

Leonberger Osteosarcoom onderzoek (december 2021)

Achtergrond:

Osteosarcoom, de belangrijkste vorm van botkanker bij honden, is een belangrijke levensbeperkende ziekte bij Leonbergers.

Toch is er weinig tot niets bekend over de genetische basis van deze verwoestende ziekte.

De universiteiten van Minnesota, Bern en Uppsala, en het Broad Institute (VS), met steun van de wereldwijde Leonberger-gemeenschap, heeft een lange termijn onderzoek uitgevoerd om onze kennis van de genetische factoren die bijdragen aan de ontwikkeling van osteosarcoom bij Leonberger-honden te vergroten.

[Ons wereldwijde gezondheidsonderzoek onder bijna 3000 Leonbergers, gepubliceerd in 2020, bevestigde een hoge prevalentie van kanker](#), in het bijzonder osteosarcoom en hemangiosarcoom (*bloedvatkanker*) in het ras. We verheugd te kunnen melden dat een [manuscript waarin onze analyses en conclusies worden beschreven, is gepubliceerd in de peer-reviewed \(collegiaal getoetst\) tijdschrift Genes medio december 2021.](#)

Wat we gedaan hebben?

We hebben genomische analyses uitgevoerd van de gevoeligheid voor osteosarcoom in een groot wereldwijde groep van Leonbergers bestaande uit 273 gevallen lijdend aan osteosarcoom met een gemiddelde leeftijd van 8,1 jaar (bereik van 3,1-13,5) en 365 controles ouder dan 8 jaar.

De analyses waren gebaseerd op honderdduizenden DNA-markers die bekend staan als SNP's. SNP-markeringen zijn gelijkmatig verdeeld over alle chromosomen van de hond en de precieze locatie van elke SNP langs elke chromosoom is bekend. De aanwezigheid van SNP-combinaties (genotypes genoemd) op elke locatie geeft informatie over de oorsprong van dat chromosomale segment binnen de populatie.

Wat we hebben gevonden!

We hebben voor het eerst berekend dat de erfelijkheidsgraad van osteosarcoom bij Leonbergers ongeveer 20% is. Enkele duizenden SNP's in het hele genoom waren verantwoordelijk voor deze erfelijkheid,

waarbij elke SNP een fractie van de totale (zogenoemde) erfelijkheidsgraad bijdroeg .

De genomische positie die het meest significant geassocieerd was met de ontwikkeling van osteosarcoom was op chromosoom 11, samen met andere suggestieve regio's op vijf andere chromosomen.

Er zijn meerdere versies (bekend als haplotypes) van het korte segment van chromosoom 11 geassocieerd met het optreden van osteosarcoom in de populatie. Echter, een haplotype met de meeste significante SNP's was in belangrijke mate vaker aanwezig in getroffen honden in dan in de controlegroep

(ongeveer 1,5 keer vaker). De verdeling van honden met osteosarcoom met 0, 1 of 2 kopieën van het geassocieerde haplotype (20%, 53%, 27%) was ook significant anders dan bij de controlehonden (38%, 48%, 14%), respectievelijk.

Dit chromosoom 11-segment bevat de CDKN2A- en CDKN2B-genen en is [eerder beschreven bij door osteosarcoom getroffen windhonden](#), evenals bij door [histiocytische sarcoom getroffen Berner Sennenhonden, flatcoated retrievers en rottweilers](#).

Wat het betekent?

De erfelijkheidsgraad van osteosarcoom bij Leonbergers is nu nauwkeurig bekend en blijkt een matig erfelijke complexe polygene ziekte te zijn Dit betekent dat er veel varianten (mutaties) aan bijdragen, genetica alleen verklaart niet alle vatbaarheid voor osteosarcoom en er is een aanzienlijke impact van (onbekende) omgevingsvariabelen.

Met zoveel varianten (mutaties) die bijdragen, veel verschillende additieve combinaties van deze varianten zijn mogelijk, die op hun beurt resulteren in verschillende niveaus van gevoeligheid voor de ontwikkeling van osteosarcoom in de populatie.

Het chromosoom 11 haplotype, die de belangrijkste associatie heeft met de ontwikkeling van osteosarcoom, komt veel voor in het ras. Hoewel onze bevindingen de cruciale rol van de CDKN2A/B-locus aanleg voor kanker bij honden bevestigen, weten we helaas nog niet de specifieke DNA-mutatie(s) die verantwoordelijk is/zijn .

Verder, hoewel honden die 1 of 2 exemplaren van het vatbare haplotype dragen, meer kans hebben om osteosarcoom te ontwikkelen, niet alle honden die 1 of 2 exemplaren van het gevoelige haplotype dragen zullen osteosarcoom ontwikkelen en honden die geen kopieën van dit haplotype dragen, kunnen nog steeds osteosarcoom ontwikkelen.

Dit betekent dat elke voorspellende test rekening moet houden met veel verschillende genetische varianten en zou voor slechts een inschatting

zijn van de waarschijnlijkheid dat een individuele hond met die reeks varianten osteosarcoom zou ontwikkelen.

Gezien de hoge frequentie van het chromosoom 11 haplotype in het ras (>50%), en een onzekere voorspellende waarde op dit moment, zijn we niet van plan om op dit moment een genetische test voor osteosarcoom aan te bieden.

We zijn tevens bezorgd dat elke test die gericht is op het verminderen of elimineren van een vatbaar haplotype in de populatie, grote schade zou kunnen aanrichten ten aanzien van de toch al beperkte genetische diversiteit van het ras.

Het is belangrijk om te onthouden dat bij de Leonberger al veel selectiecriteria zijn waarmee rekening wordt gehouden tijdens het fokken (genetische tests tbv. van bijv. drie bekende vormen van polyneuropathie, leukoencefalomyelopathie waarmee fokkers gecontroleerd dragers veilig in hun fokprogramma's kunnen behouden). Daarom raden we ten eerste aan om voorkeur te geven aan honden die geen ziekteverschijnselen vertonen. Het is van het allergrootste belang dat er bij het selecteren van een fokcombinatie rekening wordt gehouden met genetische diversiteit.

Het huidige niveau van genetische diversiteit behouden zal alleen mogelijk zijn door geïnformeerde selectie keuzes, vooral door het opnemen van meer honden in fokprogramma's, het gebruik van populaire reuen, alsmede herhaalde dekkingen vermijden en het minimaliseren van verwantschap onder de geselecteerde ouders.