

Leonberger Osteosarcoma Study (Dec. 2021)

Background:

Osteosarcoma, the major form of bone cancer in dogs, is a significant life-limiting disease in Leonbergers. Yet, little to nothing is known of the genetic basis for this devastating disease.

The Universities of Minnesota, Bern and Uppsala, and the Broad Institute (USA), with support from the world-wide Leonberger community, conducted a long-term study to increase our knowledge of the genetic factors that contribute to the development of osteosarcoma in Leonberger dogs.

[Our worldwide health survey of almost 3000 Leonbergers, published in 2020, confirmed a high prevalence of cancer](#), particularly osteosarcoma and hemangiosarcoma in the breed. We are now very pleased to report that [a manuscript describing our analyses and conclusions was published in the peer-reviewed journal Genes in mid- December 2021.](#)

What we did?

We performed genomic analyses of osteosarcoma susceptibility in a large global cohort of Leonbergers consisting of 273 osteosarcoma cases with a median age of 8.1 years (range of 3.1-13.5) and 365 controls older than 8 years.

The analyses were based on hundreds of thousands of DNA markers known as SNPs. SNP markers are spread evenly across all the canine chromosomes and the precise location of each SNP along each chromosome is known. The presence of SNP combinations (termed genotypes) at each location gives information on the origin of that chromosomal segment within the population.

What we found!

We calculated, for the first time, that the heritability of osteosarcoma in Leonbergers is approximately 20%. Several thousand SNPs across the genome accounted for this heritability, with each SNP contributing just a small fraction to the total (so called) heritability.

The genomic position most significantly associated with development of osteosarcoma was on chromosome 11, along with further suggestive regions on five other chromosomes.

There are multiple versions (known as haplotypes) of the short segment of chromosome 11 associated with the occurrence of osteosarcoma in the population. However, a haplotype containing the most significant SNPs was present at a significantly higher frequency in cases compared to controls (approximately 1.5 times more frequent). The distribution of osteosarcoma cases carrying 0, 1 or 2 copies of the associated haplotype (20%, 53%, 27%) was also significantly different than in the control dogs (38%, 48%, 14%), respectively.

This chromosome 11 segment contains the *CDKN2A* and *CDKN2B* genes and has been [previously described in osteosarcoma-affected greyhounds](#), as well as in [histiocytic sarcoma-affected Bernese mountain dogs, flat-coated retrievers and rottweilers.](#)

What it means?

The heritability of osteosarcoma in Leonbergers is now accurately known and shown to be ***a moderately heritable complex polygenic disease***. This means that there are many contributing variants (mutations), genetics alone does not explain all of osteosarcoma susceptibility, and there is a considerable impact of (unknown) environmental variables.

With so many variants (mutations) contributing, many different additive combinations of these variants are possible that, in turn, result in varying levels of susceptibility to the development of osteosarcoma in the population.

The chromosome 11 haplotype conferring the most significant association to osteosarcoma development is common in the breed. Although our findings confirm the crucial role of the *CDKN2A/B* locus in canine cancer predisposition, unfortunately we do not yet know the specific DNA mutation(s) that is/are responsible.

Further, although dogs carrying 1 or 2 copies of the susceptible haplotype are more likely to develop osteosarcoma, not all dogs that carry 1 or 2 copies of the susceptible haplotype will go on to develop osteosarcoma, and dogs not carrying any copies of this haplotype can still develop osteosarcoma.

This means that any predictive assay must account for many different genetic variants and would provide only an estimate of the likelihood that an individual dog with that set of variants would develop osteosarcoma. ***Given the high frequency of the chromosome 11 haplotype in the breed (>50%), and an uncertain predictive value at present, we do not plan to offer a genetic test for osteosarcoma at this time.***

We also share our concern that any test aimed at reducing or eliminating a susceptible haplotype from the population could do major harm in the face of the breed's already limited genetic diversity.

It is important to remember that many selection criteria must already be considered in Leonberger breeding, (e.g., three known forms of polyneuropathy, leukoencephalomyelopathy with tests that enable breeders to safely retain carriers in their breeding programs).

Therefore, we strongly recommend giving priority to dogs free of signs of any disease. It is of the utmost importance when selecting breeding pairs that genetic diversity is considered. Maintaining the current level of genetic diversity will only be possible through informed selection decisions, especially by including more dogs in breeding programs, avoiding repeated matings and the use of popular sires, and minimizing coancestry among the selected parents.

Studie zum Knochenkrebs beim Leonberger (Dez. 2021)

Hintergrund:

Das Osteosarkom, die häufigste Form von Knochenkrebs bei Hunden, ist eine lebensbedrohliche Erkrankung bei Leonbergern. Dennoch ist wenig bis gar nichts über die genetische Grundlage dieser verheerenden Krankheit bekannt.

Die Universitäten von Minnesota, Bern und Uppsala sowie das Broad Institute (USA) haben mit Unterstützung der weltweiten Leonberger-Züchterschaft eine Langzeitstudie durchgeführt, um das Wissen über mögliche genetischen Faktoren zu erhalten, die zur Entstehung von Osteosarkomen bei Leonberger-Hunden beitragen.

Unsere kürzlich durchgeführte weltweite und [im Jahr 2020 publizierte Gesundheitsstudie](#) bei fast 3000 Leonbergern bestätigte eine hohe Prävalenz von Krebserkrankungen, insbesondere von Osteosarkomen und Hämangiosarkomen. Nun freuen wir uns [ein Manuskript über unsere Analysen und Schlussfolgerungen zu präsentieren, dass Mitte Dezember 2021 in der von Experten begutachteten Fachzeitschrift Genes veröffentlicht wurde.](#)

Was wurde gemacht?

Wir führten genomische Analysen der Osteosarkom-Anfälligkeit in einer grossen internationalen Kohorte von Leonbergern durch, die aus 273 Osteosarkom-Fällen mit einem Durchschnittsalter von 8,1 Jahren (Spanne von 3,1 bis 13,5 Jahren) und 365 Kontrollen, die älter als 8 Jahre waren, bestand.

Die Analysen basierten auf Hunderttausenden von DNA-Markern, den so genannten SNPs. Diese SNP-Marker sind gleichmässig über alle Chromosomen des Hundes verteilt, und die genaue Position jedes SNP auf jedem Chromosom ist bekannt. Das Vorhandensein von SNP-Kombinationen (so genannte Genotypen) an jedem Ort gibt Aufschluss über die Herkunft des betreffenden Chromosomenabschnitts innerhalb der Population.

Was wir gefunden haben!

Wir haben erstmals berechnen können, dass die Erbllichkeit des Osteosarkoms bei Leonbergern etwa 20 % beträgt. Mehrere tausend SNPs im gesamten Genom sind für diese Erbllichkeit verantwortlich, wobei jeder SNP nur einen kleinen Teil zur sogenannten Gesamtheritabilität beiträgt.

Die Genomregion, die am stärksten mit der Entwicklung eines Osteosarkoms assoziiert war, befand sich auf Chromosom 11, neben weiteren suggestiven Regionen auf fünf anderen Chromosomen.

In der Leonbergerpopulation gibt es mehrere Versionen (so genannte Haplotypen) des kurzen Abschnitts von Chromosom 11, die mit dem Auftreten von Osteosarkomen assoziiert sind. Ein Haplotyp, der die signifikantesten SNPs enthält, war jedoch bei den Fällen signifikant häufiger vorhanden als bei den Kontrollen (etwa 1,5 Mal häufiger). Die Verteilung der Osteosarkomfälle, die 0, 1 oder 2 Kopien des assoziierten Haplotyps trugen (20 %, 53 %, 27 %), unterschied sich ebenfalls signifikant von der der Kontrollhunde (38 %, 48 %, 14 %).

Dieser Abschnitt von Chromosom 11 enthält die Gene *CDKN2A* und *CDKN2B* und [wurde zuvor bereits bei an Osteosarkomen erkrankten Greyhounds](#) sowie bei [an histiozytären Sarkomen erkrankten Berner Sennenhunden, Flat Coated Retrievern und Rottweilern](#) beschrieben.

Was bedeutet das?

Die Vererbbarkeit des Osteosarkoms bei Leonbergern ist nun genau bekannt und es hat sich gezeigt, dass es sich um **eine mässig vererbare komplexe polygene Krankheit** handelt. Das bedeutet, dass viele Varianten (Mutationen) dazu beitragen, dass die Genetik allein nicht die gesamte Anfälligkeit für Osteosarkome erklärt, und dass (unbekannte) Umweltfaktoren einen erheblichen Einfluss haben.

Da so viele Varianten (Mutationen) dazu beitragen, sind viele verschiedene additive Kombinationen dieser Varianten möglich, die wiederum zu einer unterschiedlich hohen Anfälligkeit für die Entwicklung eines Osteosarkoms in der Population führen.

Der Haplotyp auf Chromosom 11, der die signifikanteste Assoziation mit der Entwicklung eines Osteosarkoms aufweist, ist in der Rasse weit verbreitet. Obwohl unsere Ergebnisse die entscheidende Rolle des *CDKN2A/B*-Genorts bei der Krebsprädisposition von Hunden bestätigen, kennen wir die spezifische(n) DNA-Mutation(en) bislang leider noch nicht, die dafür verantwortlich ist/sind.

Obwohl Hunde, die 1 oder 2 Kopien des anfälligen Haplotyps tragen, mit größerer Wahrscheinlichkeit ein Osteosarkom entwickeln, können Hunde, die 1 oder 2 Kopien des anfälligen Haplotyps tragen, kein Osteosarkom entwickeln, und Hunde, die keine Kopien dieses Haplotyps tragen, können trotzdem ein Osteosarkom entwickeln.

Dies bedeutet, dass jeder prädiktive Gentest viele verschiedene genetische Varianten berücksichtigen müsste und nur eine Schätzung der Wahrscheinlichkeit dafür liefern würde, ob eines einzelnes Tier ein Osteosarkom entwickeln würde. **Angesichts der hohen Häufigkeit des Chromosom-11-Haplotyps in der Rasse (>50 %) und des unsicheren Vorhersagewerts planen wir derzeit nicht, einen Gentest für Osteosarkome anzubieten.**

Zudem sind wir besorgt, dass jeder Test, der darauf abzielen würde, einen anfälligen Haplotyp aus der Population zu reduzieren oder zu eliminieren, angesichts der bereits begrenzten genetischen Vielfalt der Rasse grossen Schaden anrichten könnte.

Es ist wichtig, daran zu denken, dass in der Leonberger-Zucht bereits zahlreiche Selektionskriterien berücksichtigt werden müssen (z.B. drei bekannte Formen der Polyneuropathie, Leukoenzephalomyelopathie mit Gentests, die es den Züchtern ermöglichen, Anlageträger kontrolliert in ihren Zuchtprogrammen zu behalten).

Wir empfehlen daher dringend, Hunden ohne Anzeichen einer Krankheit bei der Zucht den Vorzug zu geben. Bei der Auswahl von Anpaarungen ist es von grösster Bedeutung, die genetische Vielfalt zu berücksichtigen. Die Aufrechterhaltung des derzeitigen Niveaus der genetischen Vielfalt ist nur durch sachkundige Selektionsentscheide möglich, insbesondere durch den Einbezug von insgesamt mehr Tieren in der Zucht, der Vermeidung von Wurfwiederholungen und einer beschränkten Verwendung beliebter Rüden sowie möglichst minimaler Verwandtschaft zwischen den ausgewählten Elterntieren.

Étude sur l'ostéosarcome chez le Leonberger (dec. 2021)

Contexte:

L'ostéosarcome, la principale forme de cancer des os chez le chien, est une maladie importante qui réduit la durée de vie des Léonbergs. On ne sait pourtant rien, ou presque, de la base génétique de cette maladie dévastatrice.

Les universités du Minnesota, de Berne et d'Uppsala, ainsi que le Broad Institute (USA), avec le soutien de la communauté mondiale des Léonbergs, ont mené une étude à long terme afin d'accroître nos connaissances sur les facteurs génétiques qui contribuent au développement de l'ostéosarcome chez les chiens Léonbergs.

[Notre enquête sanitaire mondiale publiée en 2020](#) portant sur près de 3 000 individus confirmés une prévalence élevée de cancers, en particulier d'ostéosarcomes et d'hémangiosarcomes, pour la race des chiens du Léonbergs. Nous sommes heureux d'annoncer [qu'un manuscrit décrivant nos analyses et nos conclusions a été publié dans la revue Genes à la mi-décembre 2021](#).

Qu'avons-nous fait ?

Nous avons effectué des analyses génomiques de susceptibilité à l'ostéosarcome dans une grande cohorte de Leonbergers comprenant 273 cas d'ostéosarcome d'un âge médian de 8,1 ans (fourchette de 3,1 à 13,5) et 365 témoins de plus de 8 ans.

Les analyses étaient basées sur des centaines de milliers de marqueurs d'ADN connus sous le nom de SNP. Les marqueurs SNP sont répartis uniformément sur tous les chromosomes canins et l'emplacement précis de chaque SNP sur chaque chromosome est connu. La présence de combinaisons de SNP (appelées génotypes) à chaque emplacement donne des informations sur l'origine de ce segment chromosomique au sein de la population.

Ce que nous avons trouvé !

Nous avons calculé, pour la première fois, que l'héritabilité de l'ostéosarcome chez les Léonbergs est d'environ 20 %. Plusieurs milliers de SNP répartis sur l'ensemble du génome expliquent cette héritabilité, chaque SNP ne contribuant qu'à une petite fraction de l'héritabilité totale.

La position génomique la plus significativement associée au développement de l'ostéosarcome se trouvait sur le chromosome 11, avec des régions suggestives sur 5 autres chromosomes.

Il existe plusieurs versions (appelées haplotypes) du court segment du chromosome 11 associé à l'ostéosarcome dans la population. Cependant, un haplotype contenant les SNP les plus significatifs était présent à une fréquence significativement plus élevée chez les cas par rapport aux témoins (environ 1,5 fois plus fréquent). La distribution des cas d'ostéosarcomes portant 0, 1 ou 2 copies de l'haplotype associé (20 %, 53 %, 27 %) était également significativement différente de celle des chiens témoins (38 %, 48 %, 14 %), respectivement.

Ce segment du chromosome 11 contient les gènes *CDKN2A* et *CDKN2B* et a [été décrit précédemment chez des greyhounds atteints d'ostéosarcomes](#), ainsi que chez des [bouviers bernois, des flat-coated retrievers et des rottweilers atteints de sarcomes histiocytaires](#).

Ce que cela signifie !

L'hérédité de l'ostéosarcome chez les Léonbergs est désormais connue avec précision et il a été démontré qu'il s'agit ***d'une maladie polygénique complexe modérément héritable***. Cela signifie que de nombreux variants (mutations) y contribuent, que la génétique n'explique pas à elle seule toute la sensibilité à l'ostéosarcome et que l'impact des variables environnementales est considérable.

Avec un tel nombre de variants (mutations), de nombreuses combinaisons additives différentes de ces variants sont possibles, ce qui entraîne des niveaux variables de susceptibilité au développement de l'ostéosarcome dans la population.

L'haplotype du chromosome 11 conférant l'association la plus significative au développement de l'ostéosarcome est commun dans la race. Bien que nos résultats confirment le rôle crucial du locus *CDKN2A/B* dans la prédisposition au cancer chez les chiens, nous ne connaissons pas la ou les mutations d'ADN spécifiques qui en sont responsables.

En outre, bien que les chiens porteurs d'une ou deux copies de l'haplotype sensible soient plus susceptibles de développer un ostéosarcome, les chiens peuvent être porteurs d'une ou deux copies de l'haplotype sensible et ne pas développer d'ostéosarcome, et les chiens ne portant aucune copie de cet haplotype peuvent néanmoins développer un ostéosarcome.

Cela signifie que tout test prédictif doit tenir compte de nombreux variants génétiques différents et qu'il ne fournirait qu'une estimation de la probabilité qu'un chien individuel présentant cet ensemble de variants développe un ostéosarcome. ***Compte tenu de la fréquence élevée dans la race, et d'une valeur prédictive incertaine à l'heure actuelle, nous ne prévoyons pas de proposer un test génétique pour l'ostéosarcome pour le moment.***

Il est important de se rappeler que de nombreux critères de sélection doivent déjà être pris en compte dans l'élevage du Léonberg (par exemple, trois formes connues de polyneuropathie, leucoencéphalomyélopathie avec des tests génétiques qui permettent aux éleveurs de garder des porteurs de prédisposition de manière contrôlée dans leurs programmes d'élevage).

Nous recommandons donc vivement de donner la préférence aux chiens ne présentant aucun signe de maladie lors de l'élevage. Lors de la sélection des accouplements, il est primordial de tenir compte de la diversité génétique. Le maintien du niveau actuel de diversité génétique n'est possible que par des décisions de sélection éclairées, notamment en incluant un plus grand nombre d'animaux au total dans l'élevage, en évitant les portées répétées et en limitant l'utilisation de mâles populaires, ainsi qu'en réduisant au maximum la parenté entre les parents sélectionnés.

Studie osteosarkomu u leonbergerů (prosinec 2021)

Souvislosti:

Osteosarkom, nejčastější forma rakoviny kostí u psů, je u leonbergerů život ohrožující onemocnění. O genetickém pozadí této zhoubné nemoci však není známo téměř nic.

Univerzity v Minnesotě, Bernu a Uppsale a Broad Institute v USA s podporou celosvětové komunity plemene leonberger provedly dlouhodobou studii s cílem získat poznatky o možných genetických faktorech přispívajících ke vzniku osteosarkomu u leonbergerů.

Náš nedávný celosvětový průzkum čítající téměř 3000 leonbergerů, [zveřejněný v roce 2020](#), potvrdil u tohoto plemene vysoký výskyt rakoviny, zejména osteosarkomu a hemangiosarkomu. Nyní s potěšením představujeme [článek popisující naše analýzy a závěry, který byl v polovině prosince 2021 publikován v odborném časopise Genes](#).

Jak jsme postupovali?

Provedli jsme genomickou analýzu predispozice k osteosarkomu v rozsáhlém mezinárodním souboru leonbergerů, který tvořilo 273 případů osteosarkomu s průměrným věkem 8,1 roku (v rozmezí 3,1 až 13,5 roku) a 365 kontrolních psů starších než 8 let.

Analýzy byly založeny na stovkách tisíc markerů DNA známých jako SNP. Tyto markery SNP jsou rovnoměrně rozmístěny na všech chromozomech psa a je známo přesné umístění každého SNP na jednotlivých chromozomech. Přítomnost kombinací SNP (tzv. genotypů) na dané pozici poskytuje informace o původu daného chromozomálního úseku v populaci.

Co jsme našli!

Poprvé se nám podařilo vypočítat, že dědivost osteosarkomu u leonbergerů je přibližně 20 %. Za tuto dědivost je zodpovědných několik tisíc SNP napříč genomem, přičemž každý SNP se na celkové dědivosti (tzv. heritabilitě) podílí jen malou částí.

Chromozomální úsek, který byl nejvýrazněji spojen s rozvojem osteosarkomu, se nachází na chromozomu 11, vedle dalších pěti význačných oblastí na jiných chromozomech.

V populaci leonbergerů existuje více verzí (tzv. haplotypů) tohoto krátkého úseku chromozomu 11, které jsou spojeny s výskytem osteosarkomu. Jeden haplotyp obsahující statisticky nejvýznamnější SNP byl však výrazně četnější u skupiny nemocných než u skupiny zdravých psů (asi 1,5x častější). Podíl případů osteosarkomu nesoucích 0, 1 nebo 2 kopie příslušného haplotypu (20 %, 53 %, 27 %) se rovněž významně lišil od podílu kontrolních jedinců s daným haplotypem (38 %, 48 %, 14 %).

Tento úsek chromozomu 11 obsahuje geny *CDKN2A* a *CDKN2B* a byl již dříve [popsán u chrtů s osteosarkomem](#) a u [bernských salašnických psů, hladkosrstých \(flat coated\) retrívrů a rotvajlerů s histiocytárním sarkomem](#).

Co to znamená?

Dědičnost osteosarkomu u leonbergerů je nyní dobře známa a ukázalo se, že se jedná o **komplexní polygenní onemocnění se střední dědivostí**. To znamená, že se na vzniku osteosarkomu podílí mnoho variant (mutací), že genetika sama o sobě nevysvětluje celou náchylnost k osteosarkomu, a že významný vliv mají (neznámé) faktory prostředí.

Vzhledem k tomu, že se na vzniku osteosarkomu podílí velké množství variant (mutací), je možné vytvořit mnoho různých aditivních kombinací těchto variant, které pak vedou k různým stupňům náchylnosti ke vzniku osteosarkomu v celé populaci.

Haplotyp na chromozomu 11, který má nejvýznamnější souvislost se vznikem osteosarkomu, je u tohoto plemene hojný. Přestože naše výsledky potvrzují klíčovou roli lokusu genů *CDKN2A/B* v predispozici psů k rakovině, bohužel zatím neznáme konkrétní mutaci (mutace) DNA, která(é) je (jsou) za ni zodpovědná(é).

Ačkoli u psů nesoucích 1 nebo 2 kopie náchylného haplotypu je pravděpodobnost vzniku osteosarkomu vyšší, ne u všech psů nesoucích 1 nebo 2 kopie tohoto haplotypu se osteosarkom vyvine a i u psů, kteří nenesou žádnou kopii daného haplotypu, se osteosarkom přesto může vyvinout.

To znamená, že jakýkoli prediktivní genetický test by musel brát v úvahu mnoho různých genetických variant a poskytoval by pouze odhad pravděpodobnosti, zda se u jednotlivého zvířete vyvine osteosarkom. **Vzhledem k vysoké frekvenci haplotypu chromozomu 11 u leonbergerů (> 50 %) a jeho nejisté prediktivní hodnotě neplánujeme v současné době nabízet genetický test na osteosarkom.**

Sdílíme také obavy, že jakýkoli test zaměřený na snížení nebo vyloučení daného haplotypu z populace by mohl způsobit velké škody vzhledem k již tak omezené genetické rozmanitosti plemene.

Je důležité si uvědomit, že v chovu leonbergerů je již nyní třeba zohlednit četná selekční kritéria (např. tři známé formy polyneuropatie a leukoencefalomyelopatie s genetickými testy, které umožňují chovatelům bezpečně ponechat přenašeče ve svých chovatelských programech).

Proto důrazně doporučujeme dávat v chovu přednost psům bez známek jakéhokoli onemocnění. Při výběru chovných párů je nanejvýš důležité zohlednit genetickou rozmanitost. Udržení alespoň současné úrovně genetické rozmanitosti je možné pouze prostřednictvím informovaných rozhodnutí při výběru chovných psů, zejména zařazením celkově většího počtu zvířat do chovu, zamezením opakování vrhů a omezeným používáním populárních plemenů, jakož i minimalizací příbuzenské plemenitby mezi vybranými rodiči.