

# Omgaan met inteelt in kleine rassen

Piter Bijma, Jack Windig en Sipke-Joost Hiemstra  
Centrum Genetische bronnen Nederland (CGN)  
Animal Breeding and Genomics Centre (ABGC)



23 april 2008.

Traditionele planten- en dierenrassen behoren tot ons culturele erfgoed en herbergen vaak unieke erfelijke eigenschappen die niet voorkomen in de moderne commerciële rassen. Het is daarom belangrijk dat we proberen deze traditionele rassen te behouden. Traditionele rassen zijn vaak klein in aantal, en er zijn maar weinig fokkers of kwekers. Hierdoor worden traditionele rassen vaak in hun voortbestaan bedreigd.

Een klein ras wordt op twee manieren bedreigd. Ten eerste kan het aantal dieren of fokkers zo klein zijn dat er een acuut risico is op uitsterven, simpelweg omdat er geen (zuivere) dieren of fokkers meer over zijn. De tweede bedreiging heeft te maken met inteelt. In een klein ras kan de inteelttoename zo hoog zijn dat het voortbestaan van het ras wordt bedreigd. Inteelt heeft namelijk overwegend negatieve gevolgen voor de gezondheid en voortplanting, waardoor het toch al kleine aantal nog verder kan afnemen. Dit betekent dat we zorgvuldig om moeten gaan met de fokkerij als we deze rassen willen behouden.

Het vervolg van deze brochure beschrijft hoe inteelt in elkaar steekt, wat de gevolgen van inteelt zijn, en hoe inteelt zoveel mogelijk kan worden beperkt in een fokprogramma.

## Wat is inteelt

Inteelt is het paren van (bloed)verwanten. Bloedverwanten zijn dieren die familie van elkaar zijn, wat wil zeggen dat ze een of meer gemeenschappelijke voorouders hebben. Dus een dier (of plant) is ingeteeld als de ouders van dat dier familie van elkaar zijn.

Om inteelt te begrijpen is het nodig iets over genen te weten. Mendel heeft ontdekt dat bij planten en dieren alle DNA in tweevoud voorkomt; van alle genen zijn er twee stuks. Dus er is sprake van genenparen. Van elk genenpaar is het ene gen verkregen van de vader en het andere van de moeder. Er zijn heel veel van die genenparen; de mens heeft bijvoorbeeld ongeveer 25.000 genenparen.

Als de ouders van een dier familie van elkaar zijn, dan is een deel van de genen van beide ouders hetzelfde. Hierdoor ontstaat de kans dat de nakomeling van beide ouders precies hetzelfde gen krijgt. Bij inteelt bestaat een deel van de genenparen in de nakomeling dus uit twee identieke genen. Deze genenparen zijn zgn. homozygoot. Een ingeteeld dier heeft daardoor minder variatie in zijn DNA. Inteelt veroorzaakt dus een afname van de variatie in het DNA binnen een dier. Figuur 1 geeft hiervan een voorbeeld, waarbij een paring tussen een volle broer en zus leidt tot een ingeteelde nakomeling.

De mate van inteelt van een dier wordt aangegeven met de zgn. inteeltcoëfficiënt. De inteeltcoëfficiënt van een dier is de *kans* dat dit dier twee identieke genen heeft geërfd van zijn ouders, zodat beide genen van het paar identiek zijn. Dus de inteeltcoëfficiënt zegt iets over de genetische uniformiteit binnen een dier. Een dier dat helemaal niet is ingeteeld heeft een inteeltcoëfficiënt van nul. Bij een dergelijk dier zijn beide genen van een willekeurig genenpaar dus verschillend. Een volledig ingeteeld dier heeft een inteeltcoëfficiënt van 1; de beide genen van elk genenpaar zijn in dat geval altijd gelijk.

Dieren die geen familie van elkaar zijn hebben geen gemeenschappelijke voorouders, en dus is er ook geen kans dat ze hetzelfde gen doorgeven. Bij de paring van twee dieren die geen

familie van elkaar zijn is de nakomeling daarom niet ingeteeld; d.w.z. de nakomeling heeft een inteeltcoëfficiënt van nul.

Er zijn twee mogelijke oorzaken van inteelt. Ten eerste is er opzettelijke inteelt door het opzettelijk paren van nauw verwante dieren, bijvoorbeeld een paring tussen een broer en zus zoals aangegeven in Figuur 1. Daarnaast is er onvermijdelijke inteelt die optreedt als een ras uit een klein aantal dieren bestaat. In een ras met een klein aantal dieren worden na een aantal generaties alle dieren familie van elkaar. Als alle dieren familie van elkaar zijn leidt elke paring tot een ingeteelde nakomeling, en is inteelt dus onvermijdelijk geworden. Opzettelijke inteelt en gedwongen inteelt hebben in principe dezelfde gevolgen voor de nakomeling. Gedwongen inteelt vormt echter de grootste bedreiging voor het ras, omdat opzettelijke inteelt eenvoudig voorkomen kan worden door andere paringen te maken. Bij gedwongen inteelt, daarentegen, zijn er geen onverwante dieren meer beschikbaar in het hele ras. Gedwongen inteelt leidt dus tot een permanent verlies van erfelijke variatie.

### **Gedwongen inteelt en verwantschap**

Gedwongen inteelt ontstaat doordat er in een klein ras een gestage toename is van de gemiddelde verwantschap tussen alle dieren. Dat wil zeggen dat alle dieren gemiddeld steeds een beetje meer familie van elkaar worden. In elke gesloten populatie neemt de verwantschap tussen dieren geleidelijk toe. De toename gaat sneller naarmate de populatie kleiner is, omdat er minder verschillende ouders beschikbaar zijn in een kleine populatie. Op de lange termijn is de inteelttoename gelijk aan de helft van de toename in verwantschap in het ras. Dit komt doordat de inteeltcoëfficiënt van een dier gelijk is aan de helft van de verwantschap tussen zijn ouders. Dit betekent dat, als we inteelt willen beperken, we de toename in verwantschap moeten beperken. Als de verwantschap al is toegenomen is het niet meer mogelijk inteelttoename te voorkomen, en komt ingrijpen dus te laat.

De verwantschap tussen twee dieren geeft aan in hoeverre deze twee dieren genetisch op elkaar lijken. Een verwantschap van nul betekent dat dieren genetisch helemaal niet op elkaar lijken. De verwantschap tussen twee dieren die op geen enkele manier familie van elkaar zijn is daarom gelijk aan nul. De verwantschap tussen twee eeneiige tweelingen is gelijk aan één, omdat eeneiige tweelingen genetisch identiek zijn.

De verwantschap tussen twee dieren hangt af van het aandeel van de genen dat deze dieren gemeenschappelijk hebben. De verwantschap tussen vader en dochter bedraagt bijvoorbeeld 0.5, omdat de vader de helft van zijn genen doorgeeft aan zijn dochter. (De ander helft van de genen van de dochter komt namelijk van de moeder). Om dezelfde reden bedraagt de verwantschap tussen moeder en dochter ook 0.5, en bedraagt de verwantschap tussen grootmoeder en dochter 0.25. De verwantschap tussen volle broers/zussen is gelijk aan 0.5. Volle broers/zussen krijgen van elke ouder de helft van hun genen, maar niet precies dezelfde helft. Gemiddeld hebben volle broers/zussen voor 50% dezelfde genen.

Algemeen geldt dat de inteeltcoëfficiënt van een nakomeling gelijk is aan de helft van de verwantschapsgraad van de ouders. Een paring van een dier met zijn volle zus geeft dus een nakomeling met een inteeltcoëfficiënt van 0.25, omdat de verwantschapsgraad tussen volle broers/zussen 0.5 bedraagt. Inteelt is niet erfelijk; de inteeltcoëfficiënt van een dier wordt bepaald door de verwantschap tussen zijn ouders, niet door de inteeltcoëfficiënten van de ouders. Dus de inteelt van een dier wordt niet doorgegeven aan de nakomeling. Het heeft daarom geen zin sterk ingeteelde dieren uit te sluiten van de fokkerij.

**Tabel 1.** Verwantschapsgraden voor bepaalde combinaties en de inteeltcoëfficiënt van nakomelingen van die combinaties

Combinatie	Verwantschapsgraad	Inteeltcoëfficiënt nakomelingen
ééneiige tweelingen	1	0.5
vader-dochter of moeder-zoon	0.5	0.25
broers met volle zus	0.5	0.25
broer met half zus	0.25	0.125
nakomeling-grootouder	0.25	0.125
oom-nicht of tante neef	0.25	0.125
dubbele neef-nicht <sup>1</sup>	0.25	0.125
enkele neef-nicht <sup>2</sup>	0.125	0.0625
dier-overgrootouder	0.125	0.0625

<sup>1</sup> Dubbele neef-nicht is een combinatie waarbij zowel de vaders volle broers zijn en de moeders tevens volle zusters.

<sup>2</sup> Enkele neef-nicht is een combinatie waarbij slechts twee van de vier ouders volle broers dan wel zussen zijn.

### **Gevolgen van inteelt**

Inteelt heeft overwegend negatieve gevolgen. De belangrijkste effecten van inteelt zijn: i) verlies van erfelijke variatie; door inteelt wordt een populatie genetisch uniformer. Daardoor wordt het in de toekomst moeilijker de populatie door middel van fokkerij te verbeteren. ii) inteeltdepressie; dieren die ingeteeld zijn hebben meestal een verminderde gezondheid, vruchtbaarheid en productie, iii) het vaker voorkomen van erfelijke gebreken.

Inteeltdepressie betekent dat ingeteelde dieren op alle fronten iets minder goed presteren. Inteeltdepressie is meestal het sterkst voor eigenschappen zoals vruchtbaarheid, overleving na geboorte, levensduur en gezondheid. Uit onderzoek aan legkippen blijkt bijvoorbeeld dat ingeteelde kippen iets later hun eerste ei leggen, dat ze over de totale legperiode een paar eieren minder leggen, en dat hun eieren iets lichter zijn. Daarnaast zien we dat inteeltdepressie groter is als de omstandigheden slecht zijn. Uit onderzoek is bijvoorbeeld gebleken dat ingeteelde mussen een hogere sterfte vertonen in slechte winters, terwijl er in zachte winters nauwelijks een verschil is. Inteelt leidt dus tot een verhoogde omgevingsgevoeligheid. Deze toename in omgevingsgevoeligheid leidt tot een afname van de uniformiteit in het ras.

Door inteelt komen erfelijke gebreken aan het licht. Het gaat hierbij om recessieve erfelijke gebreken die doorgaans al in het ras aanwezig waren. (Het gaat dus niet om nieuwe mutaties.) Een recessief gebrek is een erfelijke afwijking die alleen tot uiting komt als beide genen van een genenpaar zijn aangetast. Een bekend voorbeeld is CVM bij melkvee; een skeletaandoening waardoor misvormde kalveren worden geboren. Recessieve gebreken ontstaan vaak door genen die niet meer functioneren. Dieren die één defect gen hebben, hebben daarnaast nog een ander gezond gen dat de benodigde functie vervult. Hierdoor komt het gebrek bij deze dieren niet tot uiting. Bij een recessief gebrek moet er dus onderscheid worden gemaakt tussen dragers van het gebrek, waarvan één van beide genen van het paar is aangetast, en dieren die het gebrek vertonen, waarvan beide genen van het paar zijn aangetast. Door inteelt komen erfelijke gebreken die al in het ras aanwezig zijn tot uiting. Dit komt omdat inteelt een toename veroorzaakt van het aandeel dieren dat twee identieke genen hebben. Zonder inteelt is het gebrek voor het overgrote deel verborgen in dragers, en zijn er maar weinig dieren die het gebrek vertonen.

Het vóórkomen van erfelijke gebreken is een normaal verschijnsel, en is geen reden tot paniek of drastische maatregelen. Schattingen geven aan dat, in de mens bijvoorbeeld, elk individu drager is van ongeveer drie dodelijke erfelijke gebreken. Dit is geen grote bedreiging

omdat verschillende mensen doorgaans drager zijn van verschillende erfelijke gebreken, en de frequentie van een bepaald erfelijk gebrek meestal laag is. Alleen onder verwanten komen dragers van hetzelfde gebrek vaker voor. Als gevolg daarvan ontstaan er pas problemen als de incidentie van het gebrek sterk toeneemt als gevolg van inteelt. Om schade door erfelijke gebreken zoveel mogelijk te voorkomen is het dus nodig de inteelttoename te beperken.

Als het gen waardoor het gebrek ontstaat niet bekend is zijn er maar weinig mogelijkheden om iets tegen het gebrek te doen. Dit komt doordat het overgrote deel van de aangetaste genen verborgen is in dragers die verspreid over het ras voorkomen. Het heeft dus geen zin om de hele familie van een aangetast dier uit te sluiten van de fokkerij. In een klein ras kan een dergelijke strategie zelfs negatief werken omdat het aantal dieren erdoor afneemt, waardoor de inteelt toeneemt en er in de volgende generaties nieuwe erfelijke gebreken opduiken. Het is meestal dus geen goed idee om 'fokzuiverheid' na te streven. Als uit een eerste lichte nakomelingen bekend is dat een bepaald vaderdier drager is, dan zou dit dier eventueel wel kunnen worden uitgesloten van verdere fokkerij. In sommige gevallen is het gen dat het gebrek veroorzaakt bekend, en kunnen dragers worden opgespoord met een zogenaamde merkertest. In die gevallen is effectieve selectie tegen het gebrek mogelijk, waarbij wel opgelet moet worden dat het aantal fokdieren voldoende groot blijft.

### **Omgaan met inteelt in de fokkerij**

Omdat inteelt overwegend negatieve gevolgen heeft is het belangrijk de inteelttoename te beperken. Ook hier moet een onderscheid worden gemaakt tussen opzettelijke inteelt door paring van nauwe verwanten, en gedwongen inteelt doordat het ras uit een klein aantal dieren bestaat. Opzettelijke inteelt kan eenvoudig voorkomen worden door geen nauwe verwanten te paren. Bij het beperken van de opzettelijke inteelt gaat het er dus om welke dieren met elkaar worden gepaard. Om te weten welke dieren nauwe verwanten zijn is een bekende afstamming van circa drie generaties nodig. Als er geen gemeenschappelijke voorouder in deze drie generatie zit is de opzettelijke inteelt gering. Om gemeenschappelijke voorouders binnen drie generaties te voorkomen kan het nodig zijn wat dieren uit te wisselen met een andere fokker.

De strategie voor het beperken van de gedwongen inteelttoename is anders. Bij het beperken van de gedwongen inteelttoename gaat het niet om de paringen van fokdieren, maar om de keuze van de fokdieren die de volgende generatie produceren, ongeacht hoe die vervolgens worden gepaard. Gedwongen inteelt wordt namelijk veroorzaakt door de geleidelijke toename van de gemiddelde verwantschap tussen alle dieren. De toename in verwantschap wordt bepaald door de keuze van de fokdieren die worden gebruikt om de volgende generatie te maken. Om gedwongen inteelt te beperken is het dus nodig de toename in verwantschap te beperken. Het heeft geen zin ingeteelde dieren uit te sluiten van de fokkerij.

De gemiddelde verwantschap neemt sneller toe naarmate het aantal fokdieren per generatie kleiner is. Bijvoorbeeld, in het extreme geval dat het ras uit slechts één mannetje en één vrouwtje zou bestaan, dan zijn alle dieren in de volgende generatie volle broers/zussen, en is de gemiddelde verwantschap gelijk aan 50%. Dit is dus een toename van 0 naar 50% in één generatie. Als het ras uit twee mannetjes en twee vrouwtjes zou bestaan neemt de gemiddelde verwantschap toe met 25% per generatie. De belangrijkste voorwaarde voor het beperken van de gedwongen inteelttoename is dus een voldoende aantal fokdieren per generatie.

Naast een voldoende aantal fokdieren is ook de geslachtsverhouding van cruciaal belang. Omdat in veel diersoorten het aantal mannelijke fokdieren veel kleiner is dan het aantal vrouwelijke fokdieren, dragen mannelijke fokdieren het sterkst bij aan de toename van verwantschap en inteelt. Dit blijkt uit een eenvoudig rekenvoorbeeld. Als alle fokdieren ongeveer evenveel nakomelingen krijgen, dan is de inteelttoename gelijk aan  $1/(8 \times \text{aantal mannelijke fokdieren}) + 1/(8 \times \text{aantal vrouwelijke fokdieren})$ . In een ras bestaande uit 10

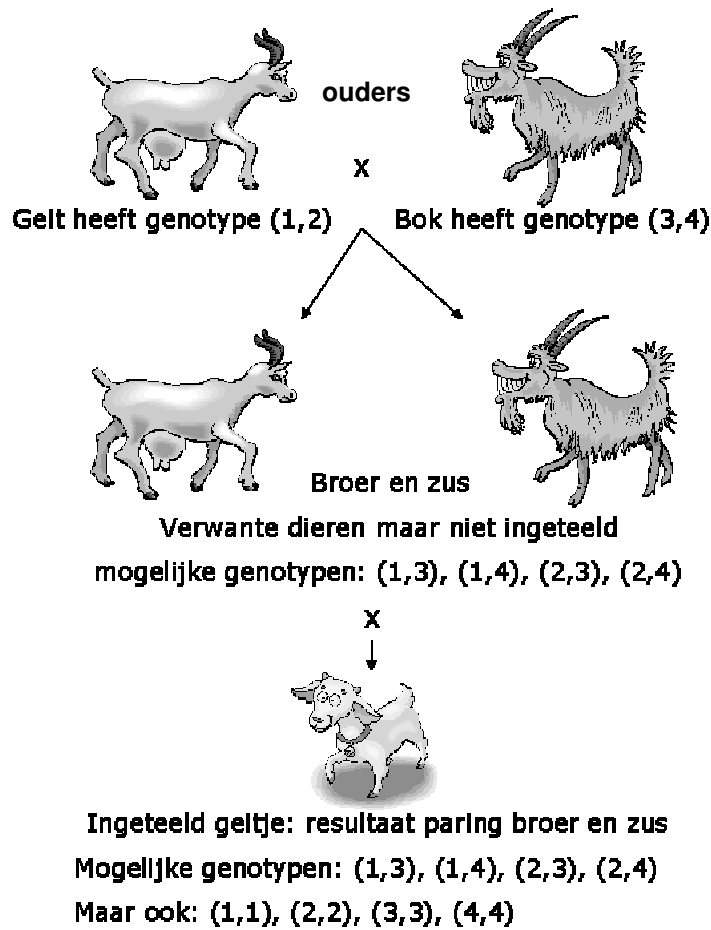
mannelijke fokdieren en 100 vrouwelijke fokdieren per generatie, bedraagt de inteelttoename dus  $1/80 + 1/800 = 0.01375 = 1.375\%$  per generatie. Verdubbeling van het aantal mannelijke fokdieren resulteert in een fors lagere inteelttoename van  $1/160 + 1/800 = 0.0075 = 0.75\%$ . Verdubbeling van het aantal vrouwelijke fokdieren daarentegen heeft vrijwel geen effect, en resulteert in een inteelttoename van  $1/80 + 1/1600 = 0.013125 = 1.3125\%$ . Omdat het aantal mannelijke fokdieren vaak veel kleiner is dan het aantal vrouwelijke fokdieren, is het verhogen van het aantal mannelijke fokdieren doorgaans belangrijker dan streven naar meer vrouwelijke fokdieren.

De derde belangrijke factor voor de inteelttoename is de variatie in het aantal nakomelingen tussen fokdieren. De inteelttoename is kleiner als ieder fokdier precies evenveel nakomelingen krijgt. De inteelt neemt sterk toe als er grote verschillen zijn in het aantal nakomelingen van fokdieren. Bijvoorbeeld, als er 100 mannelijke fokdieren zijn, maar 90% van alle nakomelingen komt voort uit slechts vier van deze fokdieren, dan is de inteelttoename groter dan ca.  $0.03 = 3\%$ . Een groot aantal fokdieren is dus geen garantie voor een lage inteelttoename, er moet ook rekening worden gehouden met de variatie in de bijdrages van fokdieren. Het effect van de variatie in het aantal nakomelingen strekt zich uit over meerdere generaties. Als het aantal mannelijke fokdieren bijvoorbeeld 100 bedraagt, maar al deze fokdieren stammen af van dezelfde grootvader, dan levert deze grootvader een hele grote bijdrage aan het ras, hetgeen leidt tot een grote inteelttoename. Dit kan worden voorkomen door er voor te zorgen dat de huidige fokdieren niet sterk te verwant zijn (d.w.z. niet allemaal afstammen van een klein groepje voorouders).

Samenvattend kan worden gesteld dat gedwongen inteelt kan worden beperkt door *i*) het gebruik van voldoende fokdieren van beide geslachten in iedere generatie, *ii*) ongeveer evenveel nakomelingen te maken van ieder fokdier, en *iii*) het gebruik van fokdieren die niet sterk verwant aan elkaar zijn.

In veel rassen is de afstamming niet altijd bekend. Daarnaast is het lastig om precies uit te puzzelen wat de verwantschap is tussen alle dieren, ook als de afstamming wel precies bekend is. Er is dus behoefte aan een praktische manier om inteelt te beperken zonder dat voortdurend alle stambomen nageplozen hoeven te worden. Een fokcirkel kan hier oplossing bieden. In een fokcirkel krijgt iedere fokker elk jaar een dier van de voorgaande fokker in de cirkel, en geeft een dier door aan de volgende fokker in de cirkel. Op deze manier draagt iedere fokker bij aan de volgende generatie, waardoor de bloedvoering gespreid blijft. Een fokcirkel voorkomt ook meteen sterke inteelt door paring van nauwe verwanten, omdat iedere fokker steeds een fokdier van de vorige fokker in de cirkel krijgt. Een fokcirkel is een robuuste en praktisch methode om inteelt op rasniveau te beperken. De precieze invulling van zo'n fokcirkel zal afhangen van de omstandigheden waarin het betreffende ras verkeert.

Een belangrijke vraag is hoe groot de inteelttoename mag zijn om te voorkomen dat een ras bedreigd wordt. Daarop is helaas geen algemeen antwoord te geven. Het ene ras is gevoeliger voor inteelt dan het andere, en dat is vooraf vaak moeilijk te voorspellen. De Food and Agriculture Organization (FAO) heeft als richtlijn dat de inteelttoename maximaal 0.5 to 1% per generatie mag bedragen. Een toename van 0.5% wordt vaak gezien als een veilige bovengrens. In theorie is een inteelttoename van 0.5% realiseerbaar met 13 mannelijke fokdieren gecombineerd met veel vrouwelijke fokdieren per generatie, maar in de praktijk is dat beslist niet haalbaar. Er zou gestreefd moeten worden naar tenminste 25 mannelijke fokdieren per generatie, en idealiter het dubbele daarvan.



**Figuur 1. Voorbeeld van inteelt** door een paring tussen broer en zus. De ouders zijn niet ingeteeld en zijn geen familie van elkaar. Dus er zijn vier verschillende genen in de ouders, aangegeven met 1 t/m 4. De moeder kan gen 1 of 2 doorgeven, en de vader kan gen 3 of 4 doorgeven. Dus zoon en dochter kunnen allebei dezelfde genen hebben gekregen, maar ook verschillende. De broer en zus zijn niet ingeteeld omdat hun ouders zijn geen familie van elkaar zijn. Als broer en zus met elkaar worden gepaard, dan is de nakomeling ingeteeld, omdat broer en zus familie van elkaar zijn. Hierdoor ontstaat de kans dat de nakomeling twee dezelfde genen krijgt, en dus homozygoot is. In dit voorbeeld is die kans 25%. Dit voorbeeld gaat over een enkel gen. Het totale DNA bestaat echter uit heel veel genen. Voor ieder afzonderlijk gen bedraagt de kans op inteelt 25%. Gemiddeld is de nakomeling dus voor 25% van zijn DNA ingeteeld.