

Onderzoek naar de achtergrond van Maligne Histiocytose / Histiocytair Sarcoom. Stand van zaken begin 2015.

Genetisch en Epidemiologisch Onderzoek

Zoals in eerdere jaren aan u bericht is, zijn er vanuit Utrecht DNA-monsters van een groot aantal Flatcoated Retrievers opgestuurd naar het National Institute of Health (NIH, in Washington, USA) voor genetische analyse. Het gaat nu bij elkaar om ruim 250 Flatcoated Retrievers (FCRs) met histiocytair sarcoom / maligne histiocytose (HS/MH, aantal 210), dan wel met andere tumoren zoals hemangiosarcoom / maligne lymfoom (aantal 40). Daarbij kwam DNA van ruim 100 gezonde veteranen. Dit aantal omvat tevens de monsters die tussen 2005 - 2009 naar Cambridge (UK) waren gezonden, want die zijn doorgestuurd.

Met toevoeging van dieren uit de UK en de USA, komt het totaal aantal op plm. 450 (HS/MH en 50 andere tumoren) en 220 in aanzet gezonde veteranen.

Parallel hieraan is van nog meer Berner Sennenhonden (BS) onderzoek uitgevoerd. Maar dat moet apart gezien worden, het gaat om andere genen dan bij de FCR, dat is nu wel duidelijk.

NB: De aantallen die zijn verzameld zijn nog een stuk groter: in sommige dier-patiënten bleek de eind-diagnose niet te verifiëren, de kwaliteit van het geïsoleerde DNA niet te voldoen aan hoge eisen, of - simpel - omdat de veteraan alsnog een kwaadaardige tumor of sterke verdenking hierop ontwikkelde. Ook is bloed ingestuurd van FCR's die jonger zijn dan 9 jaar, en die kunnen nog niet in de vergelijking meegenomen worden. Door strenge selectie wordt de kracht van de genetische analyses zo hoog mogelijk gehouden.

Hierbij moet bedacht worden dat per monster DNA zo'n 300 euro directe kosten (voor de z.g. microarray) gemaakt worden... Waar de kosten voor het verzamelen goeddeels gedragen worden door de landelijke Flatcoat Retriever Clubs, worden de onkosten voor het eigenlijke genetische onderzoek vooral gedragen door fondsen die het onderzoek ondersteunen. Voor het onderzoek aan HS/MH bij de FCR's is zo al > 500.000 Euro gespendeerd.

Bij elkaar is er geld gekomen van het Preventiefonds Ziekten bij Gezelschapsdieren Dieren (CPGG) en van andere fondsen die ziekten bij dieren ter harte nemen; van rasverenigingen (BS & FCR) uit NL, Duitsland, Zwitserland, en uit privé donaties. Hiermee is onder meer onderzoek gefinancierd, uitgevoerd door Drs. Erich samen met Prof. Andrea Gröne, Dr. Erik Teske en ondergetekende. Dit onderzoek betrof de databanken van de clubs in NL en de UK op het voorkomen van ziekten, inclusief tumoren, met leeftijd van optreden en tijd van overlijden. Eerdere aanwijzingen over frequent voorkomen van HS/MH werd zo versterkt. Conclusie (gepubliceerd in de Veterinary Journal) was dat minimaal 1 op 7 FCR's alleen al aan HS/MH komt te lijden. Afgezet naar de kans bij de "gemiddelde" hond, geschat op 1 op 5000, is duidelijk dat de oorzaak van deze - vaak ook op jonge leeftijd optredende en dodelijke ziekte -, boven water moet komen. De onderzoekers hebben ook voor bovengenoemd onderzoek, maar tevens voor de DNA analyses, van honderden dier-patiënten de weefsels (histologie en cytologie) herbekeken, althans, waar verzoeken om dergelijke preparaten op te sturen werden ingewilligd.

Uit het National Institute of Health (NIH, Washington, USA) wordt benadrukt dat de kwaliteit van de gegevens van FCRS juist uit Nederland erg hoog is, en dat wordt als vitaal gezien voor het slagen van het gemeenschappelijke genetische onderzoek.

De stand van zaken wordt samengevat in onderstaande Engelse tekst van Dr. Heide Parker en Dr. Elaine Ostrander: zie addendum. Kort samengevat: het eerste gen dat bij BS met HS/MH is geïdentificeerd, is NIET betrokken bij HS/MH van de FCR. Bij BS wordt nog aan 2e gen gewerkt. Bij de FCR met HS/MH zijn 2 genetische gebieden in beeld gekomen.

Maar dat laatste kan beschouwd worden als een vaststelling op het ministerie van veiligheid (figuurlijk beschouwd): "We hebben de stad Utrecht onderzocht. We weten nu dat er wat gaande is op de Amsterdamse straatweg, maar in welk huis precies, dat moet met meer gedetailleerde analyse worden bepaald."

VERVOLG ONDERZOEK

Dat vraagt -waar mogelijk - vooral ook om meer monsters van **veteranen**: dieren zonder aanwijzing van kwaadaardige tumor, **liefst van > 9 jaar**.

En niet te vergeten, melding maken bij de FCR club, als deze of een eerdere veteraan is komen te lijden aan een tumorziekte, of aan verdachte verschijnselen zoals ernstige bloedarmoede... Maar ook wanneer de diagnose HS/MH is vast komen te staan is het nog steeds zeer belangrijk om bloed te laten afnemen (4 milliliter of meer, in EDTA-buis, vraag het uw dierenarts) en op te sturen.

Een groot deel van het komend jaar zal tevens fijnmazige verdere analyse van de nu in beeld gekomen gen-gebied (locus genoemd) plaats vinden.

In begin Februari is al weer van tientallen FCR's DNA opgestuurd (kosten € 450.-) en later dit jaar wordt nog van nieuw verzameld DNA een zending uitgevoerd. Van tumor-patienten die (zullen) worden geëuthanaseerd kan weefsel worden ingestuurd en op kosten van het onderzoeksbudget worden onderzocht, vermits er sponsoring komt. Dit betreft niet, zoals af en toe voorkwam, dieren die een reguliere chirurgische behandeling ondergaan. We willen zuinig en effectief omgaan met het beperkte budget.

Met het vrijwel geheel stoppen van mijn aanstelling op de Universiteitskliniek Gezelschapsdieren (UKG), maar wel met behoud van toegang tot de gegevens en het laboratorium, zal ik, ondergetekende, het 'managen' van de bijdrage aan dit onderzoek vanuit NL merendeels vanuit het VSC De Wagenrenk invullen. Een financiële bijdrage wordt niet aangewend voor personele lasten van mij, maar wel voor het eventueel inhuren van een analist om DNA monsters te prepareren voor transport.

In de hoop met uw samenwerking dit onderzoek binnen één-twee jaar met goed resultaat te kunnen afsluiten.

Dr. Gerard. R. Rutteman, 1 Maart 2015.
ADDENDUM

Histiocytic Sarcoma Update

Histiocytic sarcoma (HS) is a rare and aggressive cancer that is of particular importance to the Flat-coated retriever and Bernese mountain dog communities. HS has been estimated to affect up to one quarter of the dogs in these populations and dogs diagnosed with HS usually succumb to the disease within a matter of months. Through association mapping, we have identified a genetic pattern in 96% of affected BMD including the tumor suppressor gene, CDKN2a, that greatly contributes to the development of HS in the BMD. This locus, however, does not appear

to contribute to the inheritance of the disease in the FCR suggesting that the two breeds develop HS through different mechanisms. Thus far, we have identified two loci that appear to be important in the FCR and a second locus in the European BMD. Our current research is focused on identifying the genes in these regions that are responsible for development of HS in both breeds. In order to find these genes, we are in need of DNA samples from affected dogs as well as unaffected dogs that have passed the average age of onset (9 yrs).

Dr. H.G. Parker, Dr. E. Ostrander, December 12th, 2014

Insturen van materiaal:

Bloed na afname gedaan in EDTA-buis (minimaal 4 ml) samen met het bekende DNA-aanvraag formulier, een kopie van de stamboom van de hond en de eventuele ziektegeschiedenis opsturen naar:

UVDL - DNA-lab

antwoordnummer 8437,

3500 VW Utrecht.

Gaarne een extra kopie erbij voegen met het verzoek:

“dit extra formulier bezorgen bij Dr. G.R. Rutteman”

Als – ingeval van euthanasie van FCR met HS/MH of sterke verdenking hierop – het gewenst lijkt eventueel samen met het bloed ook weefsel in te sturen: SVP eerst een e-mail sturen aan g.r.rutteman@uu.nl