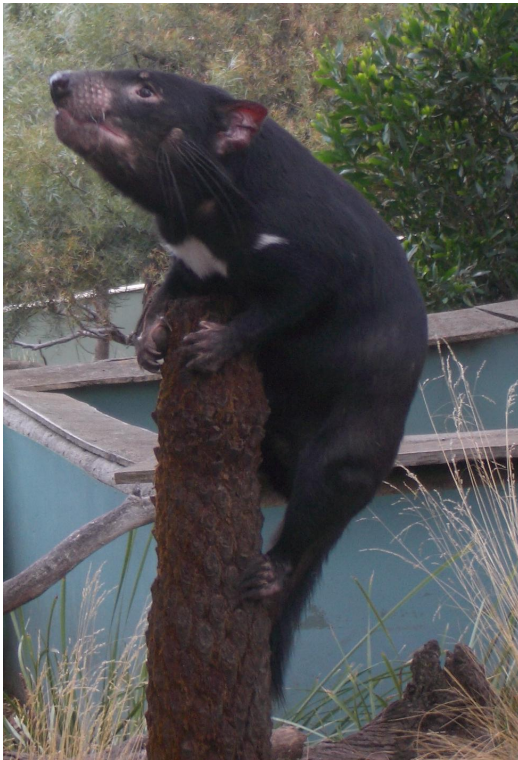




UPPSALA
UNIVERSITET

Ansiktstumörer drabbar den tasmanska djävulen (*Sarcophilus harrisii*)



Anna Lundin

Independent Project in Biology
Självständigt arbete i biologi, 15 hp, vårterminen 2009
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Sammandrag

Den tasmanska djävulen (*Sarcophilus harrisi*), även kallad tasmansk pungdjävul, är det idag största köttätande pungdjuret. Djuren lever endast på ön Tasmanien söder om det australiska fastlandet. De är nattlevande djur som fungerar som renhållare av den tasmanska naturen. De äter i stort vad de kan få tag på men oftast döda djur. De har tidigare jagats och förgiftats då invånarna på Tasmanien ansåg dem som hot mot sina djur, som hönor och små lamm. Sedan 1941 har de skyddats genom lag, men idag hotas de igen. Nu är hotet en ansiktstumörsjukdom (DFTD, devil facial tumour disease), där tumörerna blir stora utväxter runt huvud och ansikte. När en tasmansk djävul insjuknat och visar symptom är det lika med döden ungefär sex månader senare. Inget djur har setts överleva DFTD. DFTD sågs för första gången 1996 av en naturfotograf och populationen har sedan dess minskat med 60 %. Hypotesen som finns idag är att tumörcellerna sprids från en individ till en annan genom sår i hud eller slemhinnor som uppstår vid bett. De tasmanska djävularna uppvisar ett aggressivt beteende under parningstid och då de äter på samma kadaver, och detta leder ofta till skador i huvud, ansikte och nacke. Det är just på dessa ställen som tumörerna uppstår, så detta stöder dagens hypotes. Att tumörcellerna har ett annat antal kromosomer än vad den tasmanska djävulens egna celler har ger ytterligare stöd för denna hypotes.

Bara en annan tumörsjukdom sprids på liknande sätt som DFTD tros göra och det är den smittsamma könsorganscancern (CTVT, canine transmissible venereal tumour) som överförs från hund till hund. Det har framkommit att tumörcellerna sprids som ett transplantat mellan djuren. Detta har kunnat ses då hundar från fem kontinenter med tumörer testats, och alla tumörcellerna hade samma genetiska uppsättning och de skiljde sig genetiskt från hundarnas egna celler.

Varför DFTD sprids mellan de tasmanska djävularna är en fråga som forskarna försöker att besvara. Pungdjurens immunförsvar tros fungera väl, så varför klarar inte de tasmanska djävularna att stöta bort denna cancer?

Inledning

Den tasmanska djävulen (*Sarcophilus harrisii*) är det nu levande största köttätande pungdjuret. År 1996 sågs för första gången stora utväxter och vanställningar av de tasmanska djävularnas ansikten. Det visade sig vara en form av ansiktstumör och sjukdomen kallas därför DFTD (devil facial tumour disease) (Department of Industries and Water [DPIW] 2009). Efter upptäckten har DFTD spridit sig hastigt och 60 % av Tasmaniens population av tasmanska djävlar har dött i den. Mycket pengar och resurser går nu till att försöka rädda dessa unika djur som är så viktiga för ekosystemets balans på ön.

Arbetet med att förstå vad denna sjukdom beror på och hur man ska få bukt med den pågår för fullt. Nu har en ny metod för att upptäcka sjukdomen i tid tagits fram (DPIW 2009). Hittills tyder resultaten på att DFTD sprids i samband med parning och då djuren äter tillsammans. Vid dessa tillfällen förekommer bitande runt huvudregionen och detta sammanfaller väl med var tumörerna återfinns. Att tumören sprids genom smitta är den hypotes forskarna arbetar utifrån idag. Denna hypotes stöds av att tumörcellerna är genetiskt lika varandra även då de kommer från djur från skilda områden på ön. (Pearse & Swift 2006)

Syftet med detta arbete var att genom litteraturstudier reda ut vad för slags tumörsjukdom som drabbat de tasmanska djävularna och se om det går att jämföra den med någon annan tumörsjukdom.

Den tasmanska djävulen

Det sägs att den tasmanska djävulen fick sitt namn på grund av sin svarta päls och skrämmande läten på nätterna. Det var de första européerna som anlände till Australien som namngav dem (DPIW 2009). Aboriginerna har flera namn på dem men inget har något med djävul att göra (DPIW 2009). Den tasmanska djävulen är det nu levande största köttätande pungdjuret (Jones m.fl. 2008). Den tillhör familjen Dasyuridae, rovpungdjur (McCallum 2008). Tasmanska djävlar finns endast på ön Tasmanien, söder om det australiska fastlandet (Loh m.fl. 2006a). Fram till för ca 400 år sedan fanns de även på det australiska fastlandet, men konkurrerades ut av bl.a. dingon när den infördes (DPIW 2009, Freedman 2004). De lever ensamma men många djur kan leva inom samma område, vid kusten i busksnår eller sklerofyllskogar (hårdbladdskogar) (DPIW 2009).

De tasmanska djävularnas populationsmängd har setts variera under historiens gång (DPIW 2009). De tasmanska djävularna har inte alltid varit så omtyckta av befolkningen på Tasmanien eftersom de påstås ta sig in i på ägorna och ta höns eller lamm. I perioder har de därför utsatts för jakt och det har också lagts ut gift i skogarna. De stora variationerna i populationsmängd kan således ha med mänsklig aktivitet att göra. År 1941 blev de skyddade genom lag och efter det har populationen ökat igen. (DPIW 2009)

År 1996 upptäcktes det att vissa tasmanska djävlar hade drabbats av stora utväxter runt munnen och ansiktet (Siddle m.fl. 2007). Detta visade sig vara cancer som orsakats av en ansiktstumörsjukdom (Devil Facial Tumour Disease, DFTD). Sedan dess har antalet tasmanska djävlar på Tasmanien minskat med mer än 60 % och nu hotas de av utrotning (DPIW 2009). Sedan 2008 finns de med på internationella naturvårdsunionens (IUCNs) röda listan över utrotningshotade djur (DPIW 2009).

Allmän biologi

Den tasmanska djävulen är nattaktiv. Den har svart eller brun päls, ofta med vita teckningar på bröst och svans (figur 1). Dess kroppsbyggnad är kompakt med något längre framben än bakben, så de rör sig på ett haltande sätt (DPIW 2009). Vuxna hanar kan bli upp till 30 cm höga och väga så mycket som 12 kg. Honorna är oftast mindre och väger ca 9 kg (Jones m.fl. 2008). Storleken beror dock mycket på var de lever och vad de äter. De är asätare och äter det de kommer över. Med sina mycket kraftfulla käkar äter det i stort sett hela bytet, med ben och allt. De fungerar därför som renhållare av den tasmanska naturen och är därför numera uppskattade av bönder på Tasmanien (Freedman 2004).

Tasmanska djävlar blir könsmogna när de är runt två år gamla, deras parningstid varar endast under mars månad (DPIW 2009). I vilt tillstånd blir de ca sex år gamla, något äldre i fångenskap (DPIW 2009, McCallum 2008). Honorna har en bakåtvänd pung dit de nyfödda ungarna kryper då de föds efter 21 dagars dräktighet. Som mest kan en hona få fyra ungar i en kull, men vanligtvis överlever två till tre ungar. En hona kan få en kull på fyra ungar där alla har olika fäder, då de kan lagra spermier från flera hanar i små behållare i äggledarna (Jones 2003). Ungarna stannar i pungen i fyra månader. De är då nästan fullvuxna och kan till stor del klara sig själva (Freedman 2004, DPIW 2009).



Figur 1. Frisk tasmansk djävul i försvarsställning. De har svart eller brun päls med vita fält på bröst och svans. Wikipedia, Wayne McLean. Återges med tillstånd från upphovsrättsinnehavaren.

De tasmanska djävlarerna uppvisar ett aggressivt beteende under parningsperioderna och då de äter på ett kadaver. Oftast biter de varandra i områdena runt huvudet, munnen och nacken (Hamede 2004, Pearse & Swift 2006).

Genetisk variation

Lägre genetisk variation kan leda till sämre överlevnad, då individerna inte kan anpassa sig till förändringar i omgivningen, och individen har också mindre möjligheter att klara av sjukdomar (Lacy 1997). Populationer kan passera genom en flaskhals då antalet individer minskar kraftigt på grund av jakt och sjukdomar, och då deras habitat minskar drastiskt. Detta kan leda till minskad genetisk variation (Cornuet & Luikart 1996). Efter den sista istiden steg

vattennivåerna och detta orsakade att Tasmanien skildes från fastlandet. Detta kan vara anledningen till att de tasmanska djävlarerna passerade genom en flaskhals (McCallum 2008) och att populationen nu uppvisar en så låg genetisk variation. Att de tasmanska djävlarerna endast lever på ön Tasmanien kan också vara en bidragande faktor till att de har en låg genetisk variation på grund av öeffekten (Frankham 1997, Jones m.fl. 2004).

Pungdjurens immunologi - immunreaktionen hos friska tasmanska djävlar

Immunsystemet hos pungdjur skiljer sig från det hos placentala däggdjur och i flera studier har det framkommit att vissa pungdjur har ett sämre utvecklat immunförsvar (Kreiss m.fl. 2008). Den tasmanska djävulen tillhör familjen dasyurider. Hur denna familjs immunförsvar ser ut vet forskarna inte så mycket om, men då de andra pungdjuren uppvisar ett svagt immunförsvar har det antagits att så också är fallet hos den tasmanska djävulen (Kreiss m.fl. 2008).

Kreiss m.fl. (2008) har nyligen visat att den tasmanska djävulen har alla typer av vita blodkroppar i rimliga antal. Neutrofilerna (vita blodkroppar som finns i cirkulationssystemet innan de attraheras till infekterade områden) kan aktivt binda, fagocytera och bryta ner bakterier i den tasmanska djävulens blod (Kindt m.fl. 2007, Kreiss m.fl. 2008). Makrofagerna (vita blodkroppar som till stor del finns i vävnader) undersöktes inte, dels eftersom deras fagocytiska funktion liknar den för neutrofilerna dels eftersom det skulle kräva ett för stort ingrepp för att komma åt dessa celler (Kindt m.fl. 2007, Kreiss m.fl. 2008).

T-lymfocyter (vita blodkroppar som mognar i brästen och har en membranbunden receptor som endast reagerar på antigen bundna till MHC molekyler) svarade bra på T-cellmitogener (mitogener är substanser som orsakar celledelning), även om det var stora variationer mellan djuren och mellan olika tillfällen i samma djur (Kindt m.fl. 2007). T-lymfocyter testades eftersom de krävs för att immunförsvaret ska kunna bekämpa tumörer i kroppen (Kreiss m.fl. 2008, Stewart m.fl. 2008). Då T-cellmitogenerna testades jämfördes serum från kalvfoster (foetal calf serum, FCS) och autologplasma (plasma från den testade individen). Det visade sig att när autologplasma användes, krävdes det en högre koncentration av mitogenerna för att se tillväxt. Det kan ses som att den tasmanska djävulens plasma innehåller faktorer som reducerar mitogenernas effekt (Kreiss m.fl. 2008).

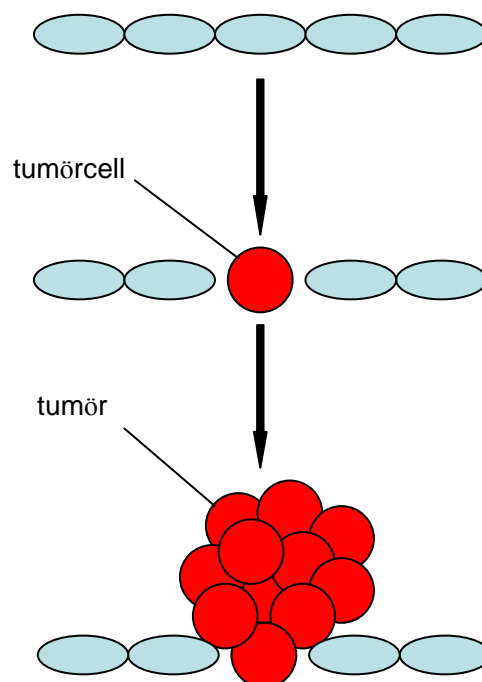
B-cellerna är nödvändiga för antikroppsproduktion som krävs för att bakterieinfektioner ska bekämpas (Kreiss m.fl. 2008). Kermesbärmitogen (pokeweed mitogen, PWM) som är en T- och B- cellmitogen, orsakade en stark reaktion i flera av djuren och det skulle enligt Kreiss m.fl. (2008) vara viktigt då de tasmanska djävlarerna har en livsstil där de kommer i kontakt med bakterier och riskerar infektioner. Den B-cellmitogen som användes gav liten eller ingen tillväxt av B-lymfocyterna (vita blodkroppar som mognar i benmärgen, har membranbundna antikroppar men utsöndrar också antikroppar; de kan binda till obundna antigen) (Kindt m.fl. 2007, Stewart m.fl. 2008).

De stora variationer i mitogenreaktionerna var inte vad forskarna hade förväntat sig, eftersom de tasmanska djävlarerna har en låg genetisk variation (Jones m.fl. 2004, Kreiss m.fl. 2008). Sannolikt påverkar både lymfocyter och plasma mitogenreaktionerna (Kreiss m.fl. 2008). Kreiss m.fl. (2008) föreslår att variationerna kan bero på att de tasmanska djävlarerna genomgår periodvis försvagning av immunförsvaret, t.ex. under parningstider då de är stressade. Därmed skulle de vara mer mottagliga för DFTD under dessa perioder.

Vad är cancer?

Cancer används som ett samlingsnamn på hundratalet olika typer av sjukdomar som uppstår när den normala celledelningen och tillväxten på något sätt störs eller cellerna inte dör när de ska (Cooper & Hausman 2007, Einhorn & Sylwan 2008). De cellklumpar som bildas när cellerna tillväxer, delas och dör på ett onormalt sätt kallas tumörer (Figur 2). Tumörer kan delas in i två typer. Godartade (benigna) sprids inte utanför sitt ursprungsområde och elakartade (maligna) sprids till närliggande vävnad samt till mer avlägsna områden i kroppen (Weinberg 2007).

De godartade tumörerna kan orsaka skada beroende på var de är lokaliserade eftersom de växer i storlek och kan trycka på vävnader och viktiga organ (Einhorn & Sylwan 2008, Weinberg 2007). Det är dock de elakartade tumörerna som orsakar cancer. Deras kapacitet att ta sig in i både närliggande vävnad och via lymfkärl och blodkärl till stora delar av kroppen är det största problemet med cancer. Cancercellerna har färre bindningsmolekyler, t.ex. E-cadherin, på cellytan än normala celler, vilket innebär att de kan frigöra sig från omgivande celler och förflyttas med blod eller lymfa (Cooper & Hausman 2007, Einhorn & Sylwan 2008). Bristen på E-cadherin leder också till att cellerna är rundare (Cooper & Hausman 2007). Dessutom stoppas inte cellernas tillväxt av närliggande celler (Weinberg 2007) (Figur 2). Flera tusen cancerceller kan lossna och transporteras, de flesta dör men några få kan vid optimala förhållanden fästa och växa till en dottertumör (metastas) (Edqvist 2007).



Figur 2. Tumörutveckling: Tumörcellen har muterats, vilket leder till att den växer snabbare varvid en tumör formas. Tumörcellerna är rundare och deras tillväxt hämmas inte av närliggande celler. Normala celler stannar sin tillväxt vid kontakt med andra celler.

Cancer orsakas till stor del av mutationer och risken att drabbas av cancer ökar med åldern, antagligen på grund av att det krävs många mutationer för att orsaka cancer. Cancertumörer utvecklas gradvis och en ökad livslängd ger möjligheter till att fler mutationer uppstår (Campbell & Reece 2008). Mutationer kan ha olika konsekvenser, t.ex. kan proto-onkogener

aktiveras till onkogener, eller tumörsuppressorgener kan slås ur funktion. Onkogener är normala gener (proto-onkogener) som aktiverats och nu orsakar tumörbildning. Exempel på proto-onkogener är *ras* och *c-myc* som vid överaktivering fungerar som onkogener och orsakar cancer. Rb och p53 är tumörsuppressorer som normalt stoppar cellcykeln om ett DNA-fel upptäcks, men om t.ex. p53 är muterad kan cellen fortsätta cellcykeln. (Campbell & Reece 2008) Tumörerna kommer alltså att uppstå i en individ och man kan se att det är individens egna celler som muterat och orsakat uppkomsten av tumören. Varje tumör blir unik och kommer att konkurrera med närliggande celler. Mutationerna kan uppstå av slump, men allt som oftast orsakas DNA-skadorna av t.ex. kemikalier, UV-strålning och virus. (Campbell & Reece 2008)

Cancer orsakad av virus

Från början trodde forskarna att cancer var något främmande men det visade sig att cancer bildas av individens egna celler. Dock upptäckte Peyton Rous år 1911 att virus kunde orsaka cancer. Rous malde ner och filtrerade ett sarkom (mjukdelstumör) taget från en kycklings bröstmuskel. Filtratet injicerade han in i en annan kyckling och kunde se att ett sarkom utvecklades. Han upprepade försöket igen med ett sarkom från den andra kycklingen och fick samma resultat med en ny tumör i den tredje kycklingen. Detta försök kunde utföras om och om igen med samma resultat. (Weinberg 2007) Rous hade då upptäckt Rous-sarkomaviruset (RSV) som senare visade sig vara ett retrovirus (Lodish m.fl. 2008). Retrovirus är virus med RNA-genom. Viruset innehåller två identiska kopior enkeltrådigt RNA och måste ha hjälp av omvänt transkriptas för att först syntetisera en DNA kopia av det enkeltrådiga RNA:t, och sedan syntetisera en komplementär DNA-tråd. Det resulterande dubbeltrådiga DNA:t inkorporeras sedan in i värdens kromosom. Det DNA som är inkorporerat kallas provirus (Lodish m.fl. 2008). Det finns några DNA-virus som är onkogena och integrerar DNA i värdcellens genom (Lodish m.fl. 2008). Både RNA-virus och DNA-virus kan orsaka cancer, de båda kräver en värd för att kunna replikera. I människan tros två kända virus orsaka cancer, mänskligt papillomvirus och herpes simplexvirus (Loh m.fl. 2006b).

Immunsystemets roll i cancer

Immunförsvaret består av det specifika (adaptiva) och det ospecifika (nativa) immunförsvaret (Weinberg 2007). Det adaptiva immunförsvaret har lärt sig från tidigare tillfällen, då det mött ett specifikt antigen. Därmed kan det gå till motattack mer effektivt och snabbare den andra gången immunförsvaret stöter på samma antigen. Det ospecifika immunförsvaret behöver inte ha sett antigener tidigare för att aktivera försvar, utan reagerar på strukturer på t.ex. bakterier, onormala celler såsom cancerceller eller virusinfekterade celler (Weinberg 2007). I det adaptiva immunsystemet ingår B-celler, T-hjälparceller, cytotoxiska T-celler och antigenpresenterande celler (APC). I det ospecifika immunförsvaret ingår komplementsystemet, naturliga mördarceller (NK-celler), makrofager och APC. Antigenpresenterande celler är bland annat dendritiska celler och makrofager, som är fagocyterande celler och kan visa upp antigen från det fagocyterade materialet för T-cellerna. (Kindt m.fl. 2007)

T-hjälparceller aktiverar B-celler till att utsöndra antikroppar. Dessa antikroppar kan neutralisera patogenen, eller så kan de attrahera makrofager och NK-celler så att de i sin tur kan döda patogenen eller tumörcellen. NK-celler är ofta inblandade i att döda tumörceller då de har annorlunda ytmolekyler. T-hjälparceller aktiverar även de cytotoxiska T-cellerna, som

känner igen antigen som presenteras på MHC klass I-molekyler, och kan på så sätt döda främmande eller infekterade celler (Kindt m.fl. 2007, Weinberg 2007)

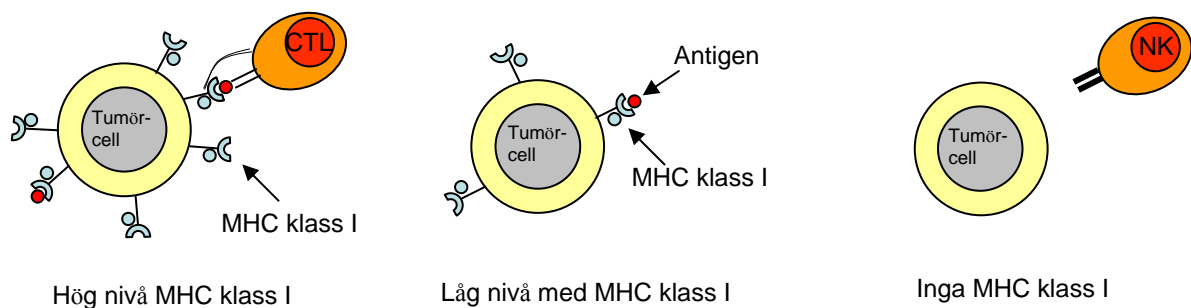
MHC-proteiner är viktiga för att immunsystemet ska kunna skilja på kroppens egna celler och främmande celler. MHC-proteiner sitter på cellytor och presenterar endogena (kommer inifrån) peptider och exogena (kommer utifrån) peptider. De delas in i två klasser utifrån detta: klass I och klass II (Siddle m.fl. 2007). MHC-proteinerna har därför en viktig roll i individens försvar mot bakterieangrepp, virus och tumörer, men de är även inblandade i fränstötning av transplantat. (Siddle m.fl. 2007, Weinberg 2007)

MHC klass I uttrycks på i stort sett alla celler och presenterar peptider från den egna individen, och om virus eller bakterier finns i cellen visas de också. Aktiverade cytotoxiska T-celler kan på så sätt upptäcka virus- eller bakterieangrepp och dödar celler som visar bakterie- eller virusantigen på MHC klass I-molekylerna. (Weinberg 2007) MHC klass II uttrycks endast på B-celler, makrofager och dendritiska celler. Dessa celler fagocyterar antigen som kommer utifrån kroppen, t.ex. vid en sårskada då bakterier tagit sig in i såret. Antigen presenteras på MHC klass II-molekyler för T-hjälparceller i lymfkörtlarna, och på så sätt aktiveras T-hjälparceller. (Kindt m.fl. 2007, Weinberg 2007)

Immunsystemets viktigaste aktörer då det handlar om att bekämpa cancer ser idag ut att vara cytotoxiska T-celler, NK-celler och makrofager (Kindt m.fl. 2007). Den tasmanska djävulen har en låg variation i sina histokompatibilitetskomplex (MHC) och detta kan vara orsaken till att de är mottagliga för DFTD (Siddle m.fl. 2007).

Hur tumörceller undviker immunsystemet

Tumörceller har flera sätt att undvika värdens immunsystem och därför är immunförsvaret mot tumörer ofta ineffektivt. Antikroppar mot tumören kan orsaka ökad tumörtillväxt då de binder till tumörantigen och gömmer dessa för de cytotoxiska T-cellerna. Tumörantigen kan försvinna från cellytan då antikroppar är närvarande. Tumörcellerna kan även uttrycka låga nivåer av costimulatoriska molekyler på ytan så att de cytotoxiska T-cellerna inte blir aktiverade. Tumörcellerna kan också uttrycka låga nivåer av MHC klass I-molekyler på cellytan och det gör att de undviker de cytotoxiska T-cellerna och NK-cellerna (Figur 3). Tumörcellerna nedreglerar inte MHC klass I-molekylerna helt för då kan NK-cellerna ta död på dem. NK-cellerna får en inhiberande signal från MHC klass I-molekyler när de finns på ytan och dödar inte celler med MHC klass I molekyler. (Kindt m.fl. 2007)



Figur 3. Tumörceller med olika nivåer av MHC klass I-molekyler, Tumörceller med höga nivåer av MHC klass I-molekyler dödas av de cytotoxiska T-cellerna (CTL). Tumörceller med låga nivåer av MHC klass I-molekyler klarar sig från immunförsvarets celler. De tumörceller som helt nedreglerat MHC klass I-molekylerna känns igen och dödas av de naturliga mördarcellerna (NK). MHC klass I-molekylerna ger vanligtvis en negativ signal till NK-cellerna.

Kan cancer sprida sig till en annan individ?

Inga fall av cancer som överförs från person till person vid normal kontakt är kända. En läkare som opererade en cancerpatient med malign fibrös histiocytom i buken blev dock smittad då han skar sig under operationen (Dingli & Nowak 2006, Gärtner m.fl. 1996). Det kunde fastställas att tumörerna från patienten och läkaren var morfologiskt identiska (Gärtner m.fl. 1996). Under graviditet kan cancer faktiskt överföras från mamman till barnet (Dingli & Nowak 2006). Organtransplantation mellan människor har också visat sig kunna sprida cancer (Kauffman & McBride 2002).

Det sägs att Nowinsky år 1876 utförde lyckade försök med att överföra en tumör från en hund till en annan genom att gnida en tumör mot genitalierna på en annan hund, varefter denna några veckor senare utvecklade en tumör (Das & Das 2000). I modern tid har det framkommit att vissa tumörceller kan förflytta sig från en värd till en annan mer som en transplantation. Det har upptäckts genom att det inte är värdens egna celler som orsakar cancer, utan tumörcellerna har en egen genetisk uppsättning. Detta gäller för 1) den smittsamma könsorganscancern (CTVT, canine transmissible venereal tumour) (Murgia m.fl. 2006) som drabbar hundar och 2) tumörer som smittar mellan guldhampstrar, vilket endast sker på laboratorium (Cooper m.fl. 1964). Den gällande hypotesen är att motsvarande gäller för DFTD (Pearse & Swift 2006).

Tumörcellerna från ett stort antal hundar med CTVT från fem olika världsdelar har upptäckts härstamma från en och samma ursprungliga tumörcell (Murgia m.fl. 2006). Genom sina försök kunde Murgia m.fl. (2006) uppskatta att denna tumör uppkom för mellan 200 och 2500 år sedan och med största sannolikhet härstammar från en varg. Om det var en "normal" cancer skulle inte denna genetiska likhet ses mellan tumörerna. Då tumörer uppkommer från individens egna celler genom mutationer kan det ses att tumörcellen är genetiskt lik de övriga cellerna i individen. Så i detta fall handlar det om överförbar cancer, då man kan se att tumörcellerna från flera drabbade hundar från olika geografiska platser är genetiskt lika (Murgia m.fl. 2006). Även att tumören skiljer sig så pass mycket genetiskt från individens genom, tyder på att det är tumörcellerna som överförs från hund till hund. Hos hundar är kromosomantalet 78, och i CTVT-tumörcellerna varierar antalet kromosomer mellan 57 och 59 (Dingli & Nowak 2006, Liao m.fl. 2003).

Ansiktstumörer hos tasmanska djävlar

Ansiktstumörssjukdomen drabbar endast den tasmanska djävulen och orsakar djuren stor skada och lidande (Pearse & Swift 2006).



Figur 4. Tasmansk djävul med DFTD. Stora variga tumörer har utvecklats och de har trängt bort ögat. (McCallum & Jones 2006). Återges med tillstånd från upphovsrättsinnehavaren.

Ofta insjuknar djuren när de är två till tre år gamla, men även yngre individer har setts insjukna (DPIW 2009, Jones m.fl. 2008). Detta har lett till att populationen tasmanska djävlar nu är väldigt ung, och har även lett till en förändring i djurens reproduktionsmönster. Tidigare har de börjat fortplanta sig runt två års ålder och fått tre kullar, men nu har de börjat fortplanta sig tidigare och hinner ändå bara med att få en kull. (Jones m.fl. 2008)

Att tumörcellerna är genetiskt olika värdjurens kroppsceller gör just denna cancer speciell (Siddle m.fl. 2007). Cancern har studerats och har funnits innehålla 13 kromosomer som skiljer sig markant från den tasmanska djävulens 14. Tumören saknar helt könskromosomer, men även andra kromosomer saknas. I gengäld finns fyra oidentifierade andra kromosomer. (Pearse & Swift 2006) Det viktigaste som Pearse & Swift (2006) upptäckte var att de såg samma mönster i alla tumörer från alla testade djur. Detta stödjer deras hypotes, att tumörcellerna överförs som ett transplantat från ett djur till ett annat inom samma art.

Ett annat stöd för denna hypotes är att det i somatiska celler hos ett djur påträffades en invertering av kromosom fem. Inverteringen kunde observeras i alla cellkulturer från detta djur, men det kunde inte ses i kromosom fem i ansiktstumören. Om tumören hade uppkommit från djurets egna celler hade det sannolikt funnits en invertering i kromosom fem också i tumörkromosomerna. (Pearse & Swift 2006)

Det har hittills inte kunnat påvisas att ett virus är inblandat, som i cancer orsakade av mänskligt papillomvirus och herpes simplexvirus. Loh m.fl (2006b) tror sig dock ha motbevisat hypotesen om att ett virus skulle vara inblandat, men säger även att fler tester bör

göras. Likheter har dock setts med hundtumörerna (CTVT) som sprids bland hundar vid kontakt mellan djuren lika som DFTD tros göra.

Symptom, patologi, histologi och patogenes

Tumörerna ses först runt munnen, ansiktet och nacken som små bölder. De utvecklas senare till stora fasta utväxter (figur 4), med en platt, varig och ofta inflammerad yta (Loh 2006a). Tumörerna har blek vävnad och ett nekrotiskt centrum (Loh m. fl. 2006a). Loh m.fl. (2006a) fann att alla DFTD-tumörer var lika varandra mikroskopiskt; de tros ha uppkommit i dermis eller i slemhinnans underliggande vävnad i munhålan. Cellerna i tumörerna är runda och de har även en stor kärna i förhållande till cytoplasman. DFTD tros spridas genom att en tasmansk djävul biter en annan och om bittet går igenom epidermis ner till eller igenom dermis (Loh m.fl. 2006a, Pearse & Swift 2006). Inkubationstiden är tre månader (DPIW 2009). Från att de första symptomen ses dör djuret med största sannolikhet inom sex till åtta månader (McCallum 2008). Till idag har ingen tasmansk djävul setts överleva dessa DFTD-tumörer (Hawkins m.fl 2006).

Det har under de senaste åren funnits ett visst hopp om att en tasmansk djävul vid namn Cedric visat en viss immunitet. Han är den ende som setts kunna producera antikroppar mot de döda tumörcellerna som injicerats, Cedric fångades i ett område på västkusten där DFTD inte är så vanligt ännu. Då han visats producera antikroppar har fler tester gjorts på Cedric och hans halvbror Clinky som har liknande MHC typ. De test som utförts var att injicera levande tumörceller. (Barry 2008) Clinky visade tecken på att vara infekterad av DFTD ganska tidigt men nu har även Cedric visat tecken på att ha insjuknat (Mullard 2008). Det sägs att veterinärer opererat ut två små knölar från Cedric och att de testats positiv för cancer (Mullard 2008).

Hur tumörerna orsakar djurens död är mycket omdiskuterat. Det antas vara flera faktorer som är inblandade såsom oförmåga att äta, sekundära infektioner i tumörerna och metastaser (McCallum 2008). Tumörerna växer sig stora i senare stadier av sjukdomen och kan enligt Peycroft m fl. (2007) orsaka de tasmanska djävularnas död då sekundära infektioner orsakar blodförgiftning samtidigt som nekrotisk vävnad i tumörerna utsöndrar toxiner.

Tumören är aggressiv och metastaser dokumenterades i 65 % av de undersökta djuren (91 st) från olika områden på Tasmanien (Loh m.fl.2006a). Metastaser sprids i de drabbade djuren och då dottertumörer drabbar vitala organ kan detta leda till att djuren dör (Loh m.fl. 2006a). Största antalet metastaser återfanns i lymfknotor men även till stor del i djurens lungor. Metastaser fanns också i mjälte, hjärta, äggstockar, njure, juver, binjurar och hypofysen (Loh m.fl. 2006a).

Tumörerna kan även hindra de tasmanska djävularna från att äta genom att producera faktorer som orsakar aptitlöshet, ta upp plats i munnen eller orsaka skada på känselorgan så som morrhår. Det gör att djuren inte kan hitta mat, äta eller känna någon aptit (Peycroft m.fl. 2007) och leder till att de dör av svält. Det har setts att DFTD-tumörerna kan förflytta tänder men även ögon hos de tasmanska djävularna, och på så sätt förhindra dem från att leva ett normalt liv och orsaka stort lidande (DPIW 2009).

Försök gjorda av Loh m.fl. (2006b) tyder på att DFTD-cellerna är av neuroendokrint ursprung. De ska också ha liknande uppbyggnad som andra organ med neuroendokrint ursprung som t.ex. sköldkörteln och binjurarna (Loh m.fl. 2006b). Neuroendokrin vävnad

finns i hela kroppen och ska finnas i höga koncentrationer i känselorgan, som i basen till morrhåren, detta sammanfaller med var DFTD får fäste (Halata m.fl. 2003, Loh m.fl. 2006b).

Diagnostik

Nu har ett nytt test tagits fram så att det går att diagnostisera DFTD tidigare. Allt som krävs är en droppe blod från örat från en tasmansk djävul och på några timmar är det möjligt att se om djuret är drabbat. Tidigare var det enda sättet att diagnostisera djuren att se om de hade små vårtliknande utväxter runt huvudet eller i munnen. Detta har gjort att diagnosen DFTD kommer sent och djuren redan kan ha spridit cancer vidare. (DPIW 2009)

Diskussion

Vad kan orsaka DFTD

Då Loh m.fl. (2006b) försök tyder på att DFTD-cellerna har ett neuroendokrint ursprung så kan de med största sannolikhet bortse från den äldre hypotesen om att ett retrovirus skulle vara inblandad i DFTD. Idag pågår studier för att ta reda på ursprunget av DFTD-tumörcellerna.

DFTD jämfört med CTVT

MHC-proteiner är viktiga för att immunsystemet ska kunna skilja kroppens egna celler och främmande celler. MHC-proteinerna är viktiga för att försvara individen från bakterieangrepp, virus och tumörer (Weinberg 2007). Det har visat sig att CTVT undviker värdens immunförsvar så att den kan få fäste och växa (Murgia m.fl. 2006). Till skillnad från CTVT, som ändrar nivåerna av MHC klass I, syns inga sådana variationer på DFTD-cellerna i de tasmanska djävlar (Siddle m.fl. 2007).

Det sågs under försök av Siddle m.fl. (2007) att förändring av MHC uttrycket inte är orsaken till att immunförsvar saknas mot tumörcellerna. Det är annars ett vanligt sätt för tumörer att undvika immunförsvaret. Den troligaste orsaken till att DFTD-tumörerna ses som egna celler är att de tasmanska djävlar saknar genetisk variation i MHC-generna (Siddle m.fl. 2007). Då immunförsvaret ser tumörcellerna som sina egna celler och inget immunförsvar aktiveras för att försvara individen är det möjligt att tumörcellerna sprids som transplantat mellan djuren (Siddle m.fl. 2007). Till skillnad från CTVT-celler metastaserar DFTD och sprider DFTD-cellerna i värdens kropp (Loh m.fl. 2006a, Murgia m.fl. 2006).

Tumörtillväxtfaktorn $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) kan vara inblandad i immunförsvarets nedreglering. Trots detta kan immunförsvaret efter en tid upptäcka tumören och bekämpa den. För en ung, frisk hund är CTVT en förhållandevis ofarlig cancer. (Hsiao m.fl. 2004, Murgia m.fl. 2006)

Vad görs för att rädda den tasmanska djävulen

För att bekämpa smittsamma sjukdomar finns det några olika alternativa metoder (Jones m.fl. 2007). Det första som görs är att fånga in och isolera friska individer. En annan möjlighet för att skydda de hotade tasmanska djävlar är att flytta dem till öar runt Tasmanien (McCallum 2008).

En annan metod är att fånga in sjuka djur för att förhindra spridning. Om detta gjorts då DFTD först sågs på Tasmanien hade det kanske kunnat sakta ner spridningen av DFTD (Jones m.fl. 2007). Det finns dock problem med att fånga in de sjuka djuren och det är att det kan leda till ökad rörelse och spridning om stora delar av en population försvinner och det kan i sin tur orsaka en ökad hastighet av sjukdomsspridningen (McCallum 2008). Den nya diagnostikmetoden gör att diagnostiseringen kan bli snabbare och effektivare då man tidigare kan se om djuren är drabbade av DFTD eller inte.

En tredje metod är en mer långsiktig lösning då det innebär att identifiera immuna individer för att sedan släppa ut de immuna djuren i naturen igen. Det har dock inte kunnat påvisas att några tasmanska djävlar är resistent mot DFTD.

Den fjärde metoden skulle vara att utveckla ett vaccin (McCallum 2008). Woods m.fl. (2007) säger att det antagligen är möjligt att skapa ett vaccin då DFTD-cellerna är så lika varandra genetiskt. Enligt McCallum (2008) finns motargumentet att DFTD-cellerna inte skulle vara lämpliga som mål för ett vaccin då de inte känns igen av världens immunförsvar, och vaccin kräver att ett immunsvaret utlöses. Även om det skulle vara möjligt att ta fram ett vaccin mot DFTD är frågan hur det ska distribueras ett stort problem som måste lösas (McCallum 2008). Subcutan (under huden) och intraperitoneal (i bålen) immunisering jämfördes och det antas att subcutan inokulering ska vara det mest lovande alternativet för ett framtida vaccin. (Kreiss m.fl. 2009)

Den infångade tasmanska djävulen Cedric såg under en tid ut att vara räddningen för de tasmanska djävularna, men då han utvecklade tumörer runt munnen var det ett bakslag för forskarna. Tanken var att om Cedric var immun skulle ett avelsprogram starta och förhoppningsvis skulle det kunna hjälpa de tasmanska djävularna. Forskarna har dock fått mer kunskap om de tasmanska djävularna genom Cedric. Idag är forskarna alltså tillbaka där de började med sitt sökande efter immuna individer och får ta nya tag för att kunna rädda den tasmanska djävulen och bevara den lilla genetiska variationen som finns idag.

Tack

Jag vill tacka Karin Carlson och min seminariegrupp, men också Veronica Jansson för att ni läst igenom texten och gett kommentarer och förslag på förbättringar.

Referenser

- Barry, I. 2008. The devil with the details. *Nat. Rev. Cancer* 8: 324.
- Campbell, N.A. & Reece, J.B. 2008. *Biology*. 8:e upplagan. Pearson Education, Inc. San Francisco.
- Cooper, G.M. & Hausman R.E. 2007 *The cell a molecular approach*. 4:e upplagan. ASM Press, Washington, DC. Sinauer Associates, Inc. Massachusetts.
- Cornuet, J.M. & Luikart, G. 1996. Description and power analysis of two tests for detecting recent population bottlenecks from allele frequency data. *Genetics* 144: 2001–2014.
- Das, U. & Das, A.K. 2000. Review of Canine Transmissible Venereal Sarcoma. *Vet. Res. Commun.* 24: 545-556.
- Department of Primary Industries and Water, Native Plants and Animals. 2009 *Tasmanian Devil*. <http://www.dpiw.tas.gov.au/inter.nsf/Topics/JCOK-69973H?open>. Hämtad: 2009-05-19.
- Dingli, D. & Nowak, M.A. 2006. Infectious tumour cells. *Nature* 443:35.
- Edqvist, L. 2007. Om metastaser. www.cancerfonden.se/sv/Om-cancer/Cancersjukdomar/Metastaser/. Hämtad: 2009-04-15.

- Einhorn, S. & Sylwan, L. 2008. Vad är cancer? www.cancerfonden.se/sv/Om-cancer/Vad-ar-cancer/Vad-ar-cancer/. Hämtad: 2009-04-15.
- Frankham, R. 1997 Do island populations have less genetic variation than mainland populations? *Heredity* 78: 311-327.
- Freedman, B. 2004. Tasmanian devil. I: Lerner, K.L. & Lerner, B. (red.), *Gale encyclopedia of science*. 3:e upplagan. 6: 3957.
- Guiler, E.R. 1970. Observations on the Tasmanian Devil, *Sarcophilus harrisii* (Marsupialia : Dasyuridae) I. Numbers, home, range, movements and food in two populations. *Aust. J. Zool.* 18: 49 - 62
- Gärtner, H.-V., Seidl, C., Luckenbach, C., Schumm, G., Seifried, E., Ritter, H. & Bültmann, B. 1996. Genetic analysis of a sarcoma accidentally transplanted from a patient to a surgeon. *N. Eng. J. Med.* 335: 1494-1496.
- Halata, Z., Grim, M. & Bauman, K.I. 2003. Friedrich Sigmund Merkel and his “Merkel cell”, morphology, development, and physiology: review and new results. *Discoveries in molecular, cellular and evolutionary biology* 271A: 225–239.
- Hamede, R.K., Mccallum, H. & Jones, M. 2008. Seasonal, demographic and density-related patterns of contact between Tasmanian devils (*Sarcophilus harrisii*) : Implications for transmission of devil facial tumour disease. *Austral Ecol.* 33: 614-622.
- Hawkins, C.E., Baars, C., Hesterman, H., Hocking, G.J., Jones, M.E., Lazenby, B., Mann, D., Mooney, N., Pemberton, D., Pyecroft, S., Restani, M. & Wiersma, J. 2006. Emerging disease and population decline of an island endemic, the Tasmanian devil *Sarcophilus harrisii*. *Biol. Conserv.* 131: 307-324.
- Hsiao, Y.W., Liao, K.W., Hung, S.W. & Chu, R.M. 2004. Tumor-infiltrating lymphocyte secretion of IL-6 antagonizes tumor-derived TGF- β 1 and restores the lymphokine-activated killing activity. *J. Immunol.* 172: 1508-1514.
- Jones, M.E., Cockburn, A., Hamede, R., Hawkins, C., Hesterman, H., Lachish, S., Mann, D., McCallum, H. & Pemberton, D. 2008. Life-history change in disease-ravaged tasmanian devil populations. *PNAS* 105: 10023-10027.
- Jones, M.E., Jarman, P.J., Lees, C.M., Hesterman, H., Hamede, R.K., Mooney, N.J., Mann, D., Pukk, C.E., Bergfeld, J. & McCallum, H. 2007. Conservation management of tasmanian devils in the context of an emerging, extinction-threatening disease : Devil facial tumor disease. *EcoHealth* 4: 326-337.
- Jones, M.E., Paetkau, D., Geffen, E. & Moritz, C. 2004. Genetic diversity and population structure of tasmanian devils, the largest marsupial carnivore. *Mol. Ecol.* 13: 2197-2209.
- Jones, M. 2001. Large Marsupial Carnivores. I: MacDonald, D. (red.), *The new encyclopedia of mammals*, pp. 814-817. Oxford university press, Oxford.

- Kauffman, H.M., McBride, M.A., Cherikh, W.S., Spain, P.C., Marks, W.H. & Roza, A.M. 2002. Transplant tumor registry: donor related malignancies. *Transplantation* 74: 358-362.
- Kindt, T.J., Goldsby, R.A. & Osborne, B.A. 2007. *Kuby Immunology*. 6:e upplagan. W.H. Freeman and Company, New York.
- Kreiss, A., Wells, B. & Woods, G.M. 2009. The humoral immune response of the Tasmanian devil (*Sarcophilus harrisii*) against horse red blood cells. *Vet. Immunol. Immunopathol.* doi: 10.1016/j.vetimm.2009.02.003.
- Kreiss, A., Fox, N., Bergfeld, J., Quinn, S.J., Pyecroft, S. & Woods, G.M. 2008. Assessment of cellular immune responses of healthy and diseased tasmanian devils (*Sarcophilus harrisii*) *Develop. Comp. Immunol.* 32: 544-553.
- Lacy, R.C. 1997. Importance of genetic variation to the viability of mammalian populations. *J. Mammal.* 78: 320–335.
- Liao, K.-W., Lin, Z.-Y., Pao, H.-N., Kam, S.-Y., Wang, F.-I. & Chu, R.-M. 2003. Identification of canine transmissible venereal tumor cells using in situ polymerase chain reaction and the stable sequence of the long interspersed nuclear element. *J Vet Diagn Invest* 15: 399–406
- Lodish, H., Berk, A., Kaiser, C.A., Krieger, M., Scott, M.P., Bretscher, A., Ploegh, H. and Matsudaria, P. 2008. *Molecular Cell Biology*. 6:e upplagan. W.H. Freeman and Company, New York. Kapitel 25.
- Loh, R., Bergfeld, J., Hayes, D., O’Hara, A., Pyecroft, S., Raidal, S. & Sharpe, R. 2006a. The Pathology of devil facial tumor disease (DFTD) in tasmanian devils (*Sarcophilus harrisii*). *Vet Pathol* 43: 890-895.
- Loh, R., Hayes, D., Mahjoor, A., O’Hara, A., Pyecroft, S. & Raidal, S. 2006b. The immunohistochemical characterization of devil facial tumor disease (DFTD) in the tasmanina devil (*Sarcophilus harrisii*). *Vet Pathol* 43: 896-903.
- McCallum, H. & Jones, M. 2006. To lose both would look like carelessness: Tasmanian devil facial tumour disease. *PloS Biol* 4: e342. DOI: 10.1371/journal. Pbio.0040342.
- McCallum, H. 2008. Tasmanian devil facial tumour disease: lessons for conservation biology. *Trends Ecol. Evol.* 23: 631-637.
- Murgia, C., Pritchard, J.K., Kim, S.Y., Fassati, A. & Weiss, R.A. 2006. Clonal origin and evolution of a transmissible cancer. *Cell* 126: 477-487.
- Pearse, A.-M. & Swift, K. Transmission of devil facial-tumour disease. 2006. *Nature* 439:549
- Petersdorf, E. W., Malkki, M., Gooley, T. A., Martin, P.J. & Guo, Z. 2007. MHC Haplotype Matching for Unrelated Hematopoietic Cell Transplantation. *PLOS Medicine.* 4: 59-68.

- Pyecroft, S.B., Pearse, A.-E., Loh, R., Swift, K., Belov, K., Fox, N., Noonan, E., Hayes, D., Hyatt, A., Wang, L., Boyle, D. & Church, J. 2007. Towards a case definition for devil facial tumour disease: What is it? *EcoHealth* 4: 346-351.
- Siddle, H.V., Kreiss, A., Eldridge, M.D.B., Noonan, E., Clarke, C.J., Pyecroft, S., Woods, G.M. & Belov, K. 2007. Transmission of a fatal clonal tumor by biting occurs due to depleted MHC diversity in a threatened carnivorous marsupial. *PNAS* 104: 16221-16226.
- Stewart, N.J., Bettiol, S.S., Fox, N. & Woods, G.M. 2008. Mitogen-induced responses in lymphocytes from platypus, the tasmanian devil and the eastern barred bandicoot. *Aust Vet J* 86: 408-413.
- Weinberg, A.W. 2007. *The biology of cancer. 1:a upplagan*. Garland Science, Taylor & Francis Group, New York.
- Woods, G.M., Kreiss, A., Belov, K., Siddle, H.V., Obendorf, D.L. & Muller, H.K. 2007. The immune response of the Tasmanian devil (*Sarcophilus harrisii*) and the devil facial tumour disease. *EcoHealth* 4: 338-345.
- Jones, M. 2003. Marsupial mice and cats, Tasmanian devils. I : Hutchins, M., Kleiman, D.G., Geist, V. & McDade, M.C. (red.), *Grzimek's Animal life encyclopedia, 2:a upplagan*. Volym 12, pp 281-283. Gale group, Farmington Hills.
- Mullard, A. 2008. "Cancer resistant" Tasmanian devil gets cancer. *Nature.com the great beyond*.
http://blogs.nature.com/news/thegreatbeyond/2008/12/cancer_resistant_tasmanian_dev_1.html. Hämtad: 2009-05-13