

Erfelijke afwijkingen bij de kat

ir. Ed.J.Gubbels,
Genetic Counselling Services,
maart 2007.

Erfelijke afwijkingen, ook bij katten, mogen zich verheugen in een toenemende aandacht, zowel van de fokkers als vanuit de onderzoekswereld. Daarvoor zijn een paar belangrijke oorzaken aan te wijzen.

Met de opkomst en de explosieve groei van het internet werden problemen beter bespreekbaar. Toen iedereen met iedereen ging praten bleek dat veel eigenaren tegen dezelfde problemen aan liepen. Fokkers die voorheen nog het gevoel hadden dat zij als enige een probleem in hun lijn hadden, ontdekten dat de problemen in hun lijnen eigenlijk de problemen van het ras waren. Ze stonden er niet meer alleen voor en begonnen steeds beter samen na te denken over oplossingen.

Daarbij kwam dat zich in de wetenschap zich een heel nieuw vakgebied aandeede, het DNA-onderzoek met z'n geweldige mogelijkheden. De onderzoekswereld kreeg eindelijk de mogelijkheden om heel gericht wat te doen tegen al die erfelijke afwijkingen die voorheen 'ongrijpbaar' waren. Men kon ze op DNA-niveau opsporen en er werden DNA-markers gevonden om ze te bestrijden.

Erfelijke afwijkingen

Erfelijke afwijkingen komen bij alle diersoorten voor, ze horen bij het leven. Ze ontstaan door "kopieerfoutjes" bij de aamaak van nieuw erfelijk materiaal waardoor de erfelijke codering van genen wordt gewijzigd. We noemen deze veranderingen van de erfelijke aanleg 'mutaties.'

Heel veel van die mutaties zijn 'neutraal,' de dieren die het 'foute' gen van één of van beide ouders krijgen, merken daar dan nauwelijks iets van. Deze mutante genen kunnen in de populatie aanwezig blijven en hebben geen merkbare gezondheids- of welzijnsgevolgen. Ze dragen bij aan de genetische variatie binnen het ras.

Andere mutaties leiden tot zodanig ernstige storingen dat ze grote kans hebben spontaan weer te verdwijnen, de dieren die ermee behept zijn sterven voordat ze aan voortplanting toekomen of ze zijn steriel. We spreken in dat geval over (genetisch) letale afwijkingen. Het zijn de mutante genen waartegen een intensieve natuurlijke selectie optreedt.

In het gebied tussen 'volledig neutraal' en 'volledig letaal' vinden we een reeks van mutante genen die blijven voortbestaan ondanks dat ze belemmeringen en nadelen opleveren voor het functioneren van de dieren die het treft. Ze veroorzaken functiestoornissen en tasten het welzijn van de dieren aan doordat ze pijn, last en ongemak veroorzaken. In natuurlijke populaties vinden we deze afwijkingen (op een uitzondering na) in heel lage percentages, meestal kunnen we hun frequenties aanduiden in promillen of zelfs in fracties daarvan. Er is sprake van een wat mildere natuurlijke selectie tegen deze mutante genen omdat de dieren zich, ondanks de nadelen, toch nog kunnen voortplanten.

Huisdierpopulaties

Bij onze huisdierenpopulaties is de situatie wezenlijk anders. We hebben de natuurlijke selectie voor een belangrijk deel uitgeschakeld en die vervangen door kunstmatige selectie. Het fokdoel is niet langer de overlevingswaarde voor het individu maar gebruikswaarde voor de mens. Bovendien passen we fokmethoden toe waarmee we (in combinatie met onze selectie) de genetische variatie in onze populaties drastisch reduceren. Het gevolg is dat de overblijvende genen een grotere verspreiding krijgen en dat de kenmerken die ze

veroorzaken in hogere frequenties voorkomen. Daar waar de overlevingswaarde tekort schiet zorgt de mens voor oplossingen. We bestrijden infecties, we bouwen warme en veilige hokken en stallen en we brengen het voedsel naar het dier toe. We hebben er soms zelfs geen probleem mee om de erfelijk afwijkende dieren te 'repareren' zodat ze hun schadelijke genen weer ruimhartig aan de volgende generatie kunnen doorgeven.

Doordat we de dieren in gesloten populaties fokken zal daarin het inteelniveau toenemen. We drukken het inteelniveau uit in de "inteeltcoëfficiënt". De inteeltcoëfficiënt vertelt ons hoe groot de kans is dat een dier voor een willekeurig kenmerk van beide ouders een kopie krijgt van een gen dat bij een gemeenschappelijke voorouder voorkwam. Het is de kans dat een individu voor een genenpaar homozygoot wordt omdat het twee genen van zijn ouders krijgt die identiek zijn door afstamming (die "identical by descent" zijn). Bij eerraskattenpopulatie die bijvoorbeeld een gemiddelde inteeltcoëfficiënt van 0,2 (20 procent) heeft, zal dus éénvijfde deel (twintig procent) van de genenparen homozygoot zijn ten gevolge van identieke genen die van gemeenschappelijke voorouders afkomstig zijn. Het zal duidelijk zijn dat die extra-homozygotie niet beperkt blijft tot de 'gewenste'exterieurgenen, ook het percentage erfelijke afwijkingen zal toenemen in de populatie.

Raszuivere fokkerij

In hun selectieprogramma's voor raskatten proberen de fokkers naar uniformiteit te streven. Ze passen selectie toe om al hun dieren zoveel mogelijk te laten voldoen aan de rasstandaard. Daarbij passen ze gerichte inteelt toe: ze sluiten binnen de toch al beperkte gesloten populaties nog extra dieren uit en voeren het niveau van inteelt nog verder op door het onderling paren van verwante dieren. Fokkers doen dat om de gewenste genen 'vast te leggen', ze streven naar 'fokzuiverheid' zodat ze de gewenste kenmerken in volgende generaties voorspelbaar kunnen fokken.

Fokkers beseffen nauwelijks dat 'het instrument inteelt' geen onderscheid maakt tussen de door hen gewenste en de niet-gewenste genen. Wanneer we inteelt toepassen heeft dat gevolgen voor het hele genotype, voor alle 30.000 genenparen. De fokzuiverheid (homozygotie) die onze katten bereiken voor de gewenste raskenmerken treedt ook op voor de ongewenste erfelijke afwijkingen. En daarmee worden de frequenties waarmee deze erfelijke problemen voorkomen dramatisch verhoogd. Bij vrijwel alle kattenrassen vinden we een aantal afwijkingen die van nature zeldzaam zijn, in percentages van één tot vijf procent, soms zelfs veel hoger.

De erfelijke afwijkingen zoals we die in onze fokkerij tegenkomen moeten we eigenlijk zien als de goed-zichtbare signalen van wat er met de erfelijke aanleg van de katten gebeurt. Er zijn behalve die genenparen met duidelijke effecten nog heel veel genenparen die allemaal een heel kleine bijdrage leveren aan het functioneren van het dier. Ook die genenparen worden door onze fokkerijmethode beïnvloed en ook voor die genenparen neemt de homozygotie toe en verliezen we genetische variatie. De effecten van deze veranderingen merken we maar heel langzaam, de vitaliteit van de dieren neemt stukje bij beetje af. We krijgen te maken met voortplantings- en vruchtbaarheidsstoringsen, de weerstand tegen ziekten wordt minder, de levensduur neemt af en de dieren worden qua gedrag gevoeliger voor (ver)storingsen, ze raken eerder in stress.

Eigenlijk zijn die vitaliteitsproblemen erger dan de direct-zichtbare erfelijke afwijkingen. Ze nemen bijna onopgemerkt toe en tegen de tijd dat we duidelijk beseffen dat er wat mis is, zijn de problemen vaak al aanzienlijk. De geboren nesten blijven kleiner, de kittensterfte is toegenomen, de kittens groeien langzamer naar zelfstandigheid en naar volwassenheid, de dieren blijven iel en tenger, ze zijn vatbaarder voor infectieziekten, het percentage onvruchtbare dieren neemt toe, de poezen worden moeilijker drachtig, ... Het zijn allemaal

verschijnselen die we kunnen waarnemen bij een toenemend niveau van inteelt. Waar, in welk aspect van het functioneren van het dier, de eerste signalen zichtbaar worden verschilt per ras, dat hangt van een aantal toevallige omstandigheden af.

Selectie tegen erfelijke afwijkingen

In de fokkerijvisie zoals die vanaf ongeveer 1850 in de raszuivere fokkerij wordt toegepast, wordt verondersteld dat de nadelige effecten van inteelt teniet kunnen worden gedaan. We zouden de erfelijke problemen de baas kunnen blijven door te selecteren tegen de optredende erfelijke afwijkingen. In die veronderstelling zit een denkfout. Het is pas mogelijk om tegen een afwijking te selecteren nadat die fenotypisch zichtbaar is geworden. Daarbij zit het grootste deel van de 'foute genen' verborgen in al die onherkenbare en dus onvindbare dragers. De getallen zijn inmiddels bekend, bij één procent lijders hebben we 18 procent dragers, bij vier procent lijders hebben we 32 procent dragers. En zelfs bij heel zeldzame afwijkingen, die slechts eens per 10.000 geboorten voorkomen hebben we nog steeds te maken met bijna 2 procent dragers. Met onze selectie kunnen we hooguit proberen achteraf een beetje te repareren, nadat het probleem al in volle omvang in het ras is verspreid.

Het kernprobleem is dat we met onze fokmethode de erfelijke afwijkingen sneller verspreiden dan dat we ze met onze selectie kunnen bestrijden. Als we wezenlijke stappen willen zetten in het belang van onze katten, dan zullen we de oplossing moeten zoeken daar waar de problemen ontstaan, bij de fokmethode. We zullen er heel bewust voor moeten zorgen dat de genetische variatie binnen de rassen zoveel mogelijk behouden blijft (liever nog: wordt uitgebreid) en dat we de inteelttoename per generatie zo laag mogelijk houden.

Voor de fokkers betekent dat nogal wat. Het is alleen maar mogelijk om te vermijden dat de ongewenste kenmerken 'voorspelbaar' worden gefokt indien we accepteren dat ook de gewenste kenmerken wat minder voorspelbaar worden gefokt. We zullen genetische variatie belangrijker moeten gaan vinden dan uniformiteit. Fokkers zullen moeten aanvaarden dat er binnen hun rassen wat meer exterieurvariatie voorkomt. Een eerste stap zou kunnen zijn dat de op de show worden gebruikte rasstandaarden worden verruimd.

Late-onset problemen

Als we over erfelijke afwijkingen praten, bedoelen we meestal de afwijkingen die veroorzaakt worden door defecte genen op één, hooguit op enkele genenparen. Een deel daarvan is 'nog enigszins beheersbaar', we kunnen met selectie de ergste gevolgen van ons fokkerijbeleid een beetje indammen. Het zijn de afwijkingen waar we nog wat tegen kunnen doen door elke generatie opnieuw de lijders uit te sluiten voordat ze (al te veel) nakomelingen hebben gegeven.

Er zijn echter ook afwijkingen waartegen we eigenlijk nauwelijks verweer hebben. Het zijn de afwijkingen die pas laat in het leven van het dier zichtbaar worden, nadat de dieren al kinderen en vaak zelfs kleinkinderen hebben. Het gaat om de zogenaamde late-onset afwijkingen.

Bij katten hebben we daar helaas al een ruime ervaring mee. Het meest bekend is de Polycystic Kidney Disease (PKD), een afwijking waaraan twintig jaar geleden meer dan 40 procent van de Perzische katten bleek te lijden. De afwijking kon zo'n grote verspreiding krijgen omdat de meeste lijders pas werden ontdekt bij een leeftijd van vier jaar of ouder. Dat maakte het zo goed als onmogelijk om tegen de afwijking te selecteren. In theorie zouden er nog mogelijkheden zijn wanneer de fokkers slechts nakomelingen voor de fok zouden aanhouden uit ouderdieren van vier of vijf jaar en ouder. In de praktijk blijkt dat niet te werken. Fokkers willen verder met hun lijn, ze kijken steeds weer uit naar de volgende

generatie. De afwijking werd extra verspreid omdat te veel fokkers gebruik maakten van fokdieren uit dezelfde (kampioens)lijnen.

Pas nadat de lijders met radiologisch onderzoek op jongere leeftijd konden worden opgespoord konden de fokkers een begin maken met de effectieve bestrijding van de afwijking. Toen een paar jaar geleden een DNA-test voor PKD op de markt kwam, kon een begin worden gemaakt met de definitieve oplossing van het PKD-probleem.

Inmiddels worden we bij een aantal rassen pijnlijk geconfronteerd met een vergelijkbaar probleem: Hypertrofe Cardiomyopathie (HCM). Net als bij PKD gaat het om een late-onset probleem, pas nadat de dieren nakomelingen hebben (waarmee vaak ook alweer gefokt is) ontdekken we dat ze lijder zijn. Het is dan te laat om alsnog hele groepen nakomelingen uit te sluiten van de fokkerij, dat is in de praktijk niet haalbaar. En ook hier hebben we het probleem flink bij zijn verspreiding geholpen door met z' n allen op dezelfde lijnen terug te fokken. Het is nauwelijks verbazingwekkend dat we voor sommige rassen ook voor HCM percentages lijders vinden die rond 40 procent liggen, mogelijk zelfs nog hoger.

We kunnen momenteel met behulp van radiologisch onderzoek proberen de lijders op zo jong mogelijke leeftijd op te sporen. Dat lukt voor HCM minder goed dan bij PKD waar we al op de leeftijd van één jaar 95 procent (of meer?) van de lijders konden vinden. Bij de hartafwijking HCM kan het jaren duren voordat de eerste symptomen bij een radiologisch onderzoek zichtbaar worden.

Even was er in de kattenfokkerswereld een moment van euforie, er werd een DNA-marker gevonden voor HCM. Helaas bleek die marker alleen maar te werken voor een variant van HCM die vrijwel uitsluitend bij de Maine Coon voorkomt. Veel erger nog, het is inmiddels duidelijk dat er 'veel' verschillende erfelijke vormen van HCM voorkomen. Al die vormen worden veroorzaakt door afwijkende allelen, elk op een eigen locus. Het wachten is dus op volgende DNA-markers waarmee ook de andere varianten kunnen worden opgespoord.

Een ander fokbeleid

Overzien we de huidige situatie met de erfelijke problemen bij de fokkerij van raskatten, dan is het duidelijk dat we maatregelen moeten nemen ter voorkoming van volgende problemen. We hebben jarenlang geprobeerd om de problemen op te lossen en kwijt te raken door 'zo goed mogelijk' te selecteren tegen de erfelijke aandoeningen. We boeken hier en daar een klein succesje maar we hebben het ene probleem nog niet opgelost of het volgende dient zich alweer aan. Het lijkt erop dat we iets niet goed doen.

Met de kennis die we hebben over het gedrag van genen in populaties is de conclusie heel duidelijk: we zullen moeten zorgen dat we de problemen niet veroorzaken. Dat kan alleen maar als we bereid zijn andere prioriteiten te stellen in het fokbeleid. De fokkers zullen daar samen afspraken over moeten maken. Fokkers zijn vooral bezig met hun eigen lijn en vergeten dat ze voor dekkingen en voor nieuw fokmateriaal aangewezen zijn op de lijnen van al die andere fokkers. Alleen als ze samen besluiten nemen over hoe ze zullen omgaan met inteelt en selectie is het mogelijk om te voorkomen dat het ras straks weer door een volgende erfelijke afwijking onder de voet wordt gelopen.

Zoals gezegd, erfelijke afwijkingen zijn niet het probleem van één fokker of van één lijn, ze zijn het probleem van het ras. Dat neemt niet weg dat elke fokker volledig persoonlijk verantwoordelijk mag worden geacht voor zijn fokproducten. Het wordt tijd dat de fokkers die verantwoordelijkheid oppakken en samen aan de slag gaan om volgende rasproblemen te voorkomen.

Bron: FelCan Kattendag 2007, Utrecht, 10 maart 2007.