

De DNA-databank, een biologisch archief

ir. Ed.J.Gubbels, geneticus, instituut Genetic Counselling Services, juli 2005

Het DNA-onderzoek maakt de laatste jaren een geweldige ontwikkeling door. Het wordt de oplossing voor veel erfelijke problemen, ook bij onze huisdieren. De ontwikkeling van DNA-markers biedt reusachtige mogelijkheden voor de nabije toekomst. Echter, voorlopig nog heel even met de nadruk op "toekomst", op dit moment zijn die mogelijkheden nog beperkt. Het is wel zo dat er elke maand wel ergens op de wereld weer melding wordt gemaakt van nieuwe DNA-markers, het tempo waarin ze worden gevonden neemt toe. We mogen dan ook verwachten dat er binnen enkele jaren honderden DNA-markers beschikbaar zullen zijn, met name voor de best onderzochte soorten zoals honden en katten.

Dat neemt niet weg dat er nog heel wat moet gebeuren voordat we de meeste erfelijke gezondheids- en welzijnsproblemen bij onze huisdieren met behulp van DNA-markers kunnen bestrijden en uitbannen. Bovendien zijn er nogal wat erfelijke gezondheidsproblemen waarbij deze aanpak niet werkt. Met name niet bij de bestrijding van ongewenste kenmerken die op de werking van een groot aantal genenparen en allerlei milieu-invloeden berusten. Voor deze kenmerken blijven we voorlopig aangewezen op de "klassieke" fokkerij- en selectiemethoden.

Over de hele wereld wordt door tal van onderzoeks-instituten veel geld en energie besteed om DNA-markers te vinden voor de erfelijke afwijkingen bij onze huisdieren. Ook voor de Faculteit voor Diergeneeskunde in Utrecht is de ontwikkeling van DNA-markers voor erfelijke problemen een van de speerpunten in haar onderzoeksbeleid.

Wat is DNA?



Het lichaam van alle levende organismen is opgebouwd uit cellen. Bijna al die cellen hebben een kern met daarin chromosomen. Chromosomen moeten we zien als "kralensnoeren van genen". Genen zijn de dragers van de erfelijke eigenschappen, het zijn de "bouw-tekeningen" voor de eiwitten waaruit het lichaam is opgebouwd en die worden gebruikt in de vele duizenden enzymen die de processen in het lichaam regelen. Chromosomen zijn langgerekte dunne moleculen, de zogenaamde DNA-moleculen (DNA is deoxyribo nucleic acid). De chromosomen (eigenlijk de genen die daarop voorkomen) zijn de bouwtekeningen van het leven.

In het DNA is de erfelijke code van elk individu vastgelegd. Deze code bepaalt welke kenmerken het dier heeft, bijvoorbeeld tot welke soort en tot welk ras het behoort, maar ook welke erfelijke ziekten en afwijkingen het dier bij zich draagt. Bij de voortplanting wordt door elk van de ouders de helft van deze code aan elke nakomeling doorgegeven.

Met behulp van speciale laboratoriumtechnieken is het mogelijk een deel van de erfelijke code zichtbaar te maken en deze te vergelijken met die van familieleden. Omdat elk dier uniek is, omdat (behalve een-eiige tweelingen) geen twee dieren hetzelfde zijn, heeft elk dier zijn eigen unieke "DNA-profiel" dat voor de helft door de vader werd aangeleverd en voor de andere helft door de moeder.

Wat zijn DNA-markers?

De genen die op de chromosomen voorkomen zijn allemaal verschillend van opbouw en vorm. De structuur van het DNA-molecuul is voor elk gen anders. In het laboratorium is het mogelijk om op heel nauwkeurig gedefinieerde plekken op het chromosoom de structuur-kenmerken van het DNA te bepalen. Indien kan worden aangetoond dat een bepaald structuur-kenmerk in of vlakbij een gen ligt, beschikken we daarmee over een "marker" voor dat gen. Omdat die markers in veel gevallen net weer even anders zijn als ze samen voorkomen met de ene erfelijke variant of met de andere (met het gen "A" of met het gen "a") kunnen we door de markers te bepalen vaststellen wat de erfelijke aanleg van het dier is.

Dat is heel belangrijk. De meeste afwijkingen vererven recessief. Daarnaast zijn er dominante erfelijke afwijkingen die pas op latere leeftijd zichtbaar worden, vaak zelfs nadat er al met de dieren is gefokt. Dat betekent dat een dier schadelijke genen bij zich kan dragen zonder die dat wij dat weten of merken. Wanneer we zo'n dier voor de fokkerij gebruiken zal de helft van de nakomelingen het "goede" gen krijgen, de andere helft krijgt het gen dat het probleem veroorzaakt. Dankzij het gebruik van DNA-markers kunnen we vaststellen welke dieren (of welke van hun nakomelingen) het foute gen bij zich dragen. We kunnen dan maatregelen nemen om de ongewenste erfelijke aanleg uit te bannen.

Voor honden en katten zijn er inmiddels voor enkele tientallen erfelijke kenmerken (afwijkingen) DNA-markers beschikbaar. Voor een heleboel andere afwijkingen wordt daar nog hard naar gezocht. We mogen verwachten dat er in de nabije toekomst in een versneld tempo steeds meer markers beschikbaar komen. Niet alleen voor honden en katten, ook voor allerlei andere soorten gezelschapsdieren.

Wat is een DNA-databank?

Een DNA-databank is een opslag (een archief) waarin weefselmonsters van individuen worden bewaard. Meestal gaat het om bloedmonsters, soms om speeksel- of haarmonsters, waaruit zodra dat nodig is het DNA kan worden vrijgemaakt. Die monsters worden volgens een vastgesteld protocol verzameld. In heel speciale gevallen, bijvoorbeeld in het kader van een wetenschappelijk onderzoek, worden er monsters van andere weefsels verzameld om daaruit later DNA te winnen.

Bij het verzamelen van de weefselmonsters ten behoeve van opslag in een DNA-databank is het van het grootste belang de identiteit van het dier vast te stellen. Degene die de monsters neemt (meestal de dierenarts) heeft daarin een grote verantwoordelijkheid. Hij leest het tatoeage- of chip-nummer dat het dier heeft en vergelijkt dit met de gegevens op de door de eigenaar meegebrachte kopie van het afstammings- of registratiedocument. Hij tekent ervoor dat het ingeleverde weefselmonster afkomstig is van het dier dat in de begeleidende documenten wordt aangemeld.

Nadat de monsters bij de DNA-databank zijn ingeleverd worden die in twee helften verdeeld en op twee geografisch gescheiden locaties opgeslagen. Daarmee wordt voorkomen dat alle materiaal verloren gaat, mocht een opslaglocatie door een brand of een andere vorm van overmacht verloren gaan. De opgeslagen monsters worden gedurende minimaal vijftig jaar bewaard waarna opnieuw kan worden besloten de bewaarperiode voort te zetten.

Het belang van een DNA-databank

Een DNA-databank kan voor een aantal toepassingen worden gebruikt. Het is van belang te bedenken dat het DNA-materiaal van elk individu uniek is en daarmee afwijkt van het DNA-materiaal van alle andere individuen in de populatie. Het is bovendien van belang te bedenken dat in het DNA-materiaal van elk individu de helft van het DNA-materiaal van elk der beide ouders terug vinden is. Deze beide gegevens zijn bepalend voor het gebruik van het materiaal uit de DNA-databank.

1. identificatie van dieren

Het DNA (het DNA-profiel) vormt de enige onuitwisbare en niet te vervalsen identificatie van het dier. Nadat bij de monsternamen eenduidig is vastgesteld en verklaard (ondertekend) dat het aan de DNA-databank geleverde weefselmonster van dit dier afkomstig is, kan op elk moment daarna worden bepaald of we het nog steeds over hetzelfde dier hebben. Een chip kan zoek of defect raken, een tatoeage nummer kan onleesbaar worden, beide kunnen misschien zelfs worden verwijderd. Het DNA-profiel blijft onveranderbaar en controleerbaar aanwezig en kan worden bepaald zolang er nog maar een klein stukje weefsel van het dier beschikbaar is. De eigenaar die dit wenst beschikt daarmee over de mogelijkheid om bij allerlei geschillen (verlies, diefstal, etc.) aan te tonen dat het om het dier gaat waarvan hem het rechtmatige eigendom toekomt.

Zodra dat nodig is kan het DNA-profiel van het opgeslagen monster vergeleken worden met het DNA-profiel van het dier waarvan we de identiteit willen vaststellen (bewijzen). Dat kan bijvoorbeeld nodig zijn bij geschillen tussen de koper en de verkoper. Wanneer van een dier een weefselmonster in een DNA-databank is opgeslagen kunnen de koper en de verkoper te allen tijde vaststellen of het dier waarover het geschil bestaat, ook daadwerkelijk het dier is dat door de één gekocht en door de ander verkocht werd.

2. DNA-profielen

In toenemende mate laten eigenaren bij de afname van het weefselmonster ten behoeve van de DNA-databank gelijktijdig een DNA-profiel opmaken. De eigenaar krijgt daarmee een identificatie- document (een officieel certificaat) waarmee hij de identiteit van zijn dier uitdrukkelijk vastlegt en dat hij ook kan gebruiken om anderen daarover te informeren.

Het DNA-profiel is gebaseerd op de geldende internationale inzichten ten aanzien van de kenmerken (genenparen) die daarbij moeten worden onderzocht. De als standaard toegepaste set markers wordt vastgesteld, en zo nodig bijgesteld, door de "International Society for Animal Genetics" (ISAG). Uiteraard, wanneer iemand een profiel wil laten vaststellen op basis van een andere set markers, dan kan dat ook. Fokkers gebruiken de DNA-profielen bijvoorbeeld voor hun pup- of kattenkopers, die krijgen kopieën van de DNA-profielen van de ouderdieren mee zodat ze, als zij dat zouden willen, de correctheid van de afstamming van hun pup of katten kunnen laten controleren. Daarmee maken deze fokkers zichtbaar dat ze volledig betrouwbaar en controleerbaar willen werken. Bij de koper levert dat een extra stuk vertrouwen op. Zo ook bij eigendomsoverdracht van een opgroeiend of volwassen dier. Door bij de overige eigendoms-documenten en beoordelings-certificaten tevens het DNA-profiel (het officiële certificaat) te leveren beschikt de koper over een nauwkeurige omschrijving en identificatie van het dier dat hij heeft gekocht.

3. afstammingscontrole

Bij of na de inschrijving in het stamboek of het afstammingsregister kan er twijfel ontstaan over de afstamming van een dier of een nest. Afstammingsgegevens zijn belangrijk, ze worden gebruikt voor het berekenen van inteeltcoëfficiënten, van genetische risico's en van fokwaardeschattingen en dus voor het nemen van

beslissingen over wèl of niet, over meer of minder fokken met bepaalde dieren. Indien van verkeerde afstammingsgegevens wordt uitgegaan, worden daarmee verkeerde waarden berekend en is de kans groot dat er verkeerde selectiebeslissingen worden genomen. Dieren worden mogelijk ten onrechte "belast" met problemen en afwijkingen die niet of nauwelijks in hun (echte) familie voorkomen. Anderzijds kunnen dieren ten onrechte worden vrijgepleit van erfelijke belastingen die ze wel degelijk met zich meedragen. Dit kan tot nadelen en schade kan leiden, zowel voor de selectieprogramma's die de fokkers toepassen als voor de eigenaren die hun fokdieren ten onrechte juist wèl of niet voor de fok gebruiken. Afstammingsgegevens behoren correct te zijn, ze behoren boven elke twijfel verheven te zijn in het belang van iedereen die zich met de fokkerij bezighoudt. In geval van twijfel kan het DNA-profiel van het dier worden vergeleken met het DNA-profiel van de beide (veronderstelde) ouders. In het DNA-profiel van het dier mogen geen kenmerken voorkomen die niet van de combinatie van de ouders afkomstig kunnen zijn. Een DNA-databank is voor deze toepassing van groot belang omdat ten tijde van de twijfel de beide ouders lang niet altijd nog beschikbaar zijn voor de levering van een weefselmonster. De databank maakt het mogelijk om onafhankelijk van de directe beschikbaarheid van de dieren afstammingscontroles te controleren, zelfs jaren later nog, op elk moment dat daartoe aanleiding bestaat. Er is natuurlijk ook nog de "positieve" benadering van afstammingscontrole. Soms wordt er veel geld uitgeven bij de aankoop van een dier uit ouders met een bijzondere kwaliteiten of voor een dier met een belangrijke afstamming. De koper zal vooraf een garantie willen hebben dat hij ook het dier krijgt met de afstamming die hem werd beloofd. De kosten van het verifiëren van de afstamming door de DNA-profielen van de betrokken dieren te laten opmaken, vallen vaak in het niet bij de belangen voor koper en verkoper in het geding zijn bij hun transactie. Tenminste, indien er een beroep kan worden gedaan op de DNA-databank en er niet alsnog (mogelijk verspreid over de wereld) weefselmonsters van ouderdieren of van andere verwanten moeten worden verzameld.

4. nieuwe DNA-markers testen

In de toekomst zullen in versneld tempo steeds meer DNA-markers beschikbaar komen. Daarmee kan snel en goedkoop worden bepaald wat de erfelijke aanleg is van een dier dat voor de fokkerij wordt bestemd. Met DNA-markers kan worden nagegaan of het dier vrij is van een erfelijke afwijking, of het dier de afwijking vererft ("drager" is) of dat het dier "lijder" is. Zodra er ergens op de wereld een nieuwe DNA-marker voor een erfelijke afwijking beschikbaar komt, moet er eerst uitvoerig worden getest of die marker ook voldoende adequaat werkt voor onze eigen subpopulatie van de diersoort of het ras.

Tot nu toe moest er, om aan voldoende testdieren te komen, eerst een beroep gedaan worden op de fokkers en eigenaren om de benodigde weefsel-monsters beschikbaar te stellen. Voor deze testen zijn monsters nodig van familiegroepen waarin lijders aan de afwijking voorkomen. Dat kost veel tijd en geld omdat de monsters meestal speciaal moeten worden verzameld voor dit ene doel. Met de beschikbaarheid van een DNA-databank kan een nieuwe marker snel worden getest. Indien de nieuwe DNA-marker effectief blijkt, kan op de kortst mogelijke termijn met de fokkers worden overlegd en kan die worden ingezet. Dat kan met name heel snel wanneer de DNA-databank gekoppeld is aan een afstammingsbestand waarin een zorgvuldige registratie van alle belangrijke kenmerken (afwijkingen) wordt bijgehouden.

Een DNA-archief levert een belangrijke bijdrage aan een versnelde invoering van nieuwe DNA-markers. De fokkers kunnen daarmee op de kortst haalbare termijn profiteren van de nieuwste hulpmiddelen bij het uitbannen van erfelijke afwijkingen. Met een DNA-databank hoeft het geen maanden en jaren meer te duren voordat een

nieuwe marker voor de praktijk van de fokkerij beschikbaar komt. In principe moet dat kunnen binnen een maand nadat het besluit tot het testen van de marker is genomen. Bovendien krijgen de fokkers de mogelijkheid om achteraf, zelfs lang nadat de betreffende dieren overleden zijn, na te gaan of ze wèl of niet drager of lijder waren voor die afwijking. In een aantal gevallen is dat belangrijke informatie voor hun verdere keuzes in hun fokkerij.

5. praktijkscreening voor erfelijke gebreken

Nadat een nieuwe DNA-marker geschikt is gebleken voor toepassing bij een ras, is de vraag aan de orde hoe die marker moet worden ingepast in het fok- en selectiebeleid. Voor de fokkers is het van groot belang om zo snel mogelijk te weten wat de erfelijke status is van hun dieren. Ze willen weten of hun fokdier wel of niet drager is van de afwijking. Indien er weefselmonsters van alle fokdieren zijn opgeslagen in de DNA-databank kan dit heel snel worden vastgesteld, zonder dat dit extra inspanningen en kosten voor bemonstering (bloedafname) met zich meebrengt voor de fokkers. Daarmee komen de voordelen van de nieuwe DNA-test zo snel mogelijk ten goede aan de fokkerij.