

De Flatcoated Retriever, DNA onderzoek en kanker

Dr. Gerard. R. Rutteman, specialist veterinaire oncologie
Universiteitskliniek Gezelschapsdieren Utrecht, en VSC De Wagenrenk, Wageningen

Inleiding

In 1993 viel ons op, dat kwaadaardige histiocytair tumoren (histiocytair saroom/maligne histiocytose; HS/MH) frequent voorkwamen bij de Berner Sennenhond. Enkele jaren later publiceerde collega Jane Dobson (Cambridge, UK) een artikel over het relatief vaak voorkomen van dergelijke tumoren bij de Flatcoated Retriever (FCR). Onderzoek naar de genetische achtergrond van deze tumoren werd pas goed mogelijk toen in 2005 de structuur van het hele erfelijkheidsmateriaal ("genoom") bij de hond werd opgehelderd. Snel erna werden testen ontwikkeld om de structuur van het DNA op een groot aantal meetpunten ("Markers") te bestuderen. Hierbij wordt de structuur van het genoom onderzocht op mogelijke verschillen tussen lijders aan een ziekte en gezonde honden. Voor het tumoronderzoek wordt voor de laatste groep gekeken naar gezonde veteranen. In 2005 werden afspraken gemaakt tussen de Flatcoated Retriever Club, en de UKG, om deze studie mogelijk te maken.

Aanpak

Voor het onderzoek naar de erfelijke achtergrond, is bloed (in een EDTA-buis, voor DNA-isolatie) nodig van patiënten, de patiëntkaart, en een diagnose van het type tumor. Met celonderzoek (cytologie) van een dunne-naald biopsie kom je vaak een eind op weg, maar de voorkeur verdient het, een stukje tumorweefsel voor pathologisch onderzoek te verkrijgen. Op het laatste kunnen aanvullend ook nog immuun-testen worden uitgevoerd. Nuttig is het, een stamboom-nummer te hebben, waarmee de familiestructuur nader geanalyseerd kan worden. De gegevens hiervan worden vertrouwelijk behandeld. Mogelijk hebben sommigen van U al gemerkt dat Drs Suzanne Erich alle gegevens naloopt voor het toepassen van zo'n stamboom-analyse. Maar dieren zonder stamboom kunnen in een deel van het onderzoek meelopen, namelijk de DNA analyses. Momenteel zijn testen beschikbaar, waarbij 200.000 markers worden gebruikt, en dat is meer dan 10x zoveel als in 2006.

Voor het tumoronderzoek wordt in de eerste plaats aandacht gegeven aan HS/MH. Maar gegevens en DNA worden ook opgeslagen van patiënten met een andere tumor, wanneer die wordt aangemeld. In een 2^e fase van het onderzoek, kan dan een vergelijking worden gemaakt met de eerste groep, of met andere rassen.

Tevens bestaat er de mogelijkheid voor DNA-opslag van andere dieren, ten gunste van andere ziekten dan tumoren. Zo loopt er onderzoek naar patella-luxatie (Prof. Dr. H.A.W. Hazewinkel, UKG), en hartziekten (Dr. V Szatmari).

Dan is er nog een oogziekte, de goniodyplasie (afwijking in de ooghoek) die de kans vergroot op later glaucoom. Nog niet duidelijk is het, hoe groot dit risico op glaucoom werkelijk is. Maar vooruit denkend, is het zeker nuttig om van dieren DNA op te slaan, dat gebruikt kan worden wanneer er genetisch onderzoek start naar deze specifieke oogafwijking. Een dergelijke opslag kan op de Animal Health Trust (AHT) in Newmarket (supervisie: Dr. Catherine Mellersh), en een aantal eigenaars van FCRs heeft dan ook bloed ingestuurd, hetzij direct naar de AHT, of naar de UKG.

Voortgang

In de eerste jaren, werden de witte bloedcellen van deze bloedmonsters ingevroren, en de gegevens in een data-systeem opgenomen. Zodra duidelijk werd, dat een FCR een tumor had ontwikkeld, waar onderzoek naar werd verricht, kon DNA uit deze ingevroren monsters worden geïsoleerd. In de laatste 3 jaar, werd overgegaan tot directe DNA-isolatie uit vers bloed. Een enkele maal mislukt zo'n isolatie (ook uit vers ingestuurd bloed), bijvoorbeeld als er zich stolsels in het bloed hadden gevormd. In verreweg de meeste monsters lukt de isolatie wel. Ook wanneer bloed was ingevroren van FCRs van middelbare leeftijd, en deze zich definitief als gezonde veteranen hadden geïdentificeerd, dat wil zeggen, geen kwaadaardige tumor en > 9.5 jaar, werd het ingevroren monster opgezocht en DNA geïsoleerd. Veel van dergelijke DNA-monsters zijn intussen overgevoerd naar de Universiteit van Cambridge (dus niet naar het 20 km verder gelegen AHT, daar vindt dit

onderzoek niet plaats) voor de eerste analyses. Met de tot dusverre uitgevoerde genom-analyse, werd al een gebied in het DNA zichtbaar met constant verschil tussen dieren met HS/MH en gezonde veteranen, waarop zo'n 300 genen liggen, en vallen (voorlopig) de resterend ruim 22.000 genen af. In het komende jaar hopen we tot vaststelling te komen, welke genen of genen, belangrijk zijn bij de oorzaak van HS/MH. Vervolgens kan dan een vergelijking worden gemaakt, of deze genen ook bij andere tumoren zoals maligne lymfoom (lymfklierkanker) of hemangiosaroom (kanker van bloedvaten), een rol spelen.

Van belang is het om te vermelden, dat van alle dieren waar bloed van is opgestuurd, materiaal is opgeslagen en de gegevens ook. Wel in verschillende data-bestanden (soms wat lastig met zoeken, maar wel mogelijk), en toegankelijk op het moment dat onderzoek aan deze of gene ziekte van start gaat. Uitwisseling van gegevens en beschikbaar maken van het DNA voor de verschillende onderzoeken is uiteraard ook een groot goed. En dat niet alleen binnen de UKG, maar ook als een verzoek hiertoe ons via de AHT bereikt.

En U zult begrijpen, dat de onderzoekers van de UKG, evenals die van de universiteit in Cambridge en van het AHT in Newmarket, gedegen afspraken zullen maken met onderzoekers van andere instituten, over het eventuele gebruik van verzamelde gegevens en DNA. Zoals nu ook het geval is, zal dan strikte vertrouwelijkheid gevraagd worden, en inzicht over het doel van dergelijk onderzoek. Alles, om ervoor te zorgen dat de inzet van FCR eigenaars ook in de toekomst ten gunste zal komen voor de gezondheid van het ras en hiervoor wordt aangewend.

Tot slot, als bloed wordt ingestuurd, en er bij het natrekken van gegevens van hetzij een patiënt, of een veteraan, essentiële gegevens ontbreken, dan kan het DNA van een dergelijke FCR niet gebruikt worden bij het onderzoek. Dus melding van: "de hond had een tumor in de buik", of "is doodgegaan aan bloedafbraak", is ontoereikend om precies te weten waar de hond aan leed, en tot verstoring van de precieze analyse naar de oorzaak van een ziekte als HS/MH.

Ontwikkelingen in de gezondheid van een veteraan en – liefst zo oud mogelijk – de doodsoorzaak, kunt U altijd doorgeven.

Tot slot, er wordt hard gewerkt aan de opzet van een nieuwe experimentele behandeling van dieren met HS/MH, met name als de ziekte zich in een vroeg stadium bevindt. We zullen U hierbij binnenkort nader over de hoogte stellen.

De onderzoekers op de UKG en van de Universiteit in Cambridge, verheugen zich op de goede samenwerking en inzet van FCR eigenaars en fokkers. Met elkaar kunnen we de gezondheid van dit ras bewaken en bevorderen, en we hopen nog op veel jaren van een goede samenwerking.

Parallel aan het onderzoek naar tumoren bij Flatcoated Retrievers – en natuurlijk ook bij de Berner Sennenhonden – vindt onderzoek plaats naar bepaalde tumoren bij Golden Retrievers, Labrador Retrievers en Rottweilers (zie: www.kankeronderzoekbijdieren.nl). Dit onderzoek vindt samen met studies naar de erfelijke achtergrond van andere ziekten, zoals hartziekten, epilepsie, etcetera, plaats in Europees verband, onder de naam Lupa (www.eurolupa.org). Uitwisseling van ervaringen (methoden, resultaten) vindt regelmatig plaats tussen de onderzoekers betrokken bij beide velden van onderzoek.

© Rutteman/10-10-2009