

Waterstofperoxide (H₂O₂) desinfectiesystemen

Bioquell waterstofperoxide generatoren zijn:

- zeer effectief tegen sporen, bacteriën en virussen
- milieu vriendelijk
- residuvrij
- volledig te valideren
- eenvoudig te bedienen

De desinfectie methode voor de toekomst



 **Tecnilab-BMI** Exclusief dealer in de Benelux

Tecnilab-bmi bv • Brouwer 6 • 5711 LD Someren • T 0493-440706 • info@tecnilab-bmi.nl

Komt het syndroom van Down ook bij dieren voor?

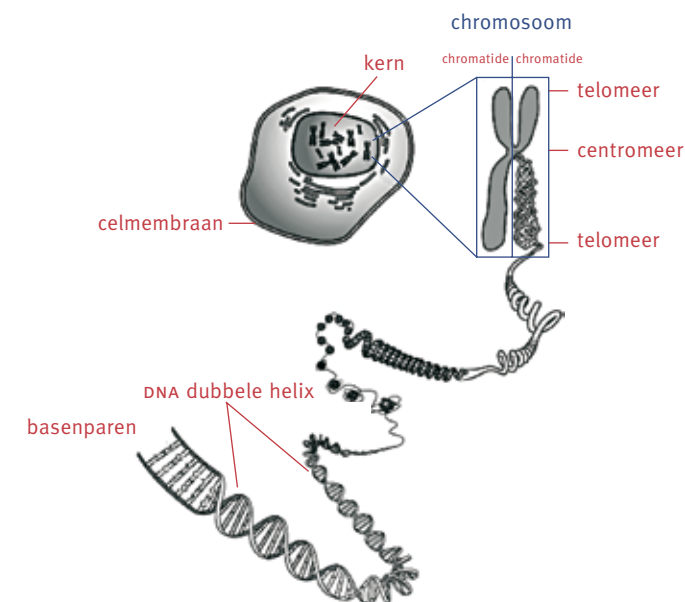
Hein van Lith

Departement Dier, Wetenschap en Maatschappij, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Utrecht

Inleiding

De afgelopen tijd is duidelijk geworden dat de televisie mensen met het syndroom van Down heeft ontdekt. Zo won presentator en programmamaker Paul de Leeuw in januari van dit jaar de verkiezing van het Televisiemoment van het Jaar, met een item uit Mooi! Weer de Leeuw, waarin de Friezin en Downpatiënte Yta Strikwerda hem eigenhandig terug naar het ponyrijtuig sleurt. Johnny de Mol is vanaf maart in het programma Down met Johnny op pad met mensen met het syndroom van Down. Er is dus volop aandacht voor de verstandelijk beperkte medemens. Vraag die bij mij op kwam is of er ook dieren zijn met het Downsyndroom? In dit artikel wordt deze vraag beantwoord, maar wordt eerst een uiteengezet wat het syndroom van Down is en hoe het ontstaat.

Chromosomen

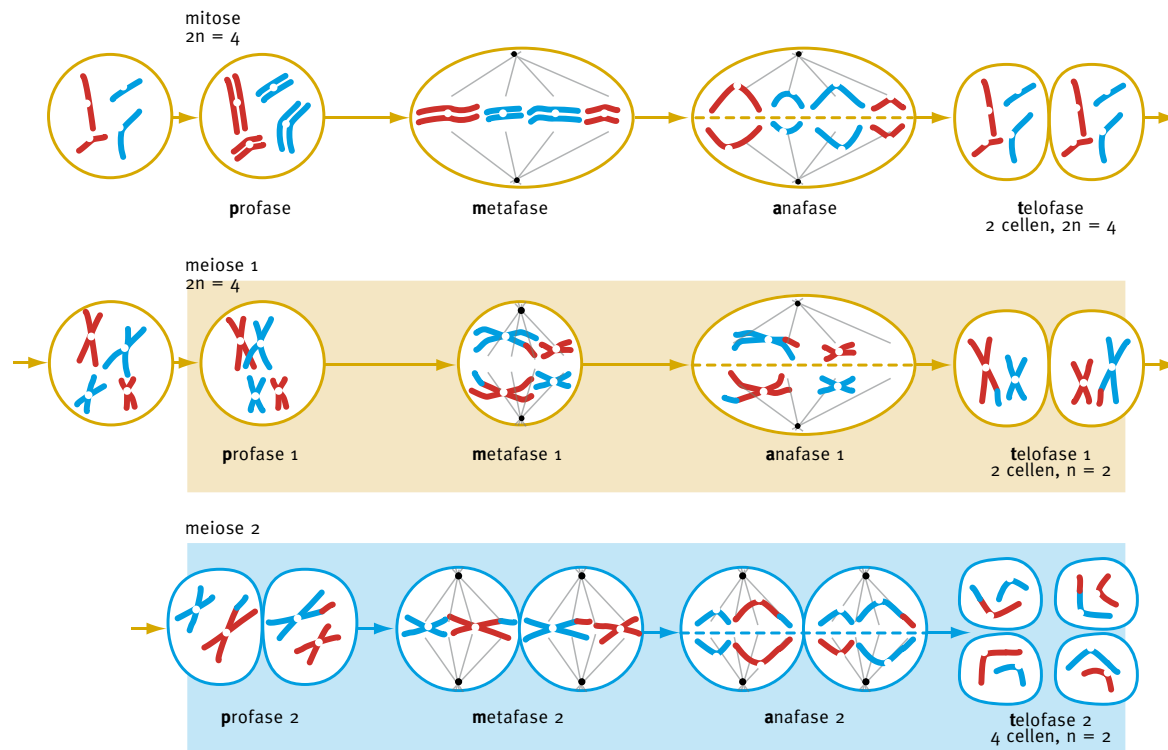


Afbeelding 1. Dierlijke lichaamscel bij het begin van het eerste stadium van de celdeling, DNA en de mate van condensatie in een chromosoom.

Laten we eerst even teruggaan naar de biologies. Het dierlijke lichaam en ook dat van de mens is opgebouwd uit miljarden cellen. Deze (lichaams)cellen zijn niet met het blote oog zichtbaar. Microscopisch onderzoek heeft aangetoond dat iedere dierlijke lichaamscel een stroperige vloeistof bevat. In deze stroperige vloeistof drijven een aantal grotere en kleinere lichaampjes, het belangrijkste en grootste (cel)lichaampje is de kern (Afb. 1). De kern van de dierlijke lichaamscel bevat draadachtige structuren, die tijdens de celdeling zichtbaar worden. Deze structuren worden chromosomen genoemd. De chromosomen komen gepaard voor, wat een afspiegeling

is van het feit dat alle lichaamscellen ontstaan zijn uit het fusieproduct van twee cellen: de zaadcel en de eicel. De beide chromosomen van eenzelfde paar zijn in vorm en afmeting gelijk; het zijn twee homologe chromosomen. Het aantal paren chromosomen is in iedere lichaamscel gelijk, of behoort in iedere lichaamscel gelijk te zijn, en dit aantal is voor een bepaalde diersoort constant. Zo hebben mensen 23 paar chromosomen, de rat 21 paren, de muis 20 paren en de bananenvlieg slechts 4 paren. Van de regel dat elk stel chromosomen uit paren van even grote en gelijkvormige chromosomen bestaat, kennen we één zeer veel voorkomende uitzondering die ondermeer bij zoogdieren goed is onderzocht. Bij zoogdieren komen twee geslachten voor, die gewoonlijk als mannelijk en vrouwelijk zijn te onderscheiden. Het is gebleken dat één paar chromosomen verantwoordelijk is voor de bepaling van het zoogdiergeslacht. Hierbij bestaat één der chromosomenparen van het vrouwtje uit gelijke chromosomen, X-chromosomen genaamd, terwijl er bij het mannetje maar één X-chromosoom is. In plaats van het tweede X-chromosoom vind je bij mannetjes een veelal veel kleiner chromosoom, het zogenaamde Y-chromosoom. De chromosomen van dit speciale paar zijn de geslachtschromosomen, de andere chromosomen worden de autosomen genoemd.

Syndroom van Down



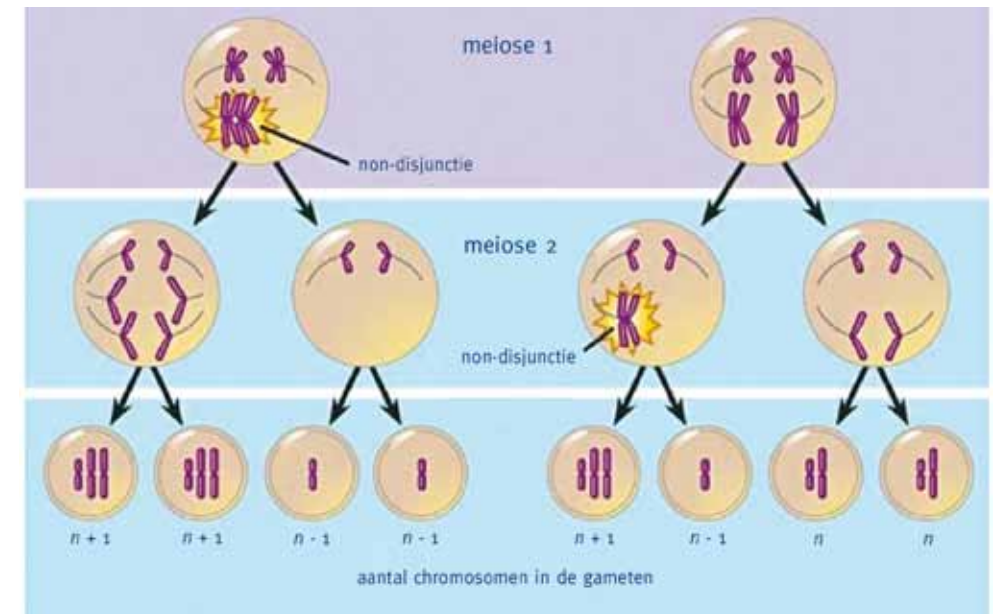
Afbeelding 2. De mitose en meiose in een dierlijke cel met twee chromosoomparen.

Bij mensen met het syndroom van Down, genoemd naar de arts die in 1866 een uitgebreid klinisch beeld van deze mensen publiceerde, bestaat het erfelijke materiaal van het 21ste chromosoom niet – zoals het hoort – in tweevoud, maar in drievoud (Buckley, 2008). Het verschijnsel dat er een extra exemplaar van een chromosoom aanwezig is wordt met het begrip trisomie aangeduid. Het gevolg van trisomie 21 is een verstandelijke handicap en de bekende, afwijkende geaaltstrekken.

Bij de mens en de meeste diersoorten is het hebben van erfelijk, autosomaal materiaal in drievoud (autosomale trisomie) vaak letaal; d.w.z. de embryo's worden geresorbeerd, het jong/baby wordt dood geboren of sterft vrij snel na de geboorte. Wat dat betreft is het syndroom van Down echt een uitzondering. Mensen met het syndroom van Down worden meestal minder oud, maar hebben nog een redelijke levensverwachting. Bij levende, volwassen dieren worden slechts zelden trisomieën van de autosomen aangetroffen; andere chromosoomafwijkingen overigens wel (zie hiervoor de website: <http://www.angis.org.au/Databases/BIRX/ocoa/> of Nicholas, 2003).

Vroeger (19e eeuw) werden mensen met het syndroom van Down mongooltjes genoemd. Ze leken namelijk erg op Aziaten vanwege de stand van de ogen. In die tijd werden Aziaten nog mongolen genoemd. Nu spreken we alleen van mongolen als we de inwoners van Mongolië bedoelen. In 1965 heeft namelijk de regering van Mongolië aan de Wereld Gezondheids Organisatie verzocht om de naam van haar inwoners niet in verband te brengen met de handicap die veroorzaakt wordt door dat extra chromosoom 21. Helaas is het woord mongool in Nederland een veelgebruikt scheldwoord geworden.

Ontstaan van een extra exemplaar van chromosoom 21

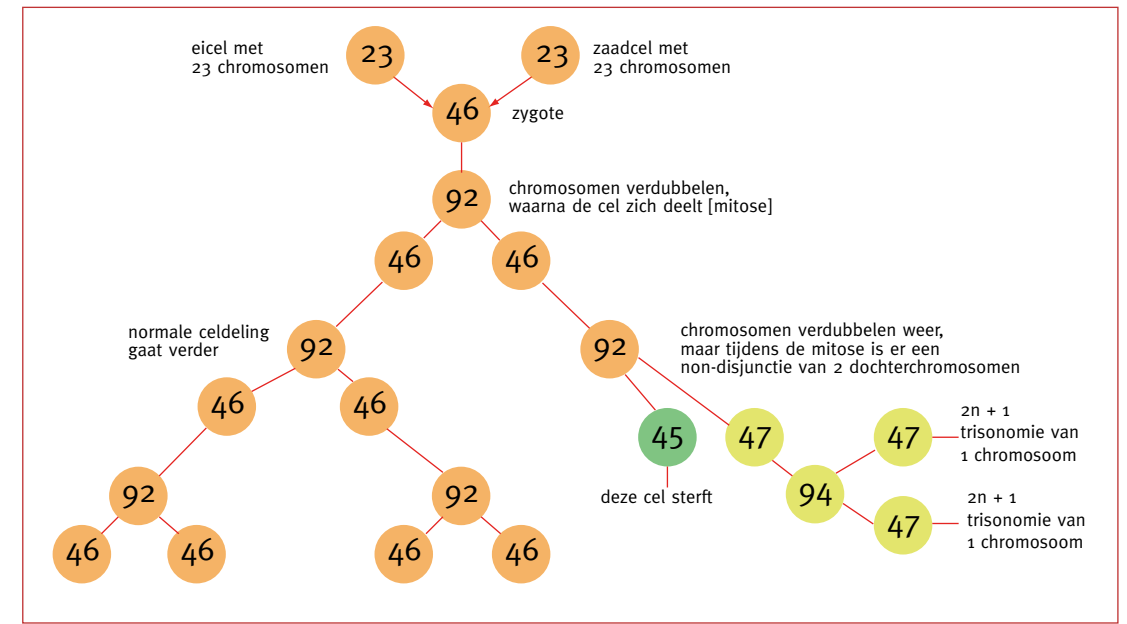


Afbeelding 3. Non-disjunctie tijdens de meiose.

Het teveel aan chromosoom 21 bij mensen met het Downsyndroom kan op drie manieren zijn ontstaan (Dreux e.a., 2008):

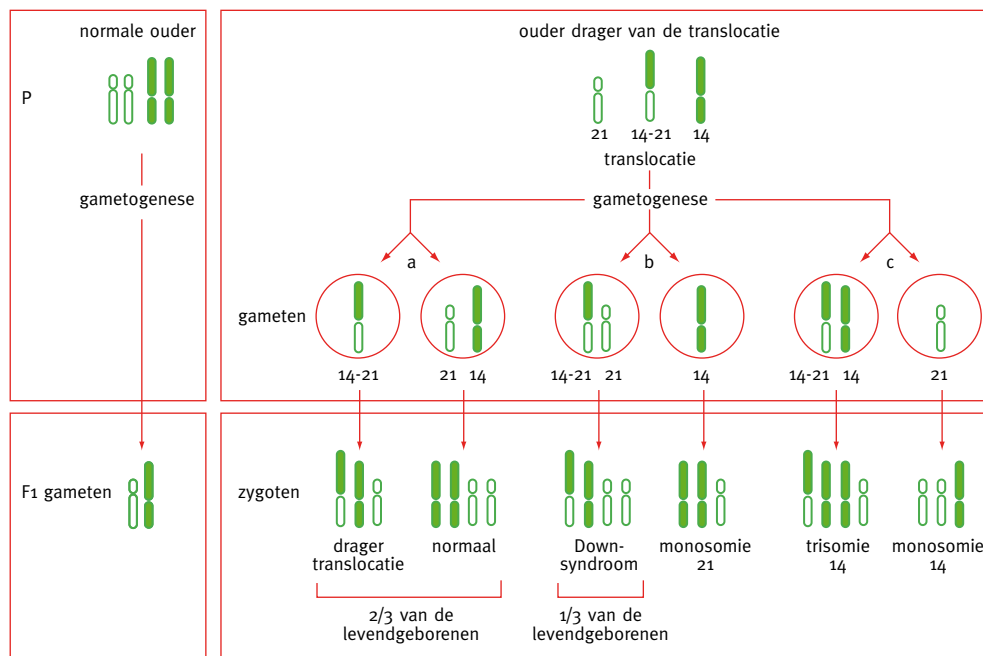
- 1 De meerderheid van de gevallen (95%) met Downsyndroom lijkt het gevolg te zijn van non-disjunctie (een onjuiste verdeling van de chromosomen tijdens een celdeling, in afbeelding 2 zijn de twee typen van celdelingen schematisch weergegeven) in de meiose (Afb. 3). Bij de vorming van de geslachtcel, meestal de eikel, zijn er namelijk twee in plaats van één chromosoom 21 in de kern gekomen; na de bevruchting waren er daardoor drie. Ongeveer 75% van de non-disjuncties die verantwoordelijk zijn voor het Downsyndroom vinden plaats tijdens de eerste fase van de meiose (linkerhelft van afbeelding 3).
- 2 Een tweede vorm van Downsyndroom, ook wel familiaal Downsyndroom genoemd (4% van de gevallen), treedt op als gevolg van het versmelten van chromosoom 21 met een ander chromosoom (vaak chromosoom 14). Dit versmelten is het gevolg van een translocatie, wat gebeurt als niet homologe chromosomen delen uitwisselen. In dit geval betreft die uitwisseling de lange arm van chromosoom 21 en de korte arm van chromosoom 14. Dit type translocatie wordt een Robertsoniaanse translocatie genoemd. De overgebleven delen van chromosoom 14 en 21 plakken ook aan elkaar, maar raken doorgaans tijdens de celdeling kwijt en worden niet geërfd. Als een Robertsoniaanse translocatie optreedt, kunnen personen verschillende soorten chromosoomcombinaties in hun gameten hebben, zoals in afbeelding 4 te zien is. Bij familiaal Downsyndroom heeft een drager van de translocatie één normaal exemplaar van chromosoom 21, één normaal exemplaar van chromosoom 14, en één versmolten chromosoom met de translocatie. Draggers hebben het Downsyndroom niet omdat hun versmolten chromosoom zich als een tweede exemplaar van het normale chromosoom ge-

draagt. Als de cellen van een drager meiose ondergaan, hebben sommige van hun gameten één chromosoom met de translocatie of krijgen ze het normale aanvullende deel waarbij een exemplaar van elk chromosoom hoort. De bevruchting van gameten met chromosoom met translocatie leidt tot het fenotype Downsyndroom.



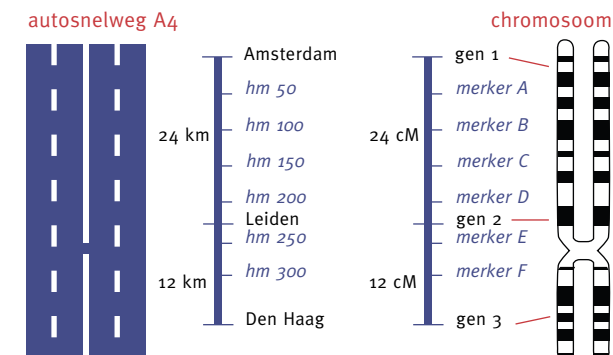
Afbeelding 5. Non-disjunctie tijdens de mitose, met als gevolg mosaïcisme.

- 3 In 1% van de gevallen is er sprake van mosaïcisme (Afb. 5) voor chromosoom 21; d.w.z. dat slechts een deel van de cellen een derde chromosoom 21 heeft. Vroeg in de ontwikkeling van het embryo kan een nondisjunctie tot twee cellen met een afwijkend aantal chromosomen leiden. Meestal is één cel trisoom, met een extra chromosoomexemplaar en de andere monosoom, waarbij de homologe van een chromosoom ontbreekt. Doorgaans sterft de monosome cel.



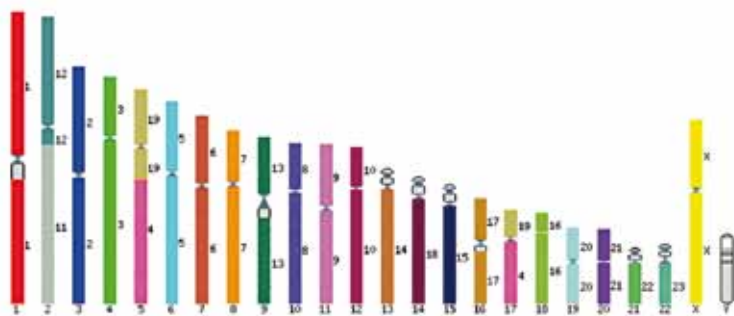
Afbeelding 4. De Robertsoniaanse translocatie die tot familiaal Downsyndroom leidt.

Vergelijkende genetica



Wanneer de genenkaarten (Afb. 6) van zoogdieren onderling met elkaar vergeleken worden, blijkt dat de volgorde van de genen bij de verschillende diersoorten meestal hetzelfde is gebleven. Wel zijn er vaak chromosoomsegmenten van het een

Afbeelding 6. Genetische en fysische kaart van een chromosoom. Een genetische kaart is een atlas van de chromosomen. Hier wordt een vergelijking gemaakt tussen een stuk snelweg en een chromosoom.



Afbeelding 7. Homologie tussen de chromosomen van mens en gorilla. De tekens (cijfers of letters) onder de chromosomen verwijzen naar de verschillende chromosomen van de mens; de tekens direct naast de chromosomen verwijzen naar (gedeelten van) chromosomen van de gorilla.

naar het andere chromosoom verhuisd (Ferguson-Smith en Trifonov, 2007). In afbeelding 7 is bijvoorbeeld te zien dat de chromosoom 22 van de gorilla volledig overeenkomt met chromosoom 21 van de mens. Deze verwantschap van chromosomen tussen twee verschillende (zoog-) diersoorten (ook wel homologie genoemd) kan op de site van het Cambridge

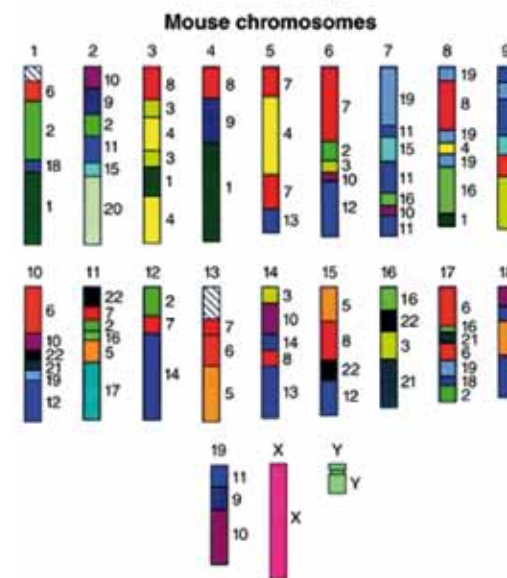
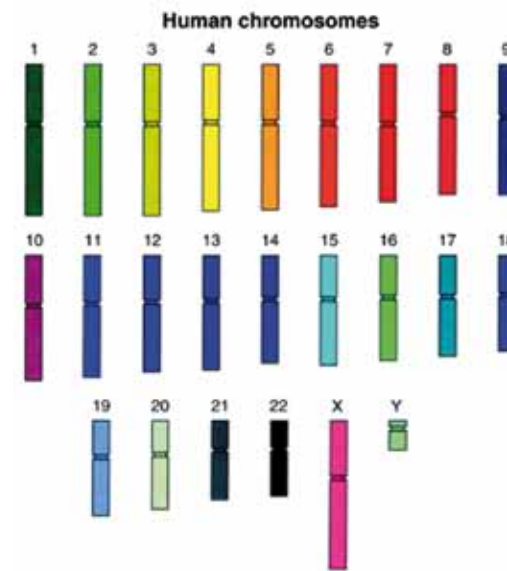
Resource Centre for Comparative Genomics (<http://www.chromhome.org/>) eenvoudig achterhaald worden. Richard en Dutrillaux (1998) gaan zelfs specifiek in op het mens chromosoom 21 en de homologie van dit chromosoom met andere zoogdierchromosomen. Door van deze gegevens gebruik te maken blijkt dat chromosoom 21 van de mens bijvoorbeeld homoloog is met:

- chromosoom 22 van chimpansee, gorilla en orang-oetan;
- (twee gedeelten van) chromosoom 1 van het rund en schaap;
- (een gedeelte van) chromosoom 26 van het paard;
- (een gedeelte van) chromosoom 14 van het konijn;
- (een gedeelte van) chromosoom 27 van de hond;
- (een gedeelte van) chromosoom C2 van de kat;
- (een gedeelte van) chromosoom 13 van het varken;
- (een gedeelte van) chromosoom 10, 16 en 17 van de muis;
- (een gedeelte van) chromosoom 7, 11 en 20 van de rat.

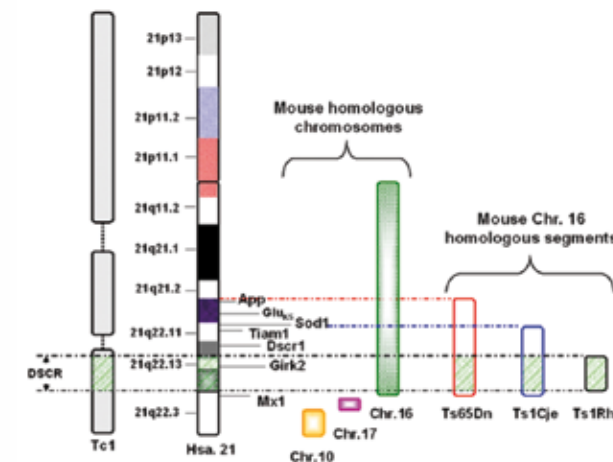
Homologie is overigens een uitermate belangrijk fenomeen (O'Brien e.a., 1999), want:

- het geeft inzicht in genomorganisatie en de evolutie van verwante diersoorten;
- hierdoor is het mogelijk om genen te voorspellen welke betrokken zijn bij de gezondheid van dier en mens;
- hierdoor is het mogelijk om genen te voorspellen welke betrokken zijn bij economisch relevante kenmerken bij productiedieren;
- het levert een belangrijke grondslag voor de validiteit van het proefdier als model voor de mens;
- het is een grondslag voor het extrapoleren van resultaten van dierproeven naar de mens.

Het moge duidelijk zijn dat vooral de laatste twee aspecten van belang zijn voor de proefdierkunde.



Afbeelding 8. Homologie tussen de chromosomen van mens en muis.



Afbeelding 9. Chromosoom 21 van de mens met daarop aangegeven de zogenaamde Downsyndroom kritische regio (DSCR) en de homologe, chromosomale segmenten van de muis. De segmenten van chromosoom 16 van trisomie muismodellen zijn eveneens aangegeven.

Zijn er dieren met Downsyndroom?

Voor de hiervoor beschreven zoogdierchromosomen, welke homoloog zijn aan chromosoom 21 van de mens, zijn er slechts weinig trisomieën beschreven: trisomie van chromosoom 26 van het paard (Bowling en Millon, 1990) en trisomie van chromosoom 22 van de chimpansee (McClure e.a., 1969) en orang-oetan (Andrle e.a., 1979). Bij het paard ging het zelfs om een dubbele trisomie: 3 x paard chromosoom 26 en 3 x paard chromosoom 30; het werd vastgesteld bij een eenjarig paard. Echter het fenotype kwam niet overeen met het Downsyndroom. Voor zover bekend zijn er dus slechts twee dieren in de geschiedenis geweest die het Down-

syndroom leken te hebben: een chimpansee (McClure e.a., 1969) en een orang-oetan (Andrle e.a., 1979), beiden met een verdriedubbeling van het 22ste chromosoom. Wegens het gebrek aan dieren met een vergelijkbaar syndroom als het Downsyndroom bij de mens, waren dierproeven er naar lange tijd onmogelijk. Zoals hiervoor aangegeven komt een gedeelte van de chromosomen 10, 16 en 17 van de muis overeen met chromosoom 21 van de mens. De regio die nodig is om het fenotype Downsyndroom te laten ontstaan zetelt op muischromosoom 16 (Afb. 8). Inmiddels is het wel mogelijk om muizen geboren te laten worden die segmenten van het 16e chromosoom in

drievoud hebben (Afb. 9) en een vergelijkbare afwijking hebben als mensen met het Downsyndroom (Dierssen e.a., 2001; Buckley, 2008).

Samenvattend

Verdriedubbeling van de autosomen bij de meeste diersoorten, inclusief de mens, is letaal. Wat dat betreft is trisomie 21, ofwel Downsyndroom, echt een uitzondering. Tot heden heeft men Downsyndroom alleen gevonden bij een chimpansee en een orang-oetan. Tegenwoordig is het wel mogelijk om muizen als diermodel voor het Downsyndroom te construeren.

Literatuur

- 1 Andrie M., Fiedler W., Rett A., Ambros P., Schweizer D. (1979) *A case of trisomy 22 in Pongo pygmaeus*. Cytogenetics and Cell Genetics 24: 1-6.
- 2 Bowling AT en Millon LV (1990) *Two autosomal trisomies in the horse: 64,XX,-26,(26q26q) and 65,XX,+30*. Genome 33: 679-682.
- 3 Buckley F. (2008) *Modelling Down syndrome*. Down Syndrome Research and Practice 12: 98-102.
- 4 Dierssen M., Fillat C., Cnric L., Arbonés M., Flórez J. en Estivill X. (2001) *Murine models for Down syndrome*. Physiology & Behavior 73: 859-871.
- 5 Dreux S., Olivier C., Dupont J.-M., Leporrier N., Study Group, Oury J.-F. en Muller F. (2008) *Maternal serum screening in cases of mosaic and translocation Down syndrome*. Prenatal Diagnosis 28: 699-703.
- 6 Ferguson-Smith M.A. en Trifonov V. (2007) *Mammalian karyotype evolution*. Nature Reviews Genetics 8: 950-962.
- 7 McClure H.M., Belden K.H. en Pieper W.A. (1969) *Autosomal trisomy in a chimpanzee: resemblance to Down's syndrome*. Science 165: 1010-1012.
- 8 Nicholas F.W. (2003) *Chapter 4, Chromosomal aberrations*. In: Introduction to Veterinary Genetics, 2de editie, Blackwell Publishing Ltd., Oxford, UK, pp. 93-109.
- 9 O'Brien S.J., Menotti-Raymond M., Murphy W.J., Nash W.G., Wienberg J., Stanyon R., Copeland N.G., Jenkins N.A., Womack J.E., Marshall Graves J.A. (1999) *The promise of comparative genomics in mammals*. Science 286: 458-462 en 479-481.
- 10 Richard F. en Dutrillaux B. (1998) *Origin of human chromosome 21 and its consequences: a 50-million-year-old story*. Chromosome Research 6: 263-268.

WANNEER ZAL DE MAAN OP DE AARDE VALLEN?

De beoordeling van dierenwelzijn in de praktijk, hoe lastig is dat?

Eén van de oudste en meest bekende definities van dierenwelzijn stamt uit 1965.

Volgens de vijf vrijheden van Brambell horen dieren:

- 1 **gevrijwaard te zijn** van honger, dorst of onjuiste voeding
- 2 **van thermaal en fysiek ongerief**
- 3 **van pijn, verwonding of ziekten**
- 4 **van angst en chronische stress**
- 5 **vrij te zijn om een natuurlijk soorteigen gedragspatroon te kunnen hebben**

Een definitie uit 1965, 44 jaar oud! Onze wereld is ondertussen nogal veranderd. We hebben nu een totaal ander beeld van de ethologie en de psychologie, we gebruiken o.a. hersenscans en kunnen continu-metingen verrichten bij dieren en mensen.

Kortom, we weten zoveel meer dan in 1965. Toch klampen we ons vast aan een ouderwetse beschrijving van het begrip dierenwelzijn, een definitie die vooral een omschrijving van 'onwelzijn' geeft.

De filosoof Rollin heeft wetenschappers ooit verweten geen waardeoordeel te durven vellen en een besluit af te doen als 'een emotie' of 'een mening'. Volgens Rollin willen wetenschappers alleen maar meer onderzoeksfeiten op elkaar stapelen, totdat er een besluit uit die berg gegevens valt. Dat ging toen over het misbruik van antibiotica (2000). Maar ook met betrekking tot dierenwelzijn blijven wetenschappers en ambtenaren van LNV roepen dat we niet voldoende weten over het welzijn van dieren en dat we daarom Brambell moeten blijven omarmen. We stellen daardoor belangrijke beslissingen voor heel veel dieren steeds opnieuw uit, zoals bijvoorbeeld huisvesting waarin varkens of kippen goed uit de voeten kunnen.

Ondertussen draait de wereld door. Joy Mench vraagt zich in het artikel 'Thirty Years After Brambell: Whither Animal Welfare Science?' uit 1998 af welke kant wij met het welzijn van dieren op zullen gaan en roept de lezer op om anders naar dierenwelzijn te gaan kijken: 'Well-being is ordinarily used to refer to the presence of positive feelings and experiences, not simply the absence of suffering.' Het uitsluitend kijken naar onwelzijn, noemt ze minimalistisch. Zij en anderen pleiten ervoor om eerst te kijken naar positieve en negatieve gevoelens en de bevrediging van behoeften.


Daarna kan men besluiten wat dierenwelzijn is.

In de praktijk blijkt dat toch minder moeilijk dan de wetenschap en beleidsmakers denken. Ik ben zelf dierenarts en mijn eigen kat was dit weekend erg ziek: ze at en dronk niet meer. Het afgelopen weekend ben ik druk bezig ge-

RUTH



Wij zijn één en al oor...



www.vet-tech.co.uk

Bij Vet Tech Solutions Limited willen wij U graag de gelegenheid bieden om op één plaats al Uw veterinaire laboratorium-benodigdheden aan te schaffen, zodat U zich met voor U belangrijker zaken kunt bezig houden. Vet Tech is een Engels bedrijf dat kwalitatief hoogstaande producten levert voor de veterinaire laboratorium-markt. Ons productengamma omvat anaesthesie-apparatuur, chirurgische instrumenten en persoons-beschermende kleding om er maar enkele te noemen.



Voor meer informatie, contacteert U a.u.b. onze Benelux-distributeur:



Brouwer 6, 5711 LD Someren
Tel : 0493-440706
Fax : 0493-440703
e-mail: info@tecnilab-bmi.nl