



RAAD VAN BEHEER
HOUDEN VAN HONDEN

Door mooie samenwerking rasvereniging en wetenschappers

Doorbraak in strijd tegen erfelijke *schilddklierkanker*

Al tien jaar strijdt de Nederlandse Vereniging 'Langhaar' tegen een erfelijke vorm van schildklierkanker bij de Duitse Staande Langhaar. Ze schakelde daarvoor de Wageningen Universiteit en kankerspecialisten van het Dierenziekenhuis Zeeuws-Vlaanderen in. Eind 2020 vond men de genetische oorzaak van de ziekte en kon een DNA-test worden ontwikkeld. Hiermee is de deur geopend naar een fokbeleid waarmee erfelijke schildklierkanker bij de Duitse Staande Langhaar kan worden uitgebannen.



Duitse Staande Langhaar. De afgebeelde hond is gezond, heeft geen skk.

In 2012 sloeg dierenarts en gerenommeerd kankerspecialist Johan de Vos uit Terneuzen alarm. Hij had in zijn oncologische praktijk te maken met een opvallend groot aantal gevallen van schildklierkanker bij relatief jonge Duitse Staande Langharen. In overleg met de Nederlandse Vereniging 'Langhaar' (NVL) nam hij contact op met onderzoeker Richard Croijmans van de Wageningen Universiteit, met het verzoek te onderzoeken of dit een erfelijke vorm was en zo ja, waar de oorzaak zat. Croijmans nam de opdracht aan, maar allereerst moest er financiering geregeld worden voor dit kostbare genetisch onderzoek.

Er werd een subsidie aangevraagd en verkregen bij het (door wijlen Johan de Vos opgerichte) KankerFonds voor Dieren. De NVL droeg 10.000 euro bij, aangevuld met 1.250 euro die extra werd ingezameld door NVL-leden. De rest van de kosten werd door Wageningen zelf gedragen.

Samenwerking

Richard Croijmans: "Wil je bij zo'n onderzoek echt tot resultaten komen, dan moet je het grootschalig aanpakken. Je moet meerdere honden die de ziekte bij zich dragen onderzoeken, maar voordat je die hebt gevonden ben je al een stuk verder." De NVL werd ingeschakeld en deed een oproep onder haar leden om mee te werken aan het onderzoek. Daar werd goed gehoor aan gegeven en zo kon men bloedonderzoek doen en tumor-materiaal verzamelen om te onderzoeken.

Een uitdaging voor Richard Croijmans was om vaart in het onderzoek te houden: "Als je alleen met studenten werkt gaat het traag: je moet de juiste studenten bereid vinden zich erin te verdiepen, er is het nodige verloop enzovoort. Daarom zochten we een vaste onderzoeker die zich helemaal in de materie kon vastbijten en meters kon maken. We waren dan ook dolblij toen we in 2018 de Chinese onderzoeker in opleiding Yun Yu bereid vonden het onderzoek op zich te nemen." Yun Yu was met een studiebeurs in Nederland en kon deze casus goed inzetten voor zijn promotieonderzoek. Een mooie samenwerking ontstond er vervolgens tussen Wageningen Universiteit, de kankerspecialisten van het AniCura Dierenziekenhuis Zeeuws-Vlaanderen en de Faculteit Diergeneeskunde van de Universiteit Utrecht afdeling pathologie/histologie.

Alles voor een gezond ras

Het onderzoek valt of staat met de bereidheid van fokkers om eraan mee te werken. We spreken NVL-voorzitter Yme Drost hierover. Drost: "We hebben fokkers dan wel eigenaren gevraagd zo veel mogelijk bloed af te staan voor onderzoek. Veel fokkers hebben daar welwillend gehoor aan gegeven onder het motto 'Alles voor een gezond ras' en hebben bloed van hun dieren laten afnemen. Maar er waren ook leden die grote vraagtekens plaatsten bij zo'n onderzoek: wat levert het op, moeten we wel zulke hoge kosten maken? Sommigen waren bang voor een fokverbod en inkomstenderving. Maar gelukkig was het merendeel van de leden van harte bereid mee te werken."

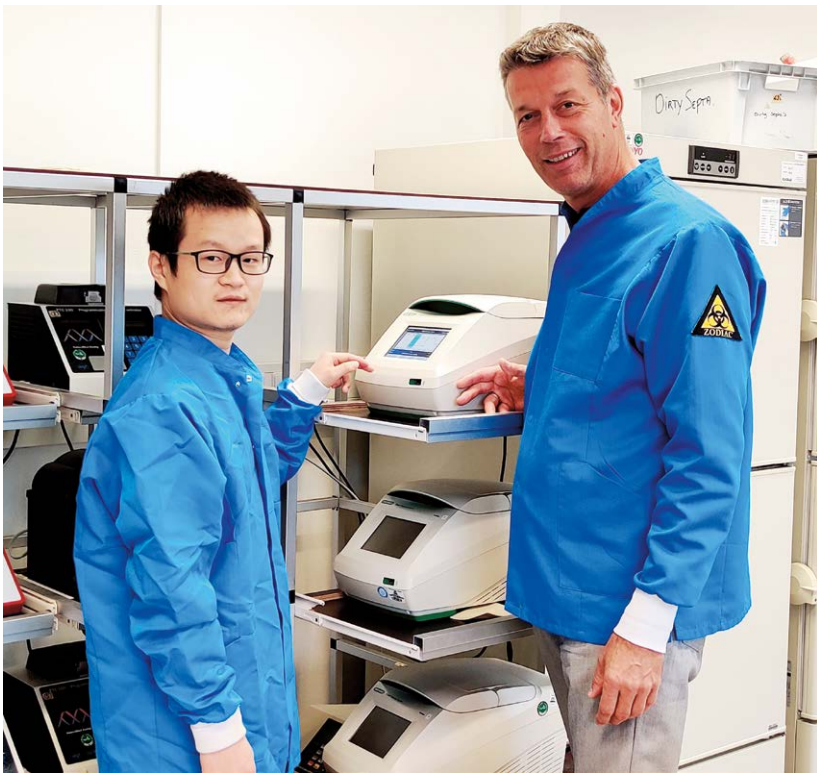
Nu er een DNA-test is om de genetische oorzaak van de ziekte op te sporen, kan de ziekte uit het ras worden gehaald door zorgvuldig te fokken

Uiteindelijk werd van niet minder dan 260 honden bloed verzameld, ook van gezonde dieren, om zo het DNA te kunnen vergelijken. Yme Drost: "We organiseerden dat de onderzoekers bloed konden komen afnemen op kampioensclubmatches, fokkersdagen, wedstrijden en soms bij mensen thuis. Mensen namen dan hun honden mee om te laten prikken. Iedereen die meewerkte tekende een zogeheten consent, waarmee men akkoord gaat met het aftappen en onderzoeken van bloed van hun hond."

Richard Croijmans deed meerdere malen zijn verhaal tijdens zulke bijeenkomsten, met name om de leden te overtuigen van het belang van dit onderzoek voor het ras: "De meeste mensen waren er heel positief over en toonden hun betrokkenheid, wilden er iets aan doen en waren zo nodig bereid om honden met het defecte gen uit te sluiten van de fokkerij. Er zijn natuurlijk ook altijd leden die het niet zien zitten, dat is overal zo." Yme Drost beaamt dit: "Die discussie is nu nog volop gaande binnen de rasvereniging."

Inteelt

De vraag dient zich aan, hoe zo'n erfelijke ziekte eigenlijk ontstaat. Richard Croijmans: "Uiteindelijk heeft het zeer waarschijnlijk wel met inteelt te maken. Foutjes in erfelijk materiaal komen altijd en bij iedere soort voor, dat is op zich niet erg. Maar door inteelt kan zo'n foutje versterkt worden en in dit geval tot een erfelijke vorm van kanker leiden. Doordat de erfelijke vorm van schildklierkanker zich pas na het derde levensjaar van de Langhaar openbaart, kunnen er bij constatering ervan al heel veel nakomelingen zijn geboren, die het defect



Onderzoekers Yun Yu en Richard Croijmans.

op hun beurt weer konden doorgeven. Gezien het grote aantal ziektegevallen bij de Duitse Staande Langhaar is dat in het verleden kennelijk gebeurd." In totaal werden hem tachtig gevallen van schildklierkanker aangereikt, waarvan er 54 geschikt waren voor verder onderzoek. "We zijn diverse bloedlijnen doorgelopen en zagen dat de mate van inteelt bij de dragers en lijders aanzienlijk hoger was dan bij dieren zonder defect gen. Dat was te verwachten. Zo zat er een populaire reu tussen met de ziekte onder de leden, die 140 nakomelingen had verwekt!"

DNA-test

De onderzoekers vonden het defecte gen eind vorig jaar. Met zogeheten DNA-markers (SNP's) analyseerde men in Wageningen het aangeleverde genetisch materiaal van

SPIN OFF HUMANE GENEESKUNDE

In de aanpak van schildklierkanker bij mensen is de wetenschap ook nog zoekende. Er is inmiddels contact tussen Wageningen, het Leiden Universitair Medisch Centrum en het Maxima Ziekenhuis om onderzoeksgegevens uit te wisselen en te kijken naar parallellen tussen mens en dier. Richard Croijmans: "Dat is mooi, maar primair zijn we voor honden bezig, om te voorkomen dat ze het krijgen en eventueel ook om te komen tot een medicijn om de ziekte te behandelen te stremmen. Ook daarvoor is diepgaand onderzoek nodig."

dragers en lijders aan de ziekte, maar ook van gezonde honden. Richard Croijmans: "We hebben het genetisch materiaal van gezonde honden van ouder dan 13 jaar (die ook geen kanker in de bloedlijn hebben) in kaart gebracht en vergeleken met het materiaal van honden met schildklierkanker. Toen vonden we een defect gen dat uitsluitend voorkwam bij de honden met kanker. We hebben nog in internationale databanken gezocht naar dit defect bij andere rassen, maar dat kwam nergens anders voor. Dan weet je dat je het hebt gevonden, specifiek in dit ras bij deze honden."

De onderzoekers hebben nu een instrument in handen om te testen of dieren het foute gen hebben. Richard Croijmans: "We kunnen niet voorspellen wanneer de kanker zich openbaart, maar wel dat dieren het vroeg of laat krijgen. Dat doen we dan op basis van een DNA-test door middel van bloed, vachthaar of een uitstrijkje (swab) van wangslim. Dat moet gebeuren bij de dierenarts om zo een objectieve, betrouwbare inzending te hebben." Wageningen Universiteit heeft de test gevalideerd en brengt deze nu onder bij het Van Haeringen Laboratorium (VHL), dat helemaal gespecialiseerd is de verwerking van DNA-tests. De test is inmiddels opgenomen in het testaanbod van VHL.

Haarmonsters

Richard Croijmans is zeer te spreken over de samenwerking met de rasvereniging: "De samenwerking met hen is heel prettig. Zij hebben ons heel goed ondersteund met het



NVL-voorzitter Yme Drost.



In 2012 sloeg wijlen Johan de Vos alarm. Deze in 2017 overleden dierenarts en gerenommeerd kankerspecialist had in zijn praktijk te maken met een opvallend groot aantal gevallen van schildklierkanker bij relatief jonge Duitse Staande Langharen.

verzamelen van bloed- en haarmonsters, contacten met eigenaren enzovoort. Genoeg in elk geval voor het in kaart brengen van de ziekte in de populatie." Zo werden eerder dit jaar 141 dieren met medewerking van de NVL aan een DNA-test onderworpen. Het DNA werd verkregen door haarmonsters uit de staarten van honden te halen. Dit werd via de NVL geregeld. Yme Drost: "Hoe we dat moesten doen stond in een protocol dat Richard Crooijmans voor ons had geschreven. Dat hebben we zorgvuldig gevolgd, zodat we bruikbare monsters in konden sturen." Begin september kwam de uitslag. Uit het onderzoek bleek dat 54 honden geen fout chromosoom hadden, dat er 69 drager waren en dat vier de ziekte onder de leden hadden. Om diverse redenen waren veertien tests onbruikbaar. Yme: "Ook bleek bij dit onderzoek dat het defect eveneens voorkomt bij honden in Duitsland en België. Deze uitslag gaf wel een grote schrik bij onze leden."

Route uitstippelen

Nu er een DNA-test is om de genetische oorzaak van de ziekte op te sporen, kan de ziekte uit het ras worden gehaald door zorgvuldig te fokken. Dat kan door ervoor te zorgen dat de nakomelingen altijd één goed gen hebben en

duis niet meer deze vorm van schildklierkanker krijgen. Het advies van Wageningen Universiteit aan de rasvereniging is dan ook om alle dieren te testen en dan alleen nog te fokken met gezonde honden. Eventueel kunnen dragers voor de fokkerij worden ingezet, maar dan alleen door deze te kruisen met honden die de mutatie niet hebben. De populatie moet dan wel steeds getest worden om 'drager x drager'-kruisingen te voorkomen, want die kunnen de ziekte ook weer veroorzaken. "Het uitsluitend gezonde dieren gebruiken voor de fokkerij is echter ook niet verstandig als er te weinig van zijn, want dan werk je meer inteelt in de hand", aldus Crooijmans. Hij geeft aan dat er nog wel een aantal generaties intensief moet worden getest en gestuurd op gezonde voortplanting. "Zo voorkom je zowel inteelt als schildklierkanker. Het is toch mooi om zo een route uit te stippelen naar gezonde dieren zonder deze nare ziekte?" ■