



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Smittsam cancer hos tasmansk djävul

Lisa Marie Andersson



Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2014:16

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2014



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Smittsam cancer hos tasmansk djävul

Contagious cancer of the Tasmanian Devil

Lisa Marie Andersson

Handledare:

Eva Hellmén, SLU, Institutionen för anatomi, fysiologi och biokemi

Examinator:

Eva Tydén, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: SLU Uppsala

Utgivningsår: 2014

Omslagsbild: Dave Watts, Wildlife Photographer
Återges med tillstånd från upphovsrättsinnehavaren.

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2014: 16
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

On-line publicering: <http://epsilon.slu.se>

Nyckelord: smittsam cancer, devil facial tumour disease, tasmansk djävul

Key words: contagious cancer, devil facial tumour disease, tasmanian devil

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning.....	3
Material och metoder	3
Litteraturoversikt.....	4
Patologi.....	4
Karyotypundersökning	5
Metastaser.....	5
Smittvägar	5
Populationsändringar.....	6
Immunförsvar mot DFTD	6
Diskussion	7
Referenser.....	9

SAMMANFATTNING

Detta är en litteraturstudie av sjukdomen Devil Facial Tumour Disease (DFTD) som drabbar tasmansk djävul. De lever i vilt tillstånd på ön Tasmanien som ligger utanför Australiens södra kust. Tasmanska djävular är köttätande pungdjur i ungefär samma storlek som en rödräv. De är nattaktiva och lever ensamma, förutom vid konkurrens om föda och under parningsperioden då de möter andra tasmanska djävular. Vid dessa möten blir det ofta slagsmål för att göra upp rangordningen.

DFTD ger stora tumörer i munhåla, ansikte och halsregion samt eventuella metastaser. Tumörerna är maligna och leder till döden inom ett par månader efter att symptom visas, genom att andningsvägarna blockeras eller svält då de stora tumörerna hindrar djuret från att äta. Tumörceller ifrån en tasmansk djävul förs över till en annan via bett, likt ett vävnadstransplantat, från ett infekterat djur till det djur som biter. Ett forskningsresultat som starkt talar för att DFTD är en smittsam cancer är att cellerna i tumörerna inte har samma karyotyp som värdjurets övriga cellerna.

Första fallet av DFTD sågs 1996 och sedan utbrottet av DFTD har de tasmanska djävularna sjunkit kraftigt i antal. I populationen har ålderfördelningen ändrats och består nu främst av unga djur. Tidigare fick de flesta honor sin första kull vid två års ålder vilket nu har ändrats till att de får första kullen vid ett års ålder. Detta tros bero på minskad konkurrens om föda. Trots att första kullen föds tidigare hinner de flesta honor numera bara få en kull under sin livstid.

För att en cancer ska kunna smitta mellan individer krävs en fysisk överföring. Cellerna ska kunna överleva i den nya miljön och får inte stötas bort av värdens immunförsvar. När tasmanska djävular drabbas av DFTD skapar de ingen immunrespons emot tumören. Eftersom forskningen tyder på att Tasmanska djävular har ett fungerande immunförsvar, så antas den bristande immunresponsen mot DFTD bero på att tumörcellerna inte upptäcks som icke-endogena då de inte uttrycker MHC-molekyler på sin cellyta. Det finns en till känd tumörsjukdom som smittar mellan individer, canine transmissible venereal tumour (CTVT) som ger veneriska sarcom hos hund, varg och prärievarg.

Sjukdomen är nu utbredd över 75% av Tasmaniens yta och populationen har minskat med över 60%. Utan något botemedel tror forskare att den vilda populationen inte kommer vara kvar om 5 år och i värsta fall totalt utrotade inom 35 år. Många projekt finns dock för att rädda tasmansk djävul så som forskning kring behandlingsmetoder och vaccin. Friska djur fångas även och hålls i DFTD-fria inhägnader och på mindre öar utanför Tasmanien för att minska risken för fortsatt spridning av sjukdomen.

SUMMARY

Outside the southern coast of Australia on the island Tasmania, the wild population of Tasmanians are still living. They are carnivorous marsupials, size wise like the typical red fox. The Tasmanian devils are nocturnal and they live alone, except during competition for food and during the mating period, when they encounter other Tasmanian devils. At these meetings, they will often fight to make up the ranking.

Since 1996, Tasmanian devils were stricken out of the disease Devil Facial Tumour Disease (DFTD), which gives large tumours of the mouth, face, and neck region. The tumours are malignant and leads to death within a few months after symptoms appear, caused by blocked airways or starvation when the large tumors prevent the animal from eating. Tumour cells from a Tasmanian devil are transferred to another through the bite, like a tissue transplant from an infected animal to the animal that bites.

For a cancer to be contagious between individuals it is required a physical transfer. The cells can survive in the new environment and may not be rejected by the host's immune system. When Tasmanian devils suffer DFTD they create no immune response against the tumour. As research suggests that Tasmanian devils have a functioning immune system, the lack of immune response to DFTD is thought to be because the tumour cells are not detected as non-endogenous, by not presenting MHC-molecules at their cell surface. There is an additional known tumour disease that is contagious between individuals, canine transmissible venereal tumor (CTVT), giving venereal sarcoma to house dog, wolf and coyote.

The disease is now widespread over 75% of Tasmania's surface and the population has declined by over 60%. The population has also changed its composition with significantly larger proportion of young animals and females get their first litter a year earlier than before the outbreak. This is thought to be due to reduced competition for food. Without a cure, scientists believe that the wild population will remain about 5 years, and at worst totally extinct within 35 years. Many projects aim however, to save the Tasmanian devil as research into treatments and vaccines. Healthy animals are also caught and kept in DFTD-free enclosures and small islands off Tasmania to reduce the risk of further spread of the disease.

INLEDNING

Tasmask djävul, *Sarcophilus harrisii* är det största köttätande pungdjuret med en vikt mellan 7 och 11 kg (Murchison, 2008). I vilt tillstånd lever de 5-6 år (Hawkins et al., 2006) medan de i fångenskap blir 7-8 år. Namnet härstammar från deras svarta päls, att de nattetid ger ifrån sig hemska läten och ett rykte som aggressiva jägare. De sistnämnda stämmer dock inte då är väldigt skygga och dessutom främst äter kadaver. De höga läterna som de ger ifrån sig är till för att öka sin dominans gentemot andra tasmanska djävular (DPIPWE, 2014). De lever ensamma och interagerar endast med andra tasmanska djävular under parningssäsongen eller vid konkurrens om föda. De kan upplevas som aggressiva vid dessa möten då de ofta biter varandra i ansiktet och halsen men betten ger sällan några mortala skador utan slagmålen är till för att etablera en rangordning (McCallum et al 2007). De är nattaktiva och spenderar dagarna i ett gryt eller en tät buske (DPIPWE, 2014). Den vilda populationen av tasmansk djävul lever på Tasmanien utanför Australiens kust och har varit isolerad till ön i över 12 000 år. Den långa isoleringen samt att de i början av 1900-talet var starkt jagade av människan har gjort att de tasmanska djävularna nu har liten genetisk variation (Cheng et al., 2012).

Sedan 1996 har tasmansk djävul varit drabbad av en smittsam cancerform, devil facial tumour disease (DFTD) (Hawkins et al., 2006). Sjukdomen smittar genom att tumörceller transplanteras från ett djur till ett annat via bett som en allograf (vävnad från annan individ av samma art) (Hamede et al., 2013). Processen liknar den vid metastasering, men med spridning till andra individer.

Det första fallet av DFTD sågs i nordöstra delarna av Tasmanien men sjukdomen är nu utbredd över 75% av öns yta och enbart ett mindre område i nordvästra Tasmanien är fortfarande sjukdomsfri. Över hela ön har det skett en populationsnedgång på 60 % och i områden där sjukdomen har funnits länge har populationen minskat med över 90 % (DPIPWE, 2014). Sjukdomen sprids snabbt och det finns i dagsläget ingen effektiv behandling utan mortaliteten är 100 % (Siddle et al., 2013b). Detta har resulterat i att arten tasmanska djävul nu är starkt hotad (Hamede et al., 2013) och listas i International Union for Conservation of Nature's Red, UICN's förteckning över utrotningshotade djur. Enligt vissa forskare kommer arten inte att vara kvar i vilt tillstånd inom 5 år och kan vara helt utdöd inom 20år (Welsh, 2011).

I detta arbete undersöks DFTD's patologi och vilka belägg det finns för att det är en smittsam cancer. Hur ser situationen ut för tasmanska djävular idag och finns det framsteg mot att finna ett botemedel?

MATERIAL OCH METODER

Till denna litteraturstudie användes artiklar från olika onlinedatabaser. Främst användes PubMed men även Web of Science och ScienceDirect. För bättre insikt i ämnet lästes populärvetenskapliga publikationer kring tasmansk djävul och sjukdomen innan litteratursökning för vetenskapliga artiklar påbörjades. De sökord som användes var "tasmanian devil facial tumor", "tasmanian devil", "contagious cancer" och "canine transmissible venereal tumor". Artiklarna från dessa databaser kompletterades sedan med

ytterligare artiklar från deras referenslistor samt artiklar som databaserna rekommenderade utifrån sökhistoriken. Information om bland annat aktuella projekt kommer från projektet Save The Tasmanian Devil Program som drivs av Tasmaniens regeringen och University of Tasmania. Fotograferna som har tagit de bilder som används i arbetet har fotografer kontaktats via mail för att deras godkännande att återge bilderna.

LITTERATURÖVERSIKT

Patologi

Primärtumörer ses främst inne i munhålan och sprids sedan till huden i ansiktet och halsen (Hamede et al., 2013). Tumörerna i mun och halsregionen växer tills dess att djuret får svårt att äta och dör i svält eller andnöd på grund av luftvägskompression (Pearse and Swift, 2006; Welsh, 2011). Utseendemässigt är de vanligtvis stora, multinodulära med ulcererande och exuderande yta, se Figur 1,2. Snittytan i lesionerna är ljus och fast (Loh et al., 2006).



Figur 1, Tasmansk djävul med tumör i munhålan Foto: Save the Tasmanian Devil Program

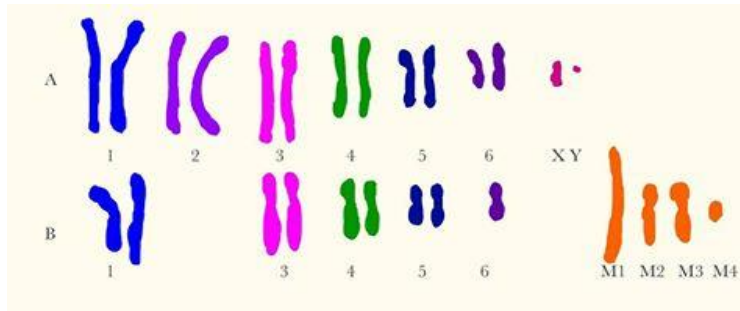


Figur 2, Tasmansk djävul med tumör i ögat och mun. Foto: Save the Tasmanian Devil Program

Histologiska snitt ifrån olika djur som har drabbats av DFTD är mycket lika varandra. Tumören antas utgå från dermis eller submukös bindväv i munhålan. De består främst av kompakt proliferation av pleomorfa, odifferentierade runda celler med stor kärna. De har en eosinofil cytoplasma, oftast en diffus cellavgränsning och med tendens att bilda aggregat. Tumörerna bildar en multinodular fast massa med hög celltäthet och god vaskulisering. De är välavgränsade, ofta med en tunn psedokapsel kring noduli och eventuell infiltration är minimal. Normal bindväv kan bli hoptryckt av tumören. I tumörerna ses ofta nekrotisk vävnad men i de flesta fall syns inga inflammatoriska celler (Loh et al., 2006).

Tumörerna klassificeras som maligna odifferentierade mjukvävsneoplasier (Loh et al., 2006). Vid immunohistokemi testas cellerna positivt för vimetin, S-100, melan A, neuron specific enolase, chomogranin A och synaptophysin. Resultaten från immunohistokemi, morfologi och ultrastruktur liknar en malign neuroendokrin tumör (Pycroft et al., 2007). År 2010 genomfördes ytterligare analyser genom mikrosatellit genotypning, analys av mitokondriellt DNA samt sekvensering av RNA-molekyler och mikroRNA. Dessa studier visar på att tumören har sitt ursprung i en Schwannsk cell (Murchison et al., 2010).

Karyotypundersökning



Figur 3, Illustration av kromosomer.

A: Normal karyotyp hos tasmansk djävul

B: Karyotyp hos DFTD-celler

Modifierad från Pears and Swift, 2006

en deletion i kromosompar 1. Utöver kromosomer som återfinns i den tasmanska djävulens karyotyp har tumörcellerna fyra oidentifierade markörkromosomer som benämns M1, M2, M3 och M4, se Figur 3. De strukturella kromosomavvikelserna är identiska hos tumörceller från olika djur och inga intermediära ändringar av kromosomer har funnits. Detta stödjer teorin att tumörerna smittar till nästa djur som en allograf när djuren biter varandra. Grundat på skillnaden kromosomer (Pearse and Swift, 2006), konsekvensen i predilektionsställe, likhet i cellulär uppbyggnad och mikroskopisk bild, så antas alla tumörer härstamma från samma cellinje (Loh et al., 2006; Pearse and Swift, 2006).

En normal cell hos tasmansk djävul har 14 kromosomer inklusive könskromosomerna medan tumörcellerna i DFTD endast har 13 kromosomer. Kromosomerna i DFTD-cellerna är dessutom kraftigt abnormala jämfört med kromosomer ifrån en vanlig cell hos en tasmansk djävul. I DFTD-cellerna saknas könskromosomerna, kromosompar 2 och en kromosom från kromosompar 6 medan har skett

Metastaser

I en studie på 91 djur uppvisade 65 % av dem metastaser. Metastaser i regionala lymfknutor fanns hos 57% av djuren och 41% hade i metastaser utanför huvudregionen. Utav de 41% som hade metastaser i andra delar än huvudregionen så återfanns dem i lungor, mjälte, hjärta, äggstockar, revben, njurar, juver, binjure och hypofys (Loh et al., 2006).

Smittvägar

Studier har gjorts som undersöker hur många bitskador djuren har och om de senare drabbas av DFTD. Djur med ett stort antal bitt eller många bitt på andra delar av kroppen huvudet har mindre risk att utveckla DFTD de kommande 6-9 månaderna än djur med få antal bitt. Djur med färre än fem bitt hade dubbla risken att utveckla DFTD än djur som hade mellan fem till nio bitt. Räknas bara bitt i ansiktet är det inte någon signifikant skillnad mellan djur med få eller många bitt. Inga bevis finns för att kön eller ålder påverkar risken för att utveckla DFTD. Antingen smittar DFTD från den som biter till den som blir biten eller från den bitna till den som biter. Utifrån att djur med få bitskador i högre grad drabbas av DFTD antas det smitta från den bitna till den som biter. Denna teori stöds även av att primärtumörerna främst hittas inne i munhålan (Hamede et al., 2013).

Dominanta och aggressiva djur biter i större utsträckning andra djur och har färre bitskador än subdominanta. Det leder till att dominanta djur smittas i större utsträckning än subdominanta. När djuren sedan utvecklar DFTD kommer de i takt med att tumörerna växer bli allt mer

subdominanta vilket ökar risken att de blir bitna av andra tasmanska djävular och sjukdomen sprids vidare (Hamede et al., 2013).

Populationsändringar

Sedan DFTD drabbade tasmansk djävul har en ändring i populationens åldersfördelning skett. Innan sjukdomen bröt ut var andelen djur över tre år betydligt högre än vad den är idag. Idag består populationen främst av yngre djur. Andelen hanar och andelen honor i populationen har inte ändrats sedan sjukdomsutbrottet (Jones et al., 2008).

Även de tasmanska djävularnas reproduktionsmönster har ändrats sedan sjukdomens utbrott. Tidigare fick de flesta honor flera kullar under sin livstid, men efter utbrottet av DFTD får de flesta honor endast en kull. Det har även skett en kraftig ökning i antalet honor som får sin första kull vid ett års ålder istället för vid två års ålder vilket tidigare har varit den vanliga ålder för första kullen. En anledning till att de kan få första kullen vid lägre ålder kan vara att konkurrensen om föda har minskat. Det leder till att de växer snabbare och blir könsmogna tidigare (Jones et al., 2008).

Immunförsvar mot DFTD

Generellt är immunförsvaret väldigt effektivt till att känna igen ickeendogena vävnader och starta en kraftig immunrespons mot dem. Organtransplantat hos människor lyckas endast efter noggrann matchning av MHC-molekyler från donatorn med mottagarens MHC-molekyler, samt samtidig immunsupprimerande behandling, annars stöts vävnaden bort. Enda exemplet där vävnader kan transplanteras mellan individer utan immunsupprimerande behandling, är när vävnader transplanteras mellan enägstvillingar (Kreiss et al., 2009a). Tasmanska djävular utvecklar dock inte en immunrespons emot DFTD (Siddle and Kaufman, 2013a).

Innan utbrottet av DFTD var kunskapen kring de tasmanska djävularnas immunförsvar väldigt liten. Därför gjordes under 2007 ett flertal studier för att undersöka om tasmanska djävular har ett fungerande immunförsvar och om de upprättar en korrekt immunrespons mot andra agens. Post mortem-undersökningar av friska djur visade att de hade både primära och sekundära lymfoida organ. Tymusvävnad hittades vid hjärtat hos unga djur. De hade mjälte och ett flertal lymfknotor, vilket ger korrekta anatomiska förutsättningar för att ha ett fungerande immunförsvar. (Kreiss et al., 2009a).

När de tasmanska djävularnas cellulära immunförsvar studerades fann forskarna att de hade korrekta nivåer av vita blodceller, inklusive neutrofiler, lymfocyter, monocyter, basofila granulocyter och eosinofila granulocyter i cirkulerande blod. In vitro-tester visar att både B-cellslymfocyter och T-cellslymfocyter prolifererar vid stimulans. Forskarna kunde även bekräfta att tasmanska djävulars neutrofila granulocyterna binder till och fagocyterar bakterier på rätt sätt (Kreiss et al., 2009a).

För att undersöka den humoral immunresponsen hos tasmansk djävul injicerades röda blodceller från häst subkutant och intraperitonalt på fyra djur. Inom en vecka efter den subkutana injektionen uppvisade djuren en snabb titerstigning av IgM-liknande antikroppar.

Antikropparna höll jämn nivå under lång tid och ökade kraftigt vid injektion 32 veckor senare, vilket tyder på humoralt minne. Även injektion intraperitonealt visade snabb titerstigning av antikroppar men sämre titerstigning vid upprepad injektion. Med reservation för få djur i denna studie, visas att tasmansk djävul kan skapa ett immunförsvar som kräver samarbete mellan antigenpresenterande celler, T-lymfocyter och B-lymfocyter, samt att det uppvisar humoralt minne (Kreiss et al., 2009b).

Eftersom tasmansk djävul syntes ha ett i övrigt korrekt fungerande immunförsvar så troddes bristen på genetisk variation i MHC klass I hos tasmansk djävul leda till att DFTD-cellerna misstogs som endogena celler. Men inget samband mellan få antal alleler för MHC-gener och ökad risk för att utveckla DFTD har påvisats (Lane et al., 2012). Studier ifrån 2013 visar istället att sjukdomen undgår värdens immunförsvar genom att tumörcellerna inte uttrycker MHC klass I på sin cellyta. Detta leder till att CD8+ T-celler inte identifierar cellerna som ickeendogena. Varför naturliga mördarceller, NK-celler inte reagerar på bristen av MHC-uttryck är dock fortfarande oklart. Bristen på MHC-molekyler från cellytan beror på en nedreglering av gener och inte någon strukturell mutation. Vid in vitro-försök kunde uttrycket av MHC-molekyler ökas efter stimulering av interferon γ (INF γ). (Siddle and Kaufman, 2013a).

DISKUSSION

Under början av 2000-talet undersöktes om det var ett infektiöst agens som låg bakom att tasmanska djävular utvecklade DFTD, likt hur humant papillomvirus är orsak till utvecklande av livmoderhalscancer. Sedan 2006 har forskningsresultaten pekat på att sjukdomen sprids genom klonal transmission av tumörceller. Exempel på dessa resultat är att predeliktionsplatsen för tumörerna är väldigt konsekvent, DFTD-celler från olika djur liknar varandra i cellulär uppbyggnad och mikroskopisk bild (Loh et al., 2006) samt att de har annan karyotyp än värdcellerna (Pearse and Swift, 2006). Under 2011 sekvenserades hela genomet för tasmansk djävuls och genomet i DFTD-celler. Det ger viktig information om DFTD-cellernas ursprung och utveckling. Samtidigt underlättar de bevarandet av arten, då man kan välja ut individer med varierande genom till projekt som ska bibehålla arten (Murchison et al., 2012).

För att en tumör ska kunna bli smittsam krävs en fysisk överföring av celler mellan individer, cellen måste klara av att växa i den nya miljön och den måste förbigå värdens immunförsvar (Siddle and Kaufman, 2013a). Eftersom forskningsresultaten tyder på att tasmansk djävul har ett fungerande immunförsvar så antas den bristande immunresponsen bero på att DFTD-cellerna inte igenkänns som ickeendogena (Brown et al., 2011). Det beror på att DFTD-cellerna ändrar sitt genuttryck så att MHC-molekyler inte uttrycks på cellytan. Efter stimulering med IFN- γ så ökar cellernas uttryck av MHC-molekyler vilket är ett positivt resultat i strävan att hitta ett botemedel mot sjukdomen. Forskare tror att det kan göra ett effektivt helcells-vaccin genom att injicera tasmanska djävular med DFTD-celler som varit behandlade med IFN- γ (Siddle and Kaufman, 2013a). Sekvenseringen av DFTDs genom avslöjade dock att det har utvecklats olika subgrupper vilket kan försvåra framtagande av ett vaccin (Murchison et al., 2012). Under 2012 påbörjades ett försök att ta fram ett vaccin

genom att sammanföra DFTD-celler med Veroceller (en njur-cellinje från apa). Vaccinet genomgår nu kliniska tester (STDP, 2013).

Utöver DFTD finns en till form av smittsam cancer, canine transmissible venereal tumor (CTVT) som drabbar hund, varg och prärievarg. Sjukdomarna liknar varandra på många vis men det finns några större skillnader. DFTD är dödligt inom några månader medan CTVT i de flesta fall så småningom stöts bort utav hundens immunförsvar (Welsh, 2011). DFTD sågs första gången 1996 medan CTVT beskrevs första gången redan för 130 år sedan. Analyser av CTVT-cellerna tyder dock på att den ursprungliga cellen är från över 6000år sedan (Rebbeck et al., 2009).

CTVT-celler uppvisar en stor polymorfism i sitt mitokondriska DNA, vilket inte tros bero på mutationer utan av att tumörcellerna kan ta upp mitokondrier ifrån värden via horisontal överföring mellan celler. Mitokondrier i tumörceller ansamlar ofta mutationer på grund av de har högre metabolism och mutationshastighet än vanliga celler. Genom att ta upp ifrån hundens celler får tumören välfungerande mitokondrier, anpassade efter värden (Rebbeck et al., 2011). Hos DFTD finns inga bevis på horisontal överföring av än mitokondrier (Murchison et al., 2012). Eftersom DFTD betydligt yngre cellinje än CTVT, så tror jag att mitokondriell överföring kan komma att ske även hos DFTD när cellinjen blir äldre.

En av de stora likheterna mellan DFTD och CTVT är att tumörcellerna har en strikt olik karyotyp än värdcellerna (Murgia et al., 2006; Pearse and Swift, 2006). I en studie från 2006 undersöktes tumörceller från hundar infekterade med CTVT. Studien bestod av 40 hundar ifrån fem olika kontinenter. Resultaten av studien visade att tumörceller hos alla hundarna var från samma cellinje (Murgia et al., 2006). Likt DFTD så har även CTVT ett annat antal kromosomer än sitt värdjur (Murgia et al., 2006; Pearse and Swift, 2006).

Samspelet mellan CTVT och hundars immunförsvar är väl studerat medan lite kunskap finns kring hur DFTD inverkar på tasmanska djävulars i munförsvar. Detta grundas dels i att DFTD är en nyare sjukdom och dels i att det är ett mindre studerat djur, samt att det är svårare att studera vilda djur än tama hundar. De teorier kring att DFTD undviker immunförsvaret genom nedregulering av MHC-molekyler ifrån cellytan liknar CTVTs strategi för att undkomma immunrespons vilket ökar chanserna för att kunna använda sig utav kunskap kring CTVT för att hitta ett botemedel mot DFTD (Siddle and Kaufman, 2013b). Eventuellt kan DFTD utvecklas till en mindre aggressiv sjukdom likt CTVT, för att säkra sin egen överlevnad (Siddle et al., 2013a).

Anledningen till att CTVT är en mindre aggressiv sjukdom än DFTD är för att tumörerna har olika tillväxtfaser, fas P (proliferation), fas S (stasis) och fas R (regression). Under fas P prolifererar cellerna och tumören växer. Under fas S avstannar tillväxten för att tumören sedan tillbakabildas i fas R. Under fas P uttrycker CTVT-cellerna väldigt lite MHC-molekyler på sin cellyta och undkommer då immunförsvaret. När tumören övergår till fas R ökar uttrycket av MHC-molekyler och immunrespons startar (Igarashi et al., 2002).

Innan utbrottet av DFTD uppgavs det finnas 130 000-150 000 djur, men det tros vara en överestimering av antalet (McCallum et al., 2007). Organisationen Save The Tasmanian Devil

utför årligen nattliga sökningar efter tasmansk djävul med hjälp av strålkastare. De uppger att de under 2012-2013 såg 80% färre tasmanska djävular jämfört med innan utbrottet. (STDP, 2013) Det innebär att den totala populationen av tasmansk djävul numera är runt 20 000 djur. Det finns ingen exakt siffra på hur stor populationsnedgången av är i nuläget. Jag tror att det beror på svårigheterna att se djuren i det vilda då de är så pass skygga och som tidigare nämnt att sökningar måste göras nattetid.

Jag har fått intrycket att den australienska och tasmanska staten gör ett bra arbete för att rädda de tasmanska djävularna. Under 2012-2013 investerades nästan 30 miljoner kronor till organisationen Save the Tasmanian Devil. Det finns nu tre faciliteter på Tasmanien som håller DFTD-fria djur i fångenskap. Dessa djur är en genetisk säkerhet ifall den vilda populationen fortsätter att minska. Djur ifrån dessa anläggningar har nu återinplanterats i naturen på två ställen, taroona wildlife center och Maria island. De djur som ska utplaceras väljs ut för att ge en god genetisk spridning men utöver det så sker även noggranna hälsoundersökningar för minimera risken för andra patogener samt undersökning av deras beteende. Djuren ska klara en återinpassning till vildliv och det är viktigt att de fortfarande håller avstånd till människor (STDP, 2013).

Eftersom forskningsresultaten i nuläget tyder på att cancer kan bli smittsam genom att tumörceller minskar sitt uttryck av MHC-molekyler och till trots ett väl fungerande immunförsvar hos värden så anser jag att det är troligt att fler sorter av cancer med förmågan att spridas mellan individer kan uppstå. Tasmanska djävular har liten genetisk variation men då detta inte längre anses vara anledningen till deras mottaglighet av tumörcellerna (Siddle and Kaufman, 2013a) samt att CTVT ses hos många olika sorters hundar och vargar (Murgia et al., 2006), så anser jag att det inte är otänkbart att även människan skulle kunna drabbas av en smittsam cancer.

REFERENSER

Brown, G.K., Kreiss, A., Lyons, A.B., Woods, G.M., 2011. Natural Killer Cell Mediated Cytotoxic Responses in the Tasmanian Devil. *PloS one* 6.

Cheng, Y., Stuart, A., Morris, K., Taylor, R., Siddle, H., Deakin, J., Jones, M., Amemiya, C.T., Belov, K., 2012. Antigen-presenting genes and genomic copy number variations in the Tasmanian devil MHC. *Bmc Genomics* 13.

DPIPWE, Department of Primary Industries, Parks, Water and Environment, Tasmania (2014-02-26) *Tasmanian Devil*
<http://dPIPWE.tas.gov.au/wildlife-management/animals-of-tasmania/mammals/carnivorous-marsupials-and-bandicoots/tasmanian-devil> [2014-03-31]

Hamede, R.K., McCallum, H., Jones, M., 2013. Biting injuries and transmission of Tasmanian devil facial tumour disease. *J Anim Ecol* 82, 182-190.

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.

Igarashi, T., Takahashi, H., Tobe, T., Suzuki, H., Mizoguchi, K., Nakatsu, H.O., Ito, H., 2002. Effect of tumor-infiltrating lymphocyte subsets on prognosis and susceptibility to interferon therapy in patients with renal cell carcinoma. *Urologia internationalis* 69, 51-56.

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. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105, 10023-10027.

Kreiss, A., Wells, B., Woods, G.M., 2009a. The humoral immune response of the Tasmanian devil (*Sarcophilus harrisii*) against horse red blood cells. *Veterinary immunology and immunopathology* 130, 135-137.

Kreiss, A., Wells, B., Woods, G.M., 2009b. The humoral immune response of the Tasmanian devil (*Sarcophilus harrisii*) against horse red blood cells. *Vet Immunol Immunop* 130, 135-137.

Lane, A., Cheng, Y., Wright, B., Hamede, R., Levan, L., Jones, M., Ujvari, B., Belov, K., 2012. New insights into the role of MHC diversity in devil facial tumour disease. *PloS one* 7, e36955.

Loh, R., Bergfeld, J., Hayes, D., O'Hara, A., Pyecroft, S., Raidal, S., Sharpe, R., 2006. The pathology of devil facial tumor disease (DFTD) in Tasmanian Devils (*Sarcophilus harrisii*). *Veterinary pathology* 43, 890-895.

McCallum, H., Tompkins, D.M., Jones, M., Lachish, S., Marvanek, S., Lazenby, B., Hocking, G., Wiersma, J., Hawkins, C.E., 2007. Distribution and impacts of Tasmanian devil facial tumor disease. *Ecohealth* 4, 318-325.

Murchison, E.P., 2008. Clonally transmissible cancers in dogs and Tasmanian devils. *Oncogene* 27 Suppl 2, S19-30.

Murchison, E.P., Schulz-Trieglaff, O.B., Ning, Z., Alexandrov, L.B., Bauer, M.J., Fu, B., Hims, M., Ding, Z., Ivakhno, S., Stewart, C., Ng, B.L., Wong, W., Aken, B., White, S., Alsop, A., Becq, J., Bignell, G.R., Cheetham, R.K., Cheng, W., Connor, T.R., Cox, A.J., Feng, Z.P., Gu, Y., Grocock, R.J., Harris, S.R., Khrebtukova, I., Kingsbury, Z., Kowarsky, M., Kreiss, A., Luo, S., Marshall, J., McBride, D.J., Murray, L., Pearse, A.M., Raine, K., Rasolonjatovo, I., Shaw, R., Tedder, P., Tregidgo, C., Vilella, A.J., Wedge, D.C., Woods, G.M., Gormley, N., Humphray, S., Schroth, G., Smith, G., Hall, K., Searle, S.M., Carter, N.P., Papenfuss, A.T., Futreal, P.A., Campbell, P.J., Yang, F., Bentley, D.R., Evers, D.J., Stratton, M.R., 2012. Genome sequencing and analysis of the Tasmanian devil and its transmissible cancer. *Cell* 148, 780-791.

Murchison, E.P., Tovar, C., Hsu, A., Bender, H.S., Kheradpour, P., Rebbeck, C.A., Obendorf, D., Conlan, C., Bahlo, M., Blizzard, C.A., Pyecroft, S., Kreiss, A., Kellis, M., Stark, A., Harkins, T.T., Marshall Graves, J.A., Woods, G.M., Hannon, G.J., Papenfuss, A.T., 2010. The Tasmanian devil transcriptome reveals Schwann cell origins of a clonally transmissible cancer. *Science* 327, 84-87.

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., 2006. Transmission of devil facial-tumour disease - An uncanny similarity in the karyotype of these malignant tumours means that they could be infective. *Nature* 439, 549-549.

Pyecroft, S.B., Pearse, A.-M., Loh, R., Swift, K., Belov, K., Fox, N., Noonan, E., Hayes, D., Hyatt, A., Wang, L., Boyle, D., Church, J., Middleton, D., Moore, R., 2007. Towards a Case Definition for Devil Facial Tumour Disease: What Is It? *EcoHealth* 4, 346-351.

Rebbeck, C.A., Leroi, A.M., Burt, A., 2011. Mitochondrial Capture by a Transmissible Cancer. *Science* 331, 303-303.

Rebbeck, C.A., Thomas, R., Breen, M., Leroi, A.M., Burt, A., 2009. Origins and evolution of a transmissible cancer. *Evolution; international journal of organic evolution* 63, 2340-2349.

Siddle, H.V., Kaufman, J., 2013a. How the devil facial tumor disease escapes host immune responses. *Oncoimmunology* 2.

Siddle, H.V., Kaufman, J., 2013b. A tale of two tumours: comparison of the immune escape strategies of contagious cancers. *Molecular immunology* 55, 190-193.

Siddle, H.V., Kreiss, A., Tovar, C., Yuen, C.K., Cheng, Y.Y., Belov, K., Swift, K., Pearse, A.M., Hamede, R., Jones, M.E., Skjodt, K., Woods, G.M., Kaufman, J., 2013b. Reversible epigenetic down-regulation of MHC molecules by devil facial tumour disease illustrates immune escape by a contagious cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 110, 5103-5108.

STDP, Save the Tasmanian Devil Program (2013). *Annual Program Report 2012/2013* (ISSN 1839-1915)

Welsh, J.S., 2011. Contagious Cancer. *Oncologist* 16, 1-4.