

ONTWIKKELINGEN IN DE PROEFDIERGENETICA: chromosoom-substitutiestammen

Marijke C. Laarakker, Frauke Ohl en Hein A. van Lith

*Hoofdafdeling Dier, Wetenschap & Maatschappij, afdeling Proefdierkunde
Faculteit der Diergeneeskunde, Universiteit Utrecht, Postbus 80.166, 3508 TD Utrecht*

Samenvatting

Chromosoom-substitutiestammen, ook wel consome lijnen genoemd, zijn inteeltstammen waarbij door middel van herhaalde terugkruisingen één chromosoom van een inteeltstam (de donorstam) is ingekruist in de genetische achtergrond van een andere inteeltstam (de gastheerstam). De nakomelingen (fokdieren) van de terugkruising worden hierbij op basis van DNA-merkers geselecteerd. Een volledig panel van chromosoom-substitutiestammen bestaat uit 21 (muis) of 22 (rat) inteeltstammen. Chromosoom-substitutiestammen zijn vooral waardevol voor onderzoek naar de genetische achtergrond van multifactoriële kenmerken zoals gedrag. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de ontwikkelde en komende chromosoom-substitutiestammen. Ook wordt aandacht besteed aan enkele eigenschappen van de ouderstammen (A/J en C57BL/6J) van een commercieel verkrijgbaar panel van muis consome lijnen. De voor en nadelen van chromosoom-substitutiestammen worden besproken.

Inleiding

Gedrag en de daarmee geassocieerde fysiologische, metabole en neuro-endocriene kenmerken ontstaan meestal door een samenspel van omgevings- en erfelijkheidsfactoren. Deze ontstaanswijze belemmert het onderzoek naar de genetische achtergrond van deze kenmerken bij de mens. Om de genen die aan deze *multifactoriële kenmerken* (bijvoorbeeld cognitieve, emotionele en gedragsstoornissen) ten grondslag liggen te kunnen identificeren, kan van een diermodel gebruik gemaakt worden. Voor het identificeren van de betrokken genen zijn twee randvoorwaarden van belang:

- 1 de beschikbaarheid van inteeltstammen welke met betrekking tot het gedrag en de daaraan gerelateerde fysiologische/metabole/neuro-endocriene kenmerken duidelijk verschillen (contrasteren).
- 2 een genetische en fysische kaart met voldoende gelokaliseerde merkers en genen. Bij zowel de laboratoriummuis als de -rat wordt aan beide randvoorwaarden voldaan. Sterker nog, voor zowel de muis als de rat is het complete genoom in kaart gebracht (= gesequenced).^{1,2} Bij de afdeling Proefdierkunde is thans gedragsgenetisch onderzoek met knaagdieren een centraal onderzoeksthema.

Conventioneel genetische analyse

Er zijn verschillende methoden voor de genetische analyse van multifactoriële kenmerken met behulp van inteeltstammen. Een ervan is het kruisen van twee contrasterende inteeltstammen en vervolgens de F₁-nakomelingen onderling paren (productie van de F₂-generatie) of terug te kruisen op een van de ouderstammen (Afbeelding 1). Voor identificatie van de gezochte genen moet men gebruik maken van de zogenaamde segregerende proefdierpopulaties (terugkruisings- en/of F₂-generatie). De dieren van deze populaties worden vervolgens getest voor het kenmerk en getypeerd voor een groot aantal genetische merkers (meestal DNA-merkers), welke verspreid over het genoom liggen. Met behulp van bepaalde statistische analyses kunnen de genen, welke bijdragen tot het multifactoriële kenmerk, dan opgespoord worden.³

De hierboven beschreven, traditionele manier van genetische analyse wordt nog vaak toegepast. Nadeel van deze aanpak is echter dat de terugkruisings- of F₂-generatie geen permanent genetisch systeem is en steeds weer opnieuw gemaakt moet worden. Bovendien is elk dier van zo'n populatie genetisch uniek. Ofwel er zijn geen duplo's, daarom hebben onderzoekers gezocht naar permanent genetische systemen.

Permanent genetische systemen

Reeds in 1948 werden de eerste permanent genetische systemen ontwikkeld: de zogenaamde *congene stammen (lijnen)* (Afbeelding 2)⁴. In 1971 werd dit gevolgd door de *recombinant inteeltstammen (lijnen)* (Afbeelding 3)⁵ en vijftien jaar later deden de *recombinant congene stammen (lijnen)* (Afbeelding 4)⁶ hun intrede.

Een relatief nieuwe methode in het genetisch dierexperimenteel onderzoek is dat van de zogenaamde *chromosoom-substitutiestammen*, ook wel *consome lijnen* genoemd (Afbeelding 5). Bij de vorming van zo'n stam wordt één chromosoom van een inteeltstam (*de donorstam*) in z'n geheel ingekruist in het genoom van een andere inteeltstam (*de gastheerstam*). Zo'n set van chromosoom-substitutiestammen is een permanent genetisch systeem. De afdeling Proefdierkunde zal voor gedragsgenetisch onderzoek gebruik gaan maken van dit systeem.

Het maken van een set van chromosoom-substitutiestammen

Een volledige set van chromosoom-substitutiestammen bestaat bij de muis uit 21 en bij de rat uit 22 stammen. Elke stam van zo'n set is ontstaan uit dezelfde donor- en gastheerstam, maar heeft wel een ander chromosoom van de gastheerstam dat vervangen is door het overeenkomstige chromosoom van de donorstam (dat wil zeggen door een van de autosomen, het X- of het Y-chromosoom). Desgewenst kan er ook nog een extra stam gemaakt worden, waarbij de mitochondriën van de gastheerstam vervangen zijn door die van de donorstam. Immers, niet alleen in de celkern, maar ook in mitochondriën komt DNA voor. De overerving van het mitochondriale DNA vindt uitsluitend via de moeder plaats. Het mitochondriale DNA kan, wanneer daarin een mutantgen aanwezig is, een overdraagbare ziekte veroorzaken. Een voorbeeld daarvan is de ziekte van Leber, een ernstige oogaandoening. Bij het maken van een chromosoom-substitutiestam wordt het principe van '*marker assisted breeding*' toegepast. Hierbij worden fokdieren geselecteerd op basis van DNA-merkers. Het maken van een chromosoom-substitutiestam kost ongeveer twee à drie jaren.

Om bijvoorbeeld een chromosoom 3-substitutiestam te ontwikkelen (Afbeelding 6) begint men met de (AxB)_{F₁}-generatie (N₁) en vervolgens wordt een aantal terugkruisingen op stam A (gastheerstam) uitgevoerd. Per generatie wordt een dier geïdentificeerd dat een intact (= niet gerecombineerd) chromosoom 3 van stam B bezit. Dit dier is zogenaamd *heterosoom* voor chromosoom 3 omdat het derde chromosoompaar bestaat uit een intact chromosoom 3 van stam B en een intact chromosoom 3 van stam A. Dit dier

wordt gebruikt als ouderdier voor de volgende generatie. Door de nakomelingen te genotypen voor een groot aantal DNA-merkers van chromosoom 3 is het mogelijk om zulke heterosome dieren te selecteren. Na tien generaties van terugkruisen (inclusief de eerste, AxB, kruising; N₁ – N₁₀) wordt een paring met een mannelijke en een vrouwelijke muis, welke beide heterosoom zijn voor chromosoom 3, uitgevoerd. Statistisch gezien zal dan een kwart van de nakomelingen bestaan uit *homosome* dieren met twee intacte chromosomen 3 van inteeltstam B. Deze homosome nakomelingen worden gebruikt om een stabiele, consome lijn te produceren (Afbeelding 6).

De beschreven manier om een chromosoom-substitutiestam te maken is van toepassing op de autosomen en het X-chromosoom en vergt dus tien generaties van terugkruisen. Door bij iedere generatie de nakomelingen ook te selecteren op meer dan 50% verlies van het overige (in dit geval dus niet-chromosoom 3) donorgenoem, kan worden volstaan met zes of zeven generaties van terugkruisen.

De vorming van een consome lijn voor het Y-chromosoom kan zonder genotypen. Per generatie hoeven alleen de mannelijke dieren geselecteerd te worden als ouder voor de volgende generatie. Echter, als polymorfe DNA-merkers beschikbaar zijn voor de zogenaamde pseudoautosomale regio (het gebied van het Y-chromosoom dat kan recombineren met het overeenkomstige gedeelte van het X-chromosoom) dan dienen de nakomelingen wel voor deze DNA-merkers genotyperd te worden.

Kruising tussen consome lijn en gastheerstam

De afkorting QTL staat voor '*Quantitative Trait Locus*'. Een QTL is in feite een gebiedje op een chromosoom waarin zeer waarschijnlijk een gen met een zekere invloed op een bepaald kenmerk ligt. Het toewijzen van QTL's aan chromosomen met behulp van een set van consome lijnen gaat eenvoudig door te kijken welke chromosoom-substitutiestammen in een bepaald kenmerk significant⁷ verschillen van de originele gastheerstam (Afbeelding 7). Indien men de positie van de QTL op het chromosoom vervolgens nauwkeurig wilt vaststellen, moet een segregerende populatie worden gemaakt tussen de chromosoom-substitutiestam en de gastheerstam (zie paragraaf Conventioneel genetische analyse en Afbeelding 1). Wanneer zo'n kruising uit ongeveer 80 nakomelingen bestaat kan de plaats van de QTL op het chromosoom worden bepaald. Bij deze kruising hoeft men alleen maar polymorfe DNA-merkers van het onderhavige chromosoom te typen (15-20 merkers), dit in tegenstelling tot de conventionele genetische analyse gebaseerd op twee contrasterende inteeltstammen.

Panelen van chromosoom substitutiestammen

Er is een aantal instituten die chromosoom-substitutiestammen voor de muis ontwikkelen. In een gezamenlijk project hebben Nadeau en Lander met hun medewerkers 21 consome lijnen gemaakt, met de C57BL/6J als gastheerstam en de A/J als donorstam. Deze set is, via tussenkomst van Charles River Laboratories, commercieel verkrijgbaar bij het Jackson Laboratory.¹⁰ De twee Amerikaanse onderzoeksgroepen maken nu ook een set met de A/J als gastheerstam en de C57BL/6J als donorstam.¹¹ Ook zullen zij twee sets van chromosoom-substitutiestammen maken waarbij de 129S1/SvImj en C57BL/6J als ouderstammen fungeren.¹¹ Daarnaast zijn er plannen om een aanvullend panel van consome lijnen te maken voor de combinatie C57BL/6J als gastheerstam en *Mus musculus castaneus* als donorstam.¹² De laatste chromosoom-substitutiestammen zijn een voorbeeld van zogenaamde *inter-species* (= tussen ondersoorten) consome lijnen. Onder leiding van Guénet probeert men in Frankrijk consome lijnen te maken, waarbij *Mus spretus* chromosomen zijn ingekruist in de C57BL/6J.¹³ Dit is een voorbeeld van *inter-species* (= tussen soorten) consome lijnen. In Tjechië maken Forejt en collega's *inter-species* consome lijnen tussen *Mus musculus musculus* als donorstam en C57BL/6J als gastheerstam¹⁴ en in Japan doen onderzoekers onder leiding van Shiroishi dit met *Mus musculus molossinus* als donorstam.¹⁵

Ook voor de rat worden sets van chromosoom-substitutiestammen gemaakt. Dit gebeurt vooralsnog alleen door Jacob en zijn collega's in Amerika.¹⁶ Er zijn twee volledige panelen in de maak. Hierbij is de BN/SsNHsdMcwi de donorstam en de SS/JrHsdMcwi of de FHH/EurMcwi de gastheerstam. Deze twee sets zijn via Charles River Laboratories commercieel verkrijgbaar. Zowel voor de muis^{8,9} als de rat¹⁷ zijn er ook nog individuele consome lijnen ontwikkeld. Tabel 1 geeft een overzicht van de ontwikkelde en nog te ontwikkelen chromosoom-substitutiestammen. Er zijn zowel bij de rat als de muis veel voorbeelden van consome lijnen voor het Y-chromosoom. Aangezien zulke stammen reeds decennia lang gemaakt worden, zijn deze consome lijnen niet in Tabel 1 opgenomen.

Nomenclatuurregels voor chromosoom-substitutiestammen

Chromosoom-substitutiestammen worden weergegeven met de volledige naam van de gastheerstam. Dit wordt gevolgd door een gedachtenstreepje. Vervolgens komt er een (Arabisch) cijfer voor het chromosoom dat ingekruist is. Dit chromosoomnummer heeft een superscript: het stamsymbool; dat wil zeggen de verkorte notatie van de donorstam. Hierna

komt er een schuine streep gevolgd door de laboratorium-registratiecode van degene die de stam houdt of heeft gemaakt. Indien van een consome lijn een aantal dieren naar een ander instituut wordt overgebracht en daar als inteeltstam verder wordt aangehouden, wordt deze lijn beschouwd als een substam en komt er achter de notatie nog de laboratorium-registratiecode van dat andere instituut.

C57BL/6J-1^A/NaJ is bijvoorbeeld de notatie van een consome lijn die chromosoom 1 van de A/J (A) op een C57BL/6J achtergrond bezit. De consome lijn werd gemaakt in het laboratorium van Nadeau (Na). Enkele dieren van deze lijn zijn overgebracht naar het Jackson Laboratory (J), alwaar de lijn als inteeltstam verder wordt aangehouden.

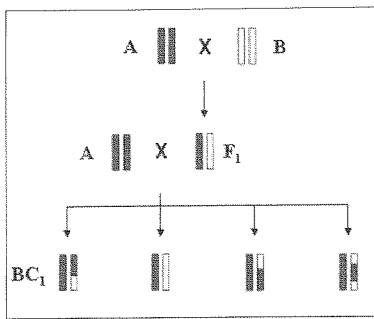
De A/J en C57BL/6J-ouderstammen

Bij (muis)genetici is nu het 'consomic' panel gebaseerd op de ouderstammen A/J en C57BL/6J erg in trek. Ook de afdeling Proefdierkunde heeft hier voor het gedragsgenetisch onderzoek haar oog op laten vallen. Ook de sectie 'Behavioural Genetics', afdeling Farmacologie en Anatomie van het Rudolf Magnus Instituut voor Neurowetenschappen, Universitair Medisch Centrum Utrecht gebruikt deze collectie van consome lijnen voor haar onderzoek.¹⁸ Tussen de afdeling Proefdierkunde en de sectie 'Behavioural Genomics' bestaat een samenwerkingsverband.

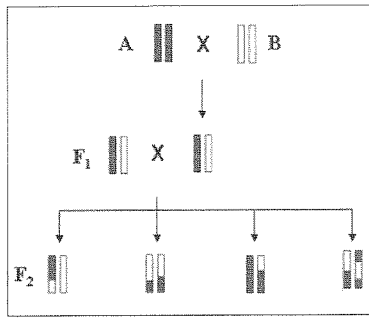
Voor de populariteit van dit panel is een aantal verklaringen. Allereerst is dit panel commercieel te verkrijgen bij het Jackson Laboratory. Het simpelweg aankopen van consome proefdieren is bijzonder aantrekkelijk voor genetici, want nu hoeven ze de dieren niet zelf te fokken, iets wat tijdrovend is en bovendien met risico's gepaard kan gaan. Onderzoekers zien tegen dat fokken op omdat, als er veel inteeltlijnen binnen een instituut gehouden worden (wat het geval is bij een set van chromosoom-substitutiestammen), er sprake is van een verhoogd risico op genetische contaminatie. Het Jackson Laboratory is een gerenomeerd instituut met een goed genetisch kwaliteitsbewakingssysteem. Men hoeft zich derhalve geen zorgen te maken dat de dieren genetisch vervuild zouden zijn. De kans hierop is onzes inziens nihil.

Voor genetisch onderzoek is vaak nog iets anders van belang. De genetische analyse is effectiever als er voor de verschillende chromosomen voldoende DNA-merkers, die polymorf zijn tussen de ouderstammen, beschikbaar zijn. Nu is bekend dat als twee inteeltstammen niet verwant zijn, de kans op polymorfismen aanzienlijk groter is. Genealogisch en fylogenetisch zijn de A/J en C57BL/6J weinig verwant.¹⁹

Daarenboven zijn chromosoom-substitutiestammen van de muis gebaseerd op beide inteeltstammen

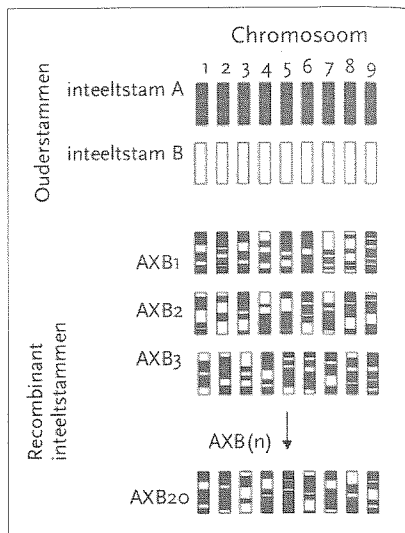


Afbeelding 1. Segregerende populaties. (a) Terugkruising (BC1) op de A-ouderstam.



(b) F2-generatie verkregen door middel van onderlinge broer/zusterparingen van de F1-generatie.

Afbeelding 2. Congene lijnen.



bijzonder waardevol, omdat ze in de gevoeligheid voor verschillende chronische ziekten en infecties duidelijk verschillen (Tabel 2).^{20,21} In feite zijn de A/J en C57BL/6J twee van de best gekarakteriseerde en meest gebruikte inteeltstammen van de muis. Het genoom van beide inteeltstammen is volledig gesequenced: dat van A/J door Celera Genomics (VS) en dat van C57BL/6J door het Mouse Sequencing Consortium. Ofwel op het niveau van de nucleotide volgorde weet men zelfs welke verschillen er zijn tussen de beide stammen. De twee stammen verschillen onder andere in gevoeligheid voor de diersystemen van de ziekte van Alzheimer, atherosclerose, galsteenvorming, diabetes, hypertensie en bepaalde vormen van kanker. A/J en C57BL/6J verschillen niet alleen in gevoeligheid voor verwekkers van infectieziekten welke in de Derde Wereldlanden voorkomen (bijvoorbeeld malaria en lepra), maar ook oorzaken van infectieziekten die algemeen voorkomen in onze Westerse samenleving (bijvoorbeeld M. tuberculosis en Salmonella).

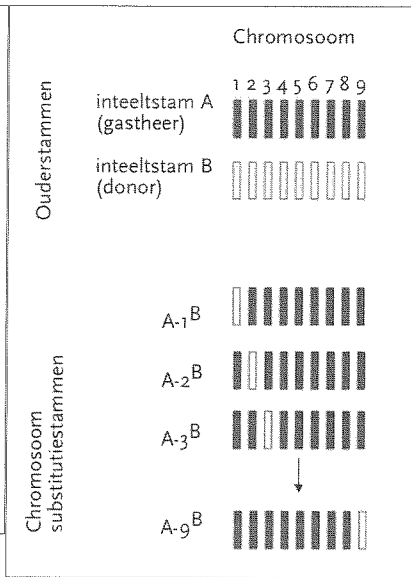
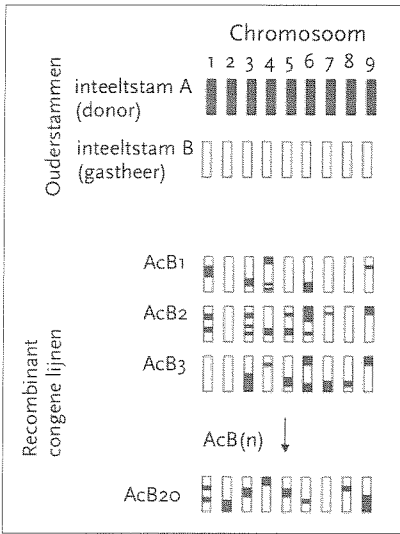
Ook in gedragsaspecten blijken deze twee ouderstammen te verschillen. De A/J-stam kenmerkt zich door weinig of geen agressie binnen de stam. Bij de C57BL/6J daarentegen komt dit heel duidelijk wel voor. Er zijn verschillende studies beschreven die tot de conclusie leiden dat de A/J een bijzonder angstige stam is.^{10,22} Onlangs hebben wij met de zogenaamde 'modified Hole Board'²³ kunnen bevestigen dat de A/J-stam meer angst-gerelateerd gedrag vertoont dan de C57BL/6J-stam. Voorts verschillen de stammen in hun gevoeligheid voor benzodiazepinen (o.a. diazepam en alprazolam; twee belangrijke anxiolytica = middelen tegen angst).^{22,24} Ook blijken C57BL/6J-muizen gevoeliger voor cocaïne te zijn dan A/J-muizen.²⁵

Vermeldenswaard is ook dat de A/J en C57BL/6J gebruikt zijn als ouderstam voor een set van recombinant inteeltstammen (27 levende, onafhankelijke lijnen: 13 AXB-stammen en 14 BXA-stammen)²⁶ en een panel van recombinant congenic stammen (37 levende lijnen: 15 AcB-stammen en 22 BcA-stammen).²⁷ Dus mocht de geneticus onverhoopt 'vastlopen' met de chromosoom-substitutiestammen, dan kan hij/zij nog altijd de toevlucht nemen tot deze twee permanent genetische systemen.

Overwegingen

In vergelijking met de conventioneel genetische analysemethoden heeft het gebruik van chromosoom-substitutiestammen belangrijke voordelen bij het ophelderen van de relatie tussen genen en complexe biologische mechanismen van ziektebeelden. Deze zijn als volgt:

- 1 Toewijzen van QTL's aan chromosomen vindt eenvoudig plaats door een panel van chromosoom-substitutiestammen en de gastheerstam te fenotypen.
- 2 Localiseren van de QTL op het chromosoom kan plaatsvinden met behulp van een relatief kleine kruising (ongeveer 80 nakomelingen) tussen de consome lijn en de gastheerstam. Slechts weinig DNA-merkers hoeven hiervoor te worden getypt.
- 3 In vergelijking met de conventioneel genetische analyse kunnen QTL's met kleinere effecten gedetecteerd worden.
- 4 Het is mogelijk om meerdere individuen per genotype te bestuderen. Bij de conventioneel genetische analyse heeft elk dier een uniek genotype. De combinatie van genen die een dier heeft in zo'n

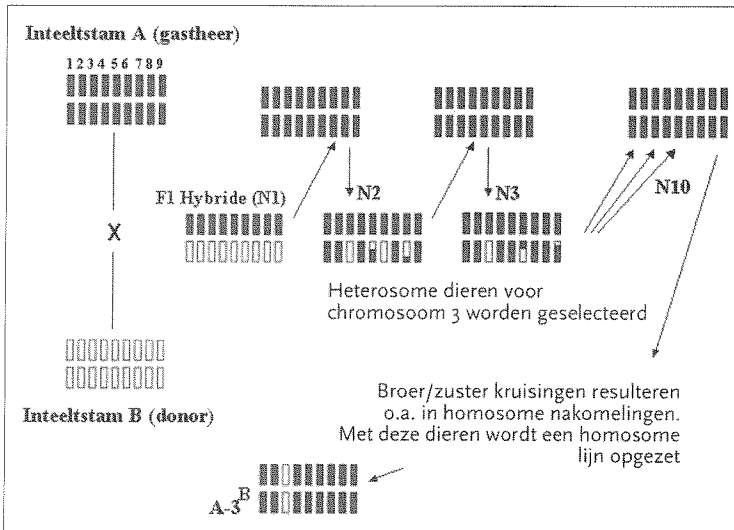


uiterst links
Afbeelding 3. Recombinant
inteeftstammen.

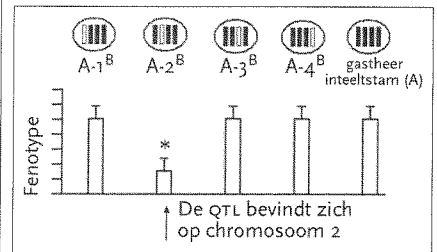
midden
Afbeelding 4. Recombinant congenic
lijnen.

links
Afbeelding 5. Chromosoom
substitutiestammen.

onder links
Afbeelding 6. Plan van aanpak voor de
constructie van chromosoom
substitutiestammen.
Toelichting in de tekst.



onder
Afbeelding 7. Toewijzing van een QTL
aan een chromosoom.
De chromosoom-substitutiestam die
vergeleken met de gastheerstam een
significant (*), afwijkend fenotype
heeft bevat een of meer QTL's voor de
onderzochte eigenschap. Verdere
toelichting in de tekst.



segregerende populatie (terugkruisings- of F₂-generatie) kan namelijk niet zo maar gereproduceerd worden.

- 5 Uitgaande van een consome lijn kunnen in slechts twee terugkruisingen congenic lijnen voor een chromosoom gemaakt worden. De huidige manier van congenic lijnen maken, ook als gebruik gemaakt wordt van selectie met behulp van DNA-markers, vergt minimaal vijf terugkruisingen.
- 6 Om QTL-QTL-interacties (= epistasie) te bestuderen kan men snel dubbel-consome lijnen maken. Dat zijn lijnen, waarbij vergeleken met de gastheerstam twee chromosoomparen zijn uitgewisseld. De aanname is dan wel dat de twee QTL's ook afzonderlijk reeds een bepaald effect hebben. Echter, indien er sprake is van twee loci die op ver-

schillende chromosomen liggen en waarbij een interactie nodig is voor een bepaald fenotype, maar die afzonderlijk geen effect hebben op het fenotype, dan kunnen zulke QTL's met behulp van chromosoom-substitutiestammen niet gelokaliseerd worden. Daartoe moet men zijn toevlucht zoeken tot de andere genetische systemen.

Vergelijken van de verschillende chromosoom-substitutiestammen met de gastheerstam levert chromosomen op die op z'n minst één QTL dragen. Helaas kan men op deze manier geen onderscheid maken of een chromosoom één of meer QTL's bevat. Daarvoor is toch een aanvullende kruising nodig. Het moge duidelijk zijn dat deze twee beperkingen echter niet opwegen tegen de vele voordelen.

Ten slotte

Als in de toekomst 'gedragsgenen' bij knaagdieren op deze wijze in kaart gebracht zijn kan men chromosomale regio's gaan vergelijken met dezelfde regio's bij andere zoogdieren, waaronder de mens. Vergelijking van de chromosoomposities van genen bij verschillende diersoorten heeft aangetoond dat delen van het genoom geconserveerd zijn. Het valt te verwachten dat op die manier 'nieuwe' gedragsgenen geïdentificeerd zullen worden en dat met deze kennis op termijn nieuwe mogelijkheden ontdekt worden ter voorkoming en genezing van psychiatrische ziektebeelden.

Literatuur

Literatuurlijst kan bij dr H.A. van Lith (e-mail: Lith@las.vet.uu.nl) opgevraagd worden.

Tabel 1. Muis en rat chromosoom-substitutiestammen.⁸⁻¹⁷

Gastheerstam	Donorstam	Opmerking (Instituut)
<i>(Muis chromosoom substitutiestammen)</i>		
129S1/SvImJ	MOLF/Eij	De donorstam is een inteeltstam uit het wild verkregen dieren van de ondersoort <i>Mus musculus molossinus</i> . Er is alleen een consome lijn voor chromosoom 19 gemaakt. ⁸ (Department of Genetics, Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, Ohio, USA)
C57BL/6J	C3Hf/Kam	Er is alleen een consome lijn voor chromosoom 11 gemaakt. ⁹ (Department of Experimental Radiation Oncology, University of Texas, Houston, Texas, vs)
C57BL/6J	A/J	Deze volledige set van chromosoom substitutiestammen is commercieel verkrijgbaar. ¹⁰ (Department of Genetics, Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, Ohio, VS en Whitehead Institute for Biomedical Research, Nine Cambridge Center, Cambridge, Massachusetts, vs)
A/J	C57BL/6J	Deze consome lijnen worden thans ontwikkeld. ¹¹ (Department of Genetics, Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, Ohio, vs en Whitehead Institute for Biomedical Research, Nine Cambridge Center, Cambridge, Massachusetts, vs)
C57BL/6J	129S1/SvImJ	Deze consome lijnen worden thans ontwikkeld. ¹¹ (Department of Genetics, Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, Ohio, vs en Whitehead Institute for Biomedical Research, Nine Cambridge Center, Cambridge, Massachusetts, vs)
129S1/SvImJ	C57BL/6J	Deze consome lijnen worden thans ontwikkeld. ¹¹ (Department of Genetics, Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, Ohio, vs en Whitehead Institute for Biomedical Research, Nine Cambridge Center, Cambridge, Massachusetts, vs)

C57BL/6J	CAST/Eij	De donorstam is een inteeltstam van uit het wild verkregen dieren van de ondersoort <i>Mus musculus castaneus</i> . Deze consome lijnen worden thans ontwikkeld. ¹² (Department of Genetics, Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, Ohio, vs en Whitehead Institute for Biomedical Research, Nine Cambridge Center, Cambridge, Massachusetts, vs)
C57BL/6J	SPRET/Eij	De donorstam is een inteeltstam van uit het wild verkregen dieren van de soort <i>Mus spretus</i> . Slechts voor een beperkt aantal chromosomen is men er in geslaagd om consome lijnen te genereren. ¹³ (Unité de Génétique des Mammifères, Institut Pasteur, Parijs, Frankrijk)
C57BL/6J	PWD/Ph	De donorstam is een inteeltstam van uit het wild verkregen dieren van de ondersoort <i>Mus musculus musculus</i> . ¹⁴ (Institute of Molecular Genetics, Academy of Sciences of the Czech Republic, Praag, Tsjechië)
C57BL/6J	MSM/Ms	De donorstam is een inteeltstam van uit het wild verkregen dieren van de ondersoort <i>Mus musculus molossinus</i> . ¹⁵ (Mammalian Genetics Laboratory, National Institute of Genetics, Mishima, Japan)

(Rat chromosoom substitutiestammen)

SS/JrHsdMcwi	BN/SsNHsdMcwi	Deze volledige set van chromosoom substitutiestammen is commercieel verkrijgbaar. ¹⁶ (Department of Physiology, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin, vs)
FHH/EurMcwi	BN/SsNHsdMcwi	Deze volledige set van chromosoom substitutiestammen is commercieel verkrijgbaar. ¹⁶ (Department of Physiology, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin, vs)
SBN/y	SBH/y	Er is alleen een consome lijn voor chromosoom 1 gemaakt. ¹⁷ (Department of Nephrology and Hypertension, Laboratory for Molecular Medicine, Faculty of Health Sciences, Ben-Gurion University, Barzilai Medical Center Campus, Ashkelon, Israel)
SBH/y	SBN/y	Er is alleen een consome lijn voor chromosoom 1 en voor chromosoom 17 gemaakt. ¹⁷ (Department of Nephrology and Hypertension, Laboratory for Molecular Medicine, Faculty of Health Sciences, Ben-Gurion University, Barzilai Medical Center Campus, Ashkelon, Israel)

Tabel 2 staat op pagina 14.

Tabel 2. Verschil in gevoeligheid voor een aantal micro-organismen en chronische ziekten.^{20,21}

Ziekte	A/J	C57BL/6J	Ziekte	A/J	C57BL/6J
—Parasieten (genusnaam)			—Virussen		
<i>Brugia</i> (mens: filariase)	resistent	vatbaar	<i>Herpes simplex virus type 1; MuHV-1</i>		
<i>Echinococcus</i>	resistent	vatbaar		vatbaar	resistent
<i>Encephalitozoon</i>	resistent	vatbaar	<i>Moloney sarcomavirus</i>	vatbaar	resistent
<i>Entamoeba</i>	resistent	vatbaar	<i>Mouse leukemia virus</i>	resistent	vatbaar
<i>Giardia</i>	vatbaar	resistent	—Schimmels		
<i>Plasmodium</i> (mens: malaria)	vatbaar	resistent	<i>Candida albicans</i>	vatbaar	resistent
<i>Schistosoma</i>	vatbaar	resistent	<i>Coccidioides immitis</i>	resistent	vatbaar
<i>Taenia</i>	vatbaar	resistent	<i>Histoplasma capsulatum</i>	resistent	vatbaar
<i>Toxoplasma</i>	resistent	vatbaar	—Chronische ziekten		
<i>Trichomonas</i>	resistent	vatbaar	Alzheimer	resistent	vatbaar
<i>Trypanosoma</i>	vatbaar	resistent	Asthma	vatbaar	resistent
—Bacteriën			Atherosclerose	resistent	vatbaar
<i>Corynebacterium diphtheria</i> (mens: difterie)	vatbaar	resistent	Colonkanker	vatbaar	resistent
<i>Legionella pneumophila</i> (mens: veteranenziekte)	vatbaar	resistent	Diabetes	resistent	vatbaar
<i>Listeria monocytogenes</i>	vatbaar	resistent	Galstenen	vatbaar	resistent
<i>Mycobacterium leprae</i>	resistent	vatbaar	Hypertensie	resistent	vatbaar
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	resistent	vatbaar	Longkanker	vatbaar	resistent
<i>Pseudomonas bronchitis</i>	vatbaar	resistent	Obesitas	resistent	vatbaar
<i>Rickettsia typhi</i> (mens: vlektyfus)	vatbaar	resistent	Osteoporose	vatbaar	resistent
<i>Salmonella</i>	resistent	vatbaar			



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:**

Tecnilab-BMI bv, Brouwer 6, 5711 LD
Someren, Nederland.

Tel : 0031 (0)493-440706
Fax : 0031 (0)493-440703
e-mail: info@tecnilab-bmi.nl