen aan - dat is vrijwel ondoenlijk.

Conclusies

Levensduur en vruchtbaarheid worden algemeen als maatstaf gehanteerd om inteeltdepressie te meten. Hondenpopulaties waar in een betrekkelijk korte periode een hoge mate van inteelt is bereikt, tonen een vermindering in zowel levensduur als vruchtbaarheid (Laikre en Ryman 1991, Nordrum 1994). Meestal echter is inteelt bij gedomesticeerde hondenpopulaties niet zozeer het gevolg van opzettelijke inteeltkeuzes van fokkers [2] (de uitzonderingen daargelaten), maar veeleer van verlies van genetische diversiteit als gevolg van toevalsfactoren en als gevolg van selectie. Het resultaat is dat we steeds minder keuzemogelijkheden hebben, en dat alle individuen binnen een populatie nauw aan elkaar verwant zijn - of we nu inteelt, lijnteelt of 'outcross' toepassen.

Hoe dat allemaal uiteindelijk uitpakt voor een ras, is afhankelijk van toevalsfactoren én van de geschiedenis van het ras. Wat is de effectieve populatiegrootte? Uit hoe veel onverwante honden werd het ras ooit opgebouwd? Werd er al lang voordat het stamboek dicht ging gewerkt aan verfijning van het ras? Hoe zwaar is er geselecteerd om het rastype vast te leggen? Zijn er 'bottlenecks' geweest, periodes waarin het ras zich ternauwernood kon handhaven? Hoe groot is de invloed van populaire dekreuen geweest?

Wat kunnen we doen?

1.

Duidelijk genetische afwijkingen kunnen we in de hand houden door stimulering van onderzoek dat de betrokken genen identificeert en testen ontwikkelt voor de mutaties. Testresultaten moeten gebruikt worden om zeker te stellen dat dragers alleen aan genetisch vrije honden worden gepaard, en niet alleen maar om alle dragers uit te sluiten, omdat daarmee het genetisch reservoir nog verder verarmt.

2.

We moeten aan fokkers uitleggen dat mutaties bij het leven horen, nooit helemaal uit te bannen zijn, en daarom ook niet opgevat mogen worden als een teken van falen of slecht fokken. Openheid, uitwisseling van informatie, is de enige manier om samen verder te komen. We kunnen fokkers ook de wegen laten zien waarlangs ze hun persoonlijke fokdoelstellingen kunnen realiseren zonder dat hun keuzes schadelijk uitpakken voor het ras als geheel.

3.

We kunnen proberen om rasverenigingen voor te lichten over het belang van een zo groot mogelijke diversiteit in de genenpool. Tijdens de 1999-conferentie van de Amerikaanse Kennel Club en de Canine Health Foundation betoogde Dr Malcolm Willis in zijn openingsspeech dat maar weinig rasverenigingen een goed beeld hebben van wat hun belangrijkste erfelijke problemen zijn, hoe groot een gemiddeld nest is, hoe lang hun honden gemiddeld leven. Nog minder rasverenigingen hebben ook maar enig idee van hoe ze de bestaande diversiteit moeten behouden of het gemiddelde inteeltniveau moeten terugbrengen.

Noten:

1. Opmerkelijk is dat Garrod (1902), in het eerste onderzoek naar aangeboren stofwisselingsstoornissen, opmerkte: "bij de gezinnen waar de ouders zelf niet de afwijking laten zien, gaat het in 60% van de gevallen om nakomelingen uit huwelijken tussen neef en nicht". Zijn schatting is dat slechts 3% van alle huwelijken tussen neef en nicht zijn.

2. Gebaseerd op een onderzoek onder 3- en 5-generatiestambomen van Australian Shepherds, Clumber Spaniels, Standaard Poedels en Malamutes.

Literatuur

- Brewer, G.M. (1999) DNA Studies in Doberman von Willebrand's Disease. Online beschikbaar via: <http://www.VetGen.com/vwdrpt.html>
- Garrod, A.E. (1902) The incidence of alkaptonuria: a study in chemical individuality. Lancet 2: 1616-1620. Online beschikbaar via: <http://www.esp.org/foundations/genetics/classical/ag-02.pdf>
- Laikre, L. en N. Ryman (1991) Inbreeding depression in a captive wolf (*Canis lupus*) population. Conservation Biology 5: 33-40.
- Nash, J. (1990) 'The Backcross Project', in: The Dalmatian Quarterly, Najaar 1990, Hoflin Publishing Ltd.
- Nordrum, NMV (1994) Effect of inbreeding on reproductive performance in blue fox (*Alopex lagopus*). Acta Agriculturae Scandinavica, Sect. A, Animal Sci. 44: 214-221.

Oorspronkelijke titel: Eliminating Mutation: The Impossible Dream <http://www.canine-genetics.com/Mutation.htm>

vertaling: Janneke Scholten.