

## VOORTGANG VAN HET ONDERZOEK NAAR DE ERFELIJKE ACHTERGROND VAN KANKER BIJ DE FLATCOATED RETRIEVER

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

Al bijna 20 jaar wordt er onderzoek gedaan naar vorm en oorzaak van kwaadaardige histiocytair tumoren (histiocytair saroom/maligne histiocytose; HS/MH) bekend om hun **relatief** frequente voorkomen bij de Berner Sennenhond en de Flatcoated Retriever, en in mindere mate, bij de Rottweiler. En hoe langer je kijkt, hoe sterker de verdenking wordt dat er af en toe ook bij andere rassen families voorkomen die drager zijn van genen die HS/MH kunnen veroorzaken. Zo is in Utrecht ook een tiental Dobermann Pinschers gezien met deze ziekte.

Voor elk ras geldt, dat waakzaamheid dient te gelden over het binnen sluipen van zo'n ziekte in de populatie, wanneer de volgende kenmerken zijn te herkennen.

Kenmerken bij een tumorziekte, die de kans vergroten dat er een erfelijke, overdraagbare achtergrond bestaat:

- (1) jongere leeftijd van optreden dan gemiddeld,
- (2) relatief hoge agressiviteit,
- (3) meer leden in de familie die een dergelijke tumor ontwikkelen en
- (4) meer tumoren van het zelfde of een verwant type bij één en dezelfde patiënt.

En we moeten altijd kijken naar het perspectief:

Bij de mens komt borstkanker in de Westerse wereld voor bij meer dan 1:10 vrouwen. Bij de hond is het getal meer dan 1:5, met die beperking dat dit getal geldt bij een teef die is niet of pas na plusminus 2,5 jarige leeftijd is 'gesteriliseerd' door verwijdering van eierstokken.

Een toename, gerekend over het gehele leven, tot boven de 20%, valt pas op als deze fors is. Dat geldt dan voor Engelse Springer Spaniels, waar dan ook onderzoek naar plaats vindt ( Voor zover ik kan overzien, is de frequentie van melkklier-kanker bij de Berner Sennenhond of de Flatcoated Retriever niet bovengemiddeld, en mogelijk zelfs lager.

De schatting is, dat HS/MH bij de meeste rassen slechts 1:5000 dieren in het leven zal treffen; De kans op HS/MH van 1:8 tot 1:12 beschreven voor de Berner Sennenhond en de Flatcoated Retriever is derhalve van groot belang, en al jaren onderwerp van internationale studies, gesteund door de verschillende - ook Nederlandse - rasverenigingen (zie bijvoorbeeld ook

### **Voortgang van het onderzoek**

Van een groot aantal Flatcoated Retrievers met verdenking op een kwaadaardige tumor als HS/MH zijn gegevens en vaak - maar niet altijd - materiaal (bloed voor DNA, soms weefsel) verzameld al van voor 2000. Na het tot stand komen van samenwerking tussen de Universiteit van Cambridge en Utrecht en de respectievelijk rasverenigingen, is het aantal centraal opgeslagen gegevens sterk gegroeid.

De gegevens van de dierenarts (symptomen; bloedonderzoek; Röntgen - en/of echografisch onderzoek) worden gecombineerd met de gegevens van celonderzoek of weefselonderzoek. In circa de helft van de tumoren is celonderzoek (cytologie) voldoende om tot de juiste diagnose te komen. In de andere helft is weefselonderzoek nodig, vaak pas als ook immuunkleuringen worden toegepast. Naast inbreng vanuit Nederland en uit Groot-Brittannië is noemenswaard dat ook - met hulp van fokkers aldaar en de Faculteit Diergeneeskunde van de Universiteit

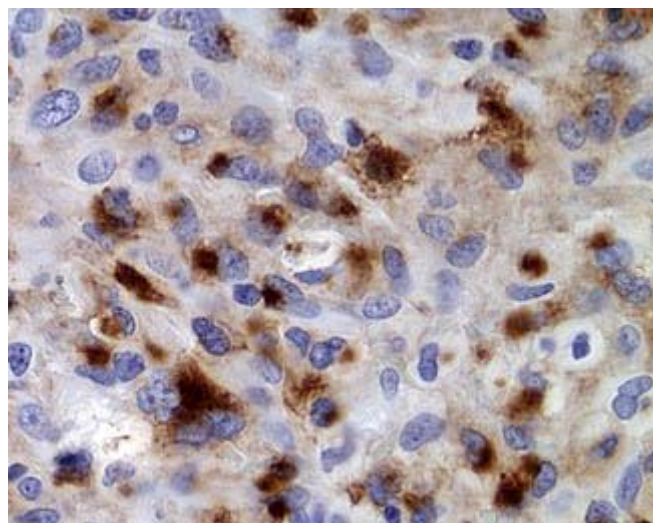
Wenen - gegevens en bloed / weefsel van Flatcoated Retrievers uit Oostenrijk zijn binnengekomen.

Wanneer met de diagnose HS/MH wordt gesteld, wat van alle inzendingen in ruim 60% het geval is, dan worden deze gebruikt voor 2 analyses.

(1) DNA uit bloed van dieren met HS/MH wordt bestudeerd met genoom-analyses en vergeleken met DNA van gezonde veteranen.

Tot vorig jaar vonden deze genoom-analyses in Cambridge plaats, maar om optimaal gebruik te kunnen maken van de technische faciliteiten, is er tot samenwerking gekomen met het National Institute of Health (NIH) in Washington, dat ook al grote vooruitgang boekte bij de Berner Sennenhond. Op korte termijn zal weer transport plaats vinden van DNA monsters verzameld over het laatste jaar, om daarmee het aantal dieren te verdubbelen dat wordt onderzocht in deze studie naar de oorzaak van HS/MH bij de Flatcoated Retriever. Aantal telt! Hierbij is een achteruitgang van de gezondheid van een veteraan zoals optreden van een verdenking op een tumor of zoiets als bloedarmoede reden deze niet mee te gebruiken. Mocht een dergelijk dier in verborgen vorm toch HS/MH onder leden hebben, dan zou DNA van zo'n dier de groepsanalyses verstoren.

(2) Al ruim 2 jaar is Drs. Suzanne Erich doende om gegevens uit Cambridge te koppelen aan de gegevens samengebracht in Utrecht. Coupes van celonderzoek of van weefsel-onderzoek, of beide, wordt opnieuw kritisch bekeken en waar mogelijk uitgebreid met immuunkleuringen (Figuur 1).



Figuur 1: met immuunkleuring op CD18 (bruine kleur) wordt zichtbaar dat de kwaadaardige cellen in dit weefselbiopt in werkelijkheid een histiocyttaire oorsprong hebben, en het hier gaat om een HS/MH.

Bij bevestiging van de diagnose HS/MH, worden de stambomen van de betreffende Flatcoated Retrievers in één groot systeem samengebracht om de onderlinge familiere verwantschap te kunnen vergelijken met controle-dieren. Deze aanpak is een aanvulling op het onderzoek genoemd onder (1). Uiteraard worden alle gegevens anoniem gehouden. Lastig is wel dat de Flatcoated Retrievers uit het bestand in Cambridge zodanig gecodeerd zijn, dat

de koppeling tussen beide groepen gecompliceerd is. Maar met het nodige kunst - en vliegwerk moet ook dat gaan lukken.

Bedoeling is dat erdaags zo'n 300 Flatcoated Retrievers met HS/MH in het gekoppelde bestand zijn ingevoerd.

(3) Van een aantal dieren is ook materiaal van tumorweefsel bij operatie of postmortaal verzameld en ingevroren (of gedaan in buisjes met de buffer RNA - later). Vermits dit binnen 20 minuten is gebeurd, dan is extra onderzoek mogelijk en kan analyse van de activiteit van genen in tumorweefsel worden uitgevoerd. De activiteit wordt gemeten aan de hand van de hoeveelheid RNA, het molecuul dat de boodschap van de verschillende genen (zo'n 23.000) vertaalt naar de hoeveelheid van verschillende eiwitten die van belang zijn voor vorm en functie van cellen en organen. Hopelijk kan erdaags een start worden gemaakt met deze RNA analyses, ook wel genoemd: expressie-profiel. Gegevens hiervan kunnen dan weer worden gekoppeld met gegevens komend uit de analyses genoemd onder (1).

Weefselonderzoek is echter altijd van belang, en goed mogelijk indien uitgevoerd binnen enkele uren na euthanasie. Alhoewel soms cytologie van een naald-biopt voldoende is voor de diagnose is dat in circa de helft van de gevallen niet zo. Er moet dan toch histopathologie worden uitgevoerd en dan liefst weer met immuunkleuringen.

### **Andere tumoren**

Zoals U zult kunnen begrijpen, volgt op inzendingen van tumorweefsel regelmatig een andere diagnose. Dat kan zijn lymfeklierkanker (maligne lymfoom) of bijvoorbeeld, kanker van bloedvaatjes (hemangiosaroom). Mocht het onderzoek naar de oorzaak van HS/MH goed vorderen, dan kan ook DNA van dieren met deze andere diagnoses vergeleken worden op eventueel gemeenschappelijke afwijkingen. Maar het kan ook zomaar zijn, dat onderzoek van DNA van Flatcoated Retrievers met een hemangiosaroom, gekoppeld met het zelfde onderzoek bij Golden Retrievers, genen aan het licht brengt die specifiek een rol spelen bij het ontstaan van dit type kanker.

Met de inzet van eigenaars, fokkers, rasverenigingen, dierenartsen en onderzoekers, zijn er goede vooruitzichten dat ziektes als HS/MH in de toekomst bij de Flatcoated Retriever en de Berner Sennenhond sterk zijn terug te dringen.

Mochten lezers - naast de steun verkregen van de rasverenigingen - dit onderzoek willen steunen, dan kan dit door een bedrag over te maken op **rekening nummer 512 125** van de Stichting DOG\* te Utrecht, ondervermelding van OAT

(\*Diergeneeskundig Onderzoek Gezelschapsdieren, OAT = onderzoek achtergrond tumoren)