

MONIKA BARANOWSKA, MAREK FOL

*Katedra Immunologii i Biologii Infekcyjnej
Instytut Mikrobiologii, Biotechnologii i Immunologii
Uniwersytet Łódzki
Banacha 12/16, 90-237 Łódź
E-mail: marekfol@poczta.onet.pl*

HORYZONTALNA TRANSMISJA KOMÓREK NOWOTWOROWYCH

WSTĘP

Nowotwór jest to patologiczna tkanka powstająca z pierwotnie prawidłowych tkanek organizmu (Bieńko i współaut. 2007). Charakteryzuje się niekontrolowanymi podziałami komórkowymi, co powoduje jej szybki rozrost. Nowotwory ze względu na charakter możemy podzielić na: łagodne, złośliwe i guzy o tzw. granicznej złośliwości (Kościańska 2007). Nowotwory złośliwe mają zdolność przerzutowania, czyli tworzenia ognisk nowotworowych (przerzutów) w różnych miejscach organizmu, nierzadko bardzo oddalonych od pierwotnego guza nowotworowego. Agresywność poszczególnych typów nowotworów złośliwych jest zróżnicowana. Niektóre z nich odznaczają się większą inwazyjnością lokalną, inne dają częściej przerzuty odległe. Inwazja lokalna wiąże się z naciekaniem okolicznej, zdrowej tkanki przez komórki rakowe, przy czym naciekanie to może obejmować także zlokalizowane w tych tkankach naczynia chłonne i krwionośne. Komórki rakowe, dostawszy się do światła naczyń, mogą rozsiewać się po całym organizmie drogą krwi (rozsiew hematogeny) i limfy (rozsiew limfogenny) (Twardowska i współaut. 2004, Fajkis 2014). Nowotwór jest „chorobą genetyczną komórki”, wywołaną uszkodzeniem DNA. W komórce dochodzi wówczas do zaburzenia procesów związanych m.in. z proliferacją lub apoptozą i naprawą zmian mutacyjnych (Limon 2006). Do uszkodzenia DNA dochodzi w trakcie życia osobniczego, szczególnie u osób z predyspozycjami dziedzicznymi lub narażonych na rakotwórcze czynniki egzo- lub endogenne

(Limon 2006). Do karcynogenów, czyli czynników rakotwórczych wywołujących mutacje, należą przede wszystkim liczne substancje chemiczne, bezpośrednio oddziałujące na DNA. Część substancji może uzyskiwać taką zdolność po aktywacji metabolicznej w organizmie i nazywane są prokancerogenami (Limon 2006). Należą do nich ksenobiotyki, czyli substancje, które nie są naturalnymi metabolitami, ale podlegają w organizmie biotransformacji. Przejściowe metabolity indukują mutacje somatyczne, jak czyni to np. benzo[a]piren, który według Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (IARC), jest jedną z najsilniejszych substancji prokancerogennych, występujących w tytoniu i dymie tytoniowym (IARC 2004). Poza substancjami chemicznymi, działaniem karcynogennym odznaczają się czynniki fizyczne, takie jak: promieniowanie słoneczne, promieniowanie UV czy promieniowanie jonizujące o wysokiej energii (Limon 2006). Co więcej, również niektóre czynniki biologiczne, np. wirusy, bakterie i pasożyty indukują proces nowotworzenia. Wykazano, że wirus ludzkiego brodawczaka odpowiedzialny jest za powstawanie raka szyjki macicy, a infekcja *Helicobacter pylori* zwiększa ryzyko zachorowań na raka żołądka (Bouvard i współaut. 2009, Oh i Weiderpass 2014, Fol i Jachowicz 2016). Czy możliwe jest jednak przeniesienie się nowotworu z jednego organizmu na drugi? Kwestia ta wzbudza wiele kontrowersji. U ludzi dochodzi do sytuacji, gdy nowotwór przenoszony jest z matki na płód lub w trakcie transplantacji, od dawcy do biorcy przeszczepu, ale mają one charakter incydentalny (Woods i współaut. 2015). Ist-

Słowa kluczowe: nowotwory, nowotwór białaczkopodobny u *Mya arenaria*, rak pyska diabła tasmańskiego, zakaźny psi guz weneryczny

nieją również pojedyncze doniesienia o wyjątkowych przypadkach transmisji i rozwoju nowotworu, w wyniku np. zakłucia igłą (u laborantki przy pracy z komórkami raka jelita grubego), allogenicznego przeszczepu komórek nowotworowych u osoby z upośledzonym układem odpornościowym (w trakcie eksperymentu medycznego) i z prawidłowo funkcjonującym układem odpornościowym (u ochotniczki, której przeszczepiono fragment tkanki objętej czerniakiem, pochodzący od jej córki), czy też w wyniku kontaktu z nowotworem przez uszkodzoną skórę (u chirurga operującego onkologicznego pacjenta, w wyniku zranienia na wewnętrznej części dłoni) (WELSH 2011). Zgodnie jednak ze współczesnymi poglądami na temat immunologii nowotworów, sięgającymi do klasycznych obserwacji poczynionych przez Jense-na, Loeba, Tyzzera i Little'a na początku XX w. (KLEIN 1986), szansa, iż nowotwór, jako allogeniczny przeszczep, przeżyje u osoby ze sprawnie działającym układem odpornościowym, jest niezmiernie mała. Odpowiada za to odpowiedź odpornościowa typu komórkowego, której efektem jest odrzucenie (zniszczenie) takiego przeszczepu. Stąd też, zarówno osoby opiekujące się chorymi na nowotwory (członkowie rodzin i personel medyczny), jak i pozostające w kontaktach towarzyskich, nie powinny przesadnie obawiać się „zakażenia” nowotworem (WELSH 2011). Nieco inaczej sytuacja zdaje się przedstawiać u niektórych zwierząt, opisano bowiem przypadki nowotworów podlegających horyzontalnej transmisji, odpowiadającej chorobom zakaźnym. Już w 1945 r., na łamach czasopisma *Nature*, ukazał się artykuł donoszący o spontanicznie przekazywalnym („zaraźliwym”) nowotworze, występującym u syryjskich chomików (*Mesocricetus auratus*) (ASHBEL 1945). W pierwszej połowie lat 60. XX w. wykazano, że występujący u tych gryzoni mięsak siateczkowy (ang. reticulum cell sarcoma), objawami przypominający białaczkę, w późnej fazie rozwoju choroby manifestujący się dużą liczbą komórek rakowych we krwi, może być przekazywany z osobników chorych na zdrowe, co dowiedziono eksperymentalnie. Ponadto okazało się, że w przenoszeniu komórek nowotworowych mogą pośredniczyć komary z gatunku *Aedes aegypti* (BRINDLEY i BANFIELD 1961, BANFIELD i współaut. 1965, BENELLI i współaut. 2016). Badania kariotypu komórek rakowych wykazały, iż miał on wysoce konserwatywny charakter i zdecydowanie różnił się od kariotypu komórek niezmiennych rakowo, co wzmacniało tezę, iż w opisywanym przypadku, rozwój nowotworu był wynikiem przeniesienia komórki nowotworowej z jednego osobnika na drugi (COOPER i współaut.

1964). Ostatnie lata przynoszą coraz więcej doniesień na temat udokumentowanych i zdiagnozowanych u zwierząt przypadkach zakaźności raka: rak pyska diabła tasmańskiego, białaczka u małgwi piaskołazu i zakaźny psi guz weneryczny (PYE i współaut. 2016). Nowotwory te powstały z jednej, „nabytej” komórki somatycznej, w której zaszła mutacja inicjująca proces nowotworowy. W kolejnych rozdziałach zostały szczegółowo opisane przypadki tego niecodziennego zjawiska.

RAK PYSKA DIABŁA TASMAŃSKIEGO

Diabły tasmańskie (*Sarcophilus harrisi*) są największymi na świecie mięsożernymi torbaczkami. Jako gatunek endemiczny występują tylko na obszarze australijskiej wyspy Tasmanii. Zwierzęta te prowadzą samotny tryb życia, wykazują nocną aktywność, żywią się padliną, a czasami polują na małe ptaki i ssaki (WELSH 2011, PEARSE i współaut. 2012, GRUEBER i współaut. 2015, WOODS i współaut. 2015, PYE i współaut. 2016). Od czasu wyginięcia tygrysów tasmańskich (*Thylacinus cynocephalus*), stały się głównymi mięsożercami na wyspie i odgrywają istotną rolę w ekosystemie Tasmanii (GRUEBER i współaut. 2015, WOODS i współaut. 2015). Z powodu zdziesiątkowania populacji tych torbaczy przez szeregą się nowotwór, nazwany rakiem pyska diabła tasmańskiego (ang. devil facial tumor disease, DFTD), w 2008 r. zwierzęta te zostały uznane przez Międzynarodową Unię Ochrony Przyrody (IUCN) za gatunek zagrożony wyginięciem (WELSH 2011, GRUEBER i współaut. 2015, WOODS i współaut. 2015, PYE i współaut. 2016). Po raz pierwszy, DFTD został zaobserwowany w 1996 r., przez fotografa, który natknął się w północno-wschodniej części Tasmanii na diabła tasmańskiego z wielkim, owrzodzonym guzem na pysku (GRUEBER i współaut. 2015). Do 2014 r. w zasięgu choroby znalazła się prawie cała wyspa (Ryc. 1).

Jeszcze do niedawna panowało przekonanie, że nowotwór jest efektem rozprzestrzeniania się klonu komórek rakowych, wywodzącego się z pojedynczej, zmutowanej i zmienionej nowotworowo komórki Schwanna, której źródłem był osobnik płci żeńskiej, i to ten klon do dziś szerzy się wśród zwierząt, wywołując zakaźny nowotwór (WOODS i współaut. 2015). Jednakże w 2016 r., PYE i współaut. odkryli drugi klon komórek rakowych, różny pod względem cytogenetycznym od dotychczas znanego, i wykazujący obecność chromosomu Y. Doprowadza on u diabłów do zmian nowotworowych pyska, w zasadzie nierozróżnialnych od wywo-



Ryc. 1. Przybliżony zasięg występowania raka pyska diabła tasmańskiego w Tasmanii na przestrzeni lat 1996-2014 (wg WOODS i współaut. 2015).

ływanych przez wcześniej znany klon, ale odmiennych pod względem histologicznym. Jego obecność potwierdzono u pięciu osobników diabłów tasmańskich. Dla pierwotnie zidentyfikowanego klonu zaproponowano zatem nazwę DFT1, a dla nowoopisanego DFT2. Choroba rozprzestrzenia się między zwierzętami podczas walk, będących u nich stosunkowo częstym zjawiskiem, towarzyszącym godom czy zdobywaniu pożywienia (WELSH 2011, GRUEBER i współaut. 2015, Woods i współaut. 2015, PYE i współaut. 2016). Guzy występują w okolicach pyska, szyi i wewnątrz jamy ustnej (PYE i współaut. 2016), często powodując niedrożność dróg oddechowych i niezdolność do jedzenia (WELSH 2011, GRUEBER i współaut. 2015). Zarażone diabły umierają zazwyczaj w ciągu 6 miesięcy od pojawienia się pierwszych zmian nowotworowych (WELSH 2011, PEARSE i współaut. 2012), wskutek np. głodu lub wtórnej infekcji (SIDDLE i KAUFMAN 2013a). Często zdarzają się przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych, płuc i śledziona (WOODS i współaut. 2015). Diabły tasmańskie przeszły przynajmniej trzy kryzysy populacyjne, co negatywnie mogło wpłynąć na ich różnorodność genetyczną, a to z kolei, jak się przypuszcza, może stanowić czynnik ułatwiający rozprzestrzenianie się wśród nich nowotworu (GRUEBER i współaut. 2015). Szerzy się on jako allopłaszczyzna, który nie pobudza systemu odpornościowego – omija barierę głównego kompleksu zgodności tkankowej (MHC) (Pearse i współaut. 2012), bowiem komórki DFTD nie wykazują ekspresji cząsteczek MHC kl. I na swojej powierzchni (WOODS i współaut. 2015). Szybkie rozprzestrzenianie się nowotworu i trudności w opracowaniu szczepionki mogą doprowadzić do wyginięcia diabłów tasmańskich w ich naturalnym

środowisku w przeciągu 25-35 lat (Murchison 2009).

ANALIZA HISTOLOGICZNA I CYTOGENETYCZNA NOWOTWORU DFTD

Badania histologiczne tkanki guza DFT1 wykazały, że zbudowany jest on z okrągłych lub wrzecionowatych, pleomorficznych komórek, o wysokim stosunku jądra komórkowego do cytoplazmy. Komórki te układają się w wyraźne wiązki, sznury lub pakiety. Bardzo często granice komórkowe są niewyraźne. W przypadku DFT2, obraz histologiczny odznacza się obecnością „arkuszy” pleomorficznych komórek (od form amorficznych po gwiaździste i wrzecionowate), tworzących jednolity, zwarty układ/wzór. Komórki wykazują wysoki indeks mitotyczny, a zmieniona tkanka jest dobrze unaczyniona. (MURCHISON 2009, WOODS i współaut. 2015, PYE i współaut. 2016).

Teza, iż DFTD jest efektem rozprzestrzeniania się klonu komórek, po raz pierwszy została wysunięta na podstawie badań cytogenetycznych przeprowadzonych przez PEARSE i SWIFTA (2006). Okazało się, że wszystkie komórki rakowe, bez względu na to, z jakiego obszaru Tasmanii pochodził dany osobnik, były takie same pod względem genetycznym i różniły się od komórek gospodarza. Co więcej, u jednego z osobników stwierdzono w zdrowych komórkach wrodzoną inwersję chromosomalną, nieobecną w komórkach guza (MURCHISON 2009, WOODS i współaut. 2015), co oznacza, że komórki nowotworowe nie powstały z komórek danego organizmu.

W kariotypie zdrowego osobnika znajduje się 14 par chromosomów, w tym chromosomy płci (MURCHISON 2009, PEARSE i współaut. 2012). Profil cytogenetyczny komórek rakowych DFT1 charakteryzuje się wieloma

rearanżacjami chromosomów i dodatkowymi czterema chromosomami markerowymi (PYE i współaut. 2016). Klasyczne techniki cytogenetyczne nie pozwalają na identyfikację chromosomów płci. Dopiero użycie metod hybrydyzacji fluorescencyjnej *in situ* i sekwencjonowania DNA pozwoliło wykryć dwie kopie chromosomu X, przy czym elementy tego chromosomu są rozdzielone między chromosomy markerowe 1, 2 i 3, które dodatkowo zawierają materiał pochodzący z kopii chromosomu 1. Chromosom markerowy 2 ma ponadto materiał pochodzący z chromosomów 4 i 5, zaś chromosom markerowy 4 zawiera elementy chromosomów 1, 4 i 5 (GRUEBER i współaut. 2015). Profile cytogenetyczne komórek rakowych, nazwanych później DFT2, pochodzących od pięciu osobników diabłów tasmańskich z regionu Channel Peninsula, były identyczne względem siebie, ale różniły się od wcześniej badanych próbek guzów. Na chromosomach 1, 2 i 4 stwierdzono dodatkowy materiał genetyczny, powstała delecja chromosomu 5 oraz pojawiła się monosomia chromosomu 6. Zarówno chromosom X, jak i Y, były obecne (PYE i współaut. 2016). Analiza ta pokazuje, że DFTD nie może być dłużej uznawany jako pojedyncza jednostka chorobowa, ale jako ewoluująca choroba, która posiada różne odmiany. Ważne jest ustalenie swoistych cech biologicznych tych szczepów, takich jak np. czas inkubacji, zakaźność czy letalność.

MECHANIZMY UNIKANIA ODPOWIEDZI ODPORNOŚCIOWEJ GOSPODARZA

Poszukując odpowiedzi, dlaczego u diabłów tasmańskich z taką łatwością dochodzi do szerzenia się DFTD, założono początkowo, że być może u zwierząt tych występuje prymitywnie wykształcony lub uszkodzony, a przez to nieefektywny system odpornościowy. Hipotezę tę zdawały się wspierać badania sugerujące, że szereg torbaczy, np. koala australijski (*Phascolarctos cinereus*) czy drzewiak rudy (*Dendrolagus matschiei*), ma mniej efektywny układ odpornościowy niż łożyskowce. Jest to spowodowane wolniejszą odpowiedzią odpornościową (WOODS i współaut. 2015). Pierwotna odpowiedź jest przedłużona i poprzedza odpowiedź wtórna, która u tych torbaczy jest słaba. Niepełna wiedza o molekularnych aspektach funkcjonowania systemu odpornościowego torbaczy i brak specyficznych reagentów, utrudniają dogłębną analizę układu odpornościowego tej grupy zwierząt (WOODS i współaut. 2015). Klasyczne testy immunologiczne, obejmujące m.in.: określenie liczby i kształtu białych krwinek, ocenę anatomiczną i histologiczną narządów limfatycznych, ekspresję wybranych cząstek powierzchniowych na limfocytach T i B oraz

monocytach i komórkach dendrytycznych, dystrybucję tych komórek w organizmie, aktywność proliferacyjną komórek odpornościowych, nie wskazały na możliwość występowania defektów odpornościowych u diabłów, stąd przyjmuje się, że posiadają one właściwie rozwinięte elementy systemu odpornościowego (MURCHISON 2009, SIDDLE i KAUFMAN 2013a, WOODS i współaut. 2015). Uwagę zwrócono zatem na inny aspekt działania układu odpornościowego, a mianowicie na możliwość ograniczonego zróżnicowania cząsteczek MHC, odgrywających kluczową rolę w mechanizmie rozpoznawania swój-obcy. Ograniczony polimorfizm w obrębie MHC jest pochodną ubożego, genetycznego zróżnicowania danej populacji zwierząt. W takim przypadku, komórka nowotworowa przenoszona między osobnikami (analogicznie jak w przypadku przeszczepu allogenicznego), nie byłaby dostatecznie silnie rozpoznawana (SIDDLE i KAUFMAN 2013a, 2015). Za tym tokiem rozumowania przemawiały wyniki badań O'BRIENA i współaut. (1985), przeprowadzonych na gepardach *Acinonyx jubatus*. Zaobserwowano wówczas brak ostrego odrzucenia przeszczepu skóry między niespokrewnionymi osobnikami, co potwierdzało przypuszczenia o ograniczonej różnorodności cząsteczek MHC u tych drapieżników i ich niewielkim zróżnicowaniu genetycznym. Jednakże w przypadku diabłów tasmańskich wykazano, że efektem allogenicznego przeszczepu skóry był rozwój silnej reakcji immunologicznej u biorcy, prowadzącej do odrzucenia przeszczepionej tkanki. Co więcej, badania *in vitro* przy użyciu metody MLR (mieszana hodowla/reakcja limfocytów) ujawniły, że diabły tasmańskie, szczególnie pochodzące z oddalonych od siebie obszarów, wykazują różnice w obrębie cząsteczek MHC. Zatem hipoteza, że unikanie odpowiedzi odpornościowej przez komórki DFT może być bezpośrednim efektem niewielkiego zróżnicowania genetycznego tych zwierząt, będącego konsekwencją tzw. efektu założyciela (ang. founder effect), kiedy to populacja przechodzi przez stadium z bardzo niewielką liczbą osobników, jak ma to miejsce w trakcie migracji na izolowany obszar, bądź tzw. efektu wąskiego gardła (ang. bottleneck), gdy populację dotyka kataklizm i tylko niewielka grupa ocalałych osobników ją odbudowuje, nie znajduje potwierdzenia u diabłów tasmańskich. Zarówno wyniki badań dotyczących przeszczepu skóry, jak i hodowli limfocytów wskazują bowiem, że u tych torbaczy możliwe jest rozwinięcie silnej odpowiedzi odpornościowej na przeszczep allogeniczny (SIDDLE i KAUFMAN 2013a, WOODS i współaut. 2015). Przypuszcza się, że pewną rolę w unikaniu odpowiedzi odpornościowej przez komórki guza DFTD mogłyby odgrywać wytwarzane

przez nie cytokiny o działaniu immunosupresyjnym. Badania genetyczne wykazały obecność w tkance guza transkryptów dla IL-10, IL-6, TGF- β (transformujący czynnik wzrostu β) i VEGF (czynnik wzrostu śródbłonna naczyń). Nie zauważono jednak żadnego znaczącego wzrostu ekspresji tych cytokin w tkankach guza, w porównaniu do tkanek kontrolnych (WOODS i współaut. 2015). Zaobserwowano natomiast, że komórki nowotworu DFTD nie mają na swojej powierzchni cząsteczek MHC kl. I. Związane jest to z obniżoną ekspresją genów kodujących białka o kluczowej roli w procesie rozpoznawania, przetwarzania i prezentacji antygenów: (i) β_2 -mikroglobulinę (β_2m), będącą, obok łańcucha ciężkiego, na którym jest mocowany antygen, podstawowym elementem cząsteczki MHC kl. I, (ii) transportery TAP1 i TAP2, odpowiedzialne za transport peptydów antygenowych z cytoplazmy do siateczki śródplazmatycznej, w której następuje łączenie antygenów z MHC, w celu dalszej ich prezentacji, a także (iii) czynnik transkrypcyjny CIITA (SIDDLE i KAUFMAN 2013a, b, 2015; Woods i współaut. 2015). Badania histologiczne zmienionej nowotworowo tkanki pokazały, że dochodzi tylko do umiarkowanej jej infiltracji przez limfocyty, wśród których dominują limfocyty o fenotypie CD8⁺. Biorąc pod uwagę, że u zainfekowanych osobników nowotwór rozwija się bardzo szybko, prowadząc do rychłej śmierci, oraz że dotychczas nie odnotowano przypadku wyzdrowienia zwierzęcia dotkniętego DFTD, to prawdopodobnie limfocyty te nie uczestniczą w powstaniu silnej odpowiedzi przeciwnowotworowej (WOODS i współaut. 2015). Inna, ważną grupą komórek w walce z nowotworem są komórki NK, odpowiedzialne za zjawisko naturalnej cytotoksyczności (GRUEBER i współaut. 2015). Ich obecność u diabłów tasmańskich potwierdzono we krwi obwodowej, ale zdają się one nie podejmować swojej funkcji. Mechanizm ten nie został jeszcze poznany. Być może ma to związek z wytwarzaniem przez komórki rakowe receptorów hamujących aktywność komórek NK, bądź z brakiem ekspresji na komórkach rakowych receptorów, mogących do takiej aktywacji doprowadzić (GRUEBER i współaut. 2015, Woods i współaut. 2015). W świetle powyższych faktów, sugeruje się, że rozwojowi DFTD u diabłów tasmańskich towarzyszy rodzaj „immunologicznej nieświadomości/ignorancji” i dotyczy to zarówno odporności wrodzonej, jak i adaptacyjnej (WOODS i współaut. 2015).

LECZENIE DFTD

Obecnie nie istnieje żadna terapia czy szczepionka, pozwalająca zwalczyć raka pyska diabła tasmańskiego (MURCHISON 2009). Trwają poszukiwania osobników, które były-

by odporne na tę chorobę. W ramach badań, zaszczepiono napromieniowanymi komórkami raka dwa diabły tasmańskie: Cedrica i jego przyrodniego brata Clinky'ego (WELSH 2011). Następnie, zwierzętom podano żywe komórki nowotworowe. U Clinky'ego, w bardzo szybkim czasie, doszło do rozwoju DFTD, natomiast Cedric podjął produkcję przeciwciał i wydawało się, że nie dojdzie do rozwoju nowotworu. Okazało się jednak, że Cedric został zainfekowany innym typem DFTD i rak zaczął się rozwijać (WELSH 2011). By uchronić diabły przed całkowitym wyginieniem, w 2006 r. rozpoczęto wyodrębnianie grupy zwierząt, wolnych od tego nowotworu, które objęto specjalnym programem, mającym na celu izolację zdrowych osobników od zarażonych, zachowanie ich genetycznego różnicowania, minimalizowanie endogamii i zapobieganie przystosowywaniu się zwierząt do życia w warunkach niewoli (GRUEBER i współaut. 2015). W ciągu trzech lat odłowiono 120 zdrowych osobników, które rozmieszczono na obszarach będących pod kontrolą niemal 30 instytucji biorących udział w programie. Efektem podjętych starań jest zwiększenie się populacji diabłów wolnych od DFTD, której liczebność w 2015 r. wyniosła prawie 700 osobników (GRUEBER i współaut. 2015). W oczeniu diabłów tasmańskich przed wyginieniem z pewnością pomogłoby opracowanie szczepionki, skutecznie pobudzającej układ odpornościowy do rozpoznawania i eliminacji komórek zmienionych nowotworowo. W tym aspekcie, pewne nadzieje wiąże się z użyciem komórek DFTD poddanych działaniu IFN- γ i trichostatyny A (TSA), będącej inhibitorem deacetylazy histonowej, pod wpływem których dochodzi do wymuszonej ekspresji cząsteczek MHC klasy I (SIDDLE i współaut. 2013, SIDDLE i KAUFMAN 2013b). W etiologii raka prawdopodobnie pewne znaczenie odgrywa stosunek przeciwciał IgM do IgG. Podwyższeniu poziomu przeciwciał IgM względem IgG towarzyszy bowiem obniżenie częstości występowania DFTD, stąd uzyskanie szczepionki przeciwnowotworowej, która nasilałaby wytwarzanie przeciwciał IgM względem IgG, mogłoby odegrać znaczącą rolę w walce z tą chorobą (UJVARI i współaut. 2016b). Z kolei identyfikacja białek, mogących służyć za kluczowe markery nowotworowe, pozwoliłaby zaprojektować testy diagnostyczne umożliwiające rozpoznanie choroby we wczesnym jej stadium. Ocaliłoby to życie zdrowych osobników, bytujących na terenach objętych DFTD, i przez to narażonych na chorobę (GRUEBER i współaut. 2015). Rak pyska diabła tasmańskiego jest unikatowym modelem do badań nad rakiem (PEARSE i współaut. 2012). Badania nad rozwojem DFTD, jego

stabilnością genetyczną, przerzutami, mechanizmami unikania odpowiedzi odpornościowej czy zjadliwości, mogą udzielić wiele odpowiedzi na temat biologii nowotworów (PEARSE i współaut. 2012).

NOWOTWÓR PRZYPOMINAJĄCY BIAŁACZKĘ U MAŁŻY *MYA ARENARIA*

Małże mają otwarty układ krwionośny, w którym narządy ciała otoczone są przez hemolimfę. W niej obecne są komórki zwane hemocytami. Wykazano, że komórki te zaangażowane są w liczne procesy fizjologiczne: trawienie, transport i dystrybucję składników pokarmowych, mechanizmy naprawcze tkanek i muszli, gromadzenie i usuwanie toksyn, pochłanianie (fagocytozę) dostających się do organizmu obcych cząstek pochodzenia biologicznego, np. bakterii czy pierwotniaków (DONAGHY i współaut. 2012). W latach 70. XX w., u małży północnoatlantyckich (małgiew piaskożaz, *Mya arenaria*), żyjących wzdłuż wschodniego wybrzeża Ameryki Północnej (Ryc. 2), zidentyfikowano chorobę układu krwionośnego przypominającą białaczkę (ang. clam leukemia, CL) (ARRIAGADA i współaut. 2014, METZGER i współaut. 2015, UJVARI 2016a). Początkowo uważano, że to zanieczyszczona woda jest odpowiedzialna za uśmiercanie małży, lecz później zaobserwowano, że nowotwór może się rozprzestrzeniać z chorych osobników na zdrowe, nawet w czystej wodzie (SAEY 2015). W latach 80. i 90. XX w. intensywnie badano prawdopodobny udział wirusów w indukcji

nowotworu (SAEY 2015). Większość osobników dotkniętych CL ostatecznie umiera, co przyczynia się do spadku liczebności tego gatunku wzdłuż całego wschodniego wybrzeża (METZGER i współaut. 2015).

Nowotwór charakteryzuje się obecnością nieprawidłowych, okrągłych, szybko proliferujących krwinek, zawierających duże, pleomorficzne jądro z wieloma jąderkami (ARRIAGADA i współaut. 2014). W komórkach nowotworowych występuje zazwyczaj zjawisko aneuploidii, z większą niż normalnie zawartością DNA (ARRIAGADA i współaut. 2014, METZGER i współaut. 2015). Komórki te tracą zdolności fagocytarne, posiadają nowe antygeny powierzchniowe, wykazują zmieniony poziom białek z rodziny p53, a także dochodzi u nich do zahamowania/ograniczenia transportu białka p53 z cytoplazmy do jądra (ARRIAGADA i współaut. 2014, METZGER i współaut. 2015, UJVARI 2016a). U małży, zmienione rakowo hemocyty wykazują ekspresję charakterystycznego dla nich białka 1E10, o masie cząsteczkowej 252 kDa, będącego glikoproteiną o właściwościach hydrofobowych. W odróżnieniu od tych komórek, prawidłowe hemocyty mają na swojej powierzchni cząsteczkę 2A4, glikoproteinę o masie 185 kDa, występującą w wielu różnych formach/odmianach. Pewne różnice dotyczą również poziomu ekspresji białek z rodziny p53. O ile poziom samego białka p53 jest podobny, zarówno w komórkach rakowych, jak i w normalnych hemocytach, to zauważono, iż w niezmiennych chorobowo komórkach brak jest białka p73, podczas gdy dominu-



Ryc. 2. Miejsca występowania małży *Mya arenaria* dotkniętych chorobą nowotworową (wg STOKSTAD 2015).

je ono w komórkach rakowych, u których z kolei nie stwierdza się białka p97, które jest zazwyczaj obecne w próbkach pochodzących od zdrowych osobników. Co więcej, w komórkach rakowych stwierdzono ponaddwudziestokrotnie większy poziom tubuliny niż w komórkach prawidłowych (STEPHENS i współaut. 2001). Odnotowano ponadto, że w trakcie rozwoju choroby następuje zwiększenie ekspresji genów większości białek cyklu komórkowego (SIAH i współaut. 2013). Wykazano, że w komórkach rakowych u małży zachodzi proces obserwowany również w komórkach rakowych innych organizmów, a mianowicie tzw. sekwestracja cytoplazmatyczna białka p53. Wyraża się to zatrzymaniem białka w cytoplazmie i uniemożliwieniem jego przedostania się do jądra komórkowego. Biorąc pod uwagę, że białko p53 odgrywa kluczową rolę w uruchomieniu mechanizmów związanych z naprawą uszkodzeń DNA i procesów kierujących komórkę na drogę apoptozy, jego uwięzienie w cytoplazmie wybitnie redukuje wrażliwość zmienionej komórki na sygnały ze strony układu odpornościowego, zmuszające ją do samounicestwienia, i zwiększa szansę rozwoju nowotworu (BÖTTGER i współaut. 2008, WALKER i współaut. 2011). Wraz z postępem choroby, proliferujące komórki nowotworowe krwi zastępują zdrowe i atakują wszystkie tkanki, co doprowadza do śmierci małża (ARRIAGADA i współaut. 2014). Podobna choroba została opisana u innych gatunków małży, z rodzin takich jak: ostrygowate (np. *Crassostrea virginica*), omółkowate (np. *Mytilus edulis*), sercówkowate (np. *Cerastoderma edule*) i małgwiowate (np. *Mya trunata*) (ARRIAGADA i współaut. 2014). Początki i etiologia choroby są bardzo słabo poznane, ale przypuszcza się, że czynniki stresowe, takie jak: zanieczyszczenia, temperatura i wysokie zagęszczenie populacji, mogą wpływać na rozwój choroby (ARRIAGADA i współaut. 2014).

RETROELEMENT JAKO CZYNNIK MAJĄCY PRAWDOPODOBNY WPLYW NA ROZWÓJ NOWOTWORU – RETROTRANSPOZON STEAMER

Wykrycie aktywności odwrotnej transkryptazy w tkankach dotkniętych nowotworem stało się podstawą do przypuszczenia, iż wpływ na rozwój choroby ma prawdopodobnie retroelement lub retrowirus (ARRIAGADA 2014, METZGER i współaut. 2015). Za pomocą techniki wysokowydajnego sekwencjonowania cDNA, zidentyfikowano wcześniej nieznaną retrotranspozon, który nazwano Steamer (METZGER i współaut. 2015). Należy on do podgrupy Ty3-*gypsy* retrotranspozonów LTR, zawierających na swoich końcach powtórzenia nukleotydowe, i podlega odwrotnej transkrypcji i integracji w genom, w praktycznie taki sam sposób jak retrowirusy (ARRIAGADA

i współaut. 2014). Obecność tego retroelementu ma związek z chorobą, ponieważ genom zdrowych osobników zawiera 2-10 kopii retrotranspozonu Steamer, podczas gdy w komórkach nowotworowych liczba kopii wzrasta do 150-300 (ARRIAGADA i współaut. 2014, METZGER i współaut. 2015, SAEY 2015, STOKSTAD 2015). Retrotranspozony mają rzadką zdolność do kopiowania i wbudowywania się w nowe miejsca w genomie (STOKSTAD 2015). Komórki nowotworowe zawierają te same miejsca integracji Steamera, różne od tych u zdrowych zwierząt i w zdrowych tkankach osobników chorych. Prawdopodobnie jest to związane z niespotykaną swoistością miejsc integracji retrotranspozonu w tej białaczce (ARRIAGADA i współaut. 2014, METZGER i współaut. 2015). Inne, możliwe wytłumaczenie opiera się na twierdzeniu, że nowotwory nie powstały niezależnie, lecz komórki nowotworowe są klonami pierwotnej komórki białaczkowej, która zawierała te same miejsca integracji retrotranspozonu (METZGER i współaut. 2015). Nie wiadomo, czy aktywacja Steamera jest przyczyną rozwoju choroby czy raczej jej konsekwencją, bowiem ekspozycja na toksyny środowiskowe może prowadzić do aktywacji retrotranspozonu i rozwoju choroby (ARRIAGADA i współaut. 2014). Indukcja Steamera, zarówno we wczesnym, jak i późnym przebiegu choroby, może być przyczyną niestabilności genetycznej i przyspieszyć rozwój białaczki. Jeżeli retrotranspozon jest odpowiedzialny za indukcję choroby, to niektóre populacje, np. posiadające w swoim genomie większą liczbę kopii Steamera, mogą być bardziej podatne na rozwój choroby (ARRIAGADA i współaut. 2014). Zarówno dziedziczenie dużej liczby retroelementu, jak i jego somatyczna amplifikacja, mogą przyczynić się do indukcji nowotworu. Białaczka u małży jest przykładem skrajnej niestabilności genomowej, wywołanej przez retroelementy. Identyfikacja retrotranspozonu Steamer stanowi potencjalny marker chorobowy i może odegrać znaczącą rolę w dalszych badaniach (ARRIAGADA i współaut. 2014).

Analiza jednonukleotydowych polimorfizmów (SNP) mitochondrialnego DNA, obejmująca sekwencje kodujące podjednostkę I oksydazy cytochromu *c* (COI) oraz sekwencje kodujące cytochrom *b* (CYTB) wykazała, że DNA zdrowych zwierząt i DNA zdrowych tkanek u chorych osobników, zawiera wspólne allele genu *Cytb*, podczas gdy DNA komórek nowotworowych zawiera odmienne SNP dla tego genu (Metzger i współaut. 2015). Popiera to hipotezę rozprzestrzeniania się nowotworu jako alloprzeszczepu, który zawiera swoiste SNP. Inne SNP dla genu *COI* zostały zidentyfikowane w próbkach DNA komórek nowotworowych, pochodzących od małży z Wyspy

Księcia Edwarda (Kanada), a inne u małży z regionów Maine i Nowego Jorku (USA). Może to oznaczać, że podczas ewolucji zakaźnego nowotworu doszło do mutacji, która rozdzieliła chorobę na dwie subgrupy (METZGER i współaut. 2015).

Tezę o zakaźności nowotworu potwierdza także analiza mikrosatelitarnych loci jądrowego DNA. Wykazała ona, że u zdrowych zwierząt allele obecne w DNA hemocytów zawsze są zgodne z allelami DNA tkanek gospodarza. Zupełnie inaczej jest u małży dotkniętych białaczką, gdzie genotypy komórek nowotworowych różnią się od zdrowych tkanek zwierzęcia (METZGER i współaut. 2015). Co więcej, hemocyty od wszystkich chorych osobników miały, prawie w każdym locus, mikrosatelitarne sekwencje tej samej długości, przez co genotypy nowotworów są niemalże takie same. Analiza genetyczna dostarcza racjonalnych przesłanek do przypuszczenia, że mamy do czynienia z horyzontalnym przekazywaniem klonu komórki nowotworowej (METZGER i współaut. 2015). Co więcej, okazało się, że przypominający białaczkę nowotwór dotyka różne grupy małży: omułki (*Mytilus trossulus*), sercówki (*Cerastoderma edule*) czy *Polititapes aureus* (ang. golden carpet shell clam), które bytują nie tylko u wschodnich wybrzeży Kanady, ale też u wybrzeży północno-zachodniej Hiszpanii. Wskazuje to na o wiele większy zasięg choroby i liczbę gospodarzy, niż pierwotnie sądzono. Ponadto, o ile w przypadku pierwszych dwóch gospodarzy stwierdzono, że źródłem nowotworu były niezależne klony komórek nowotworowych, genetycznie odmiennych od gospodarzy, to w odniesieniu do *Polititapes aureus* badania genetyczne ujawniły, że choroba rozwinęła się z komórek nowotworowych, pochodzących od innego gatunku małży (*Venerupis corrugata*), żyjących w tym samym regionie co badany gospodarz. Tym samym uprawomocnia to twierdzenie, iż do transmisji nowotworu dochodzi nie tylko w obrębie tego samego gatunku gospodarza, ale również możliwa jest międzygatunkowa transmisja nowotworu (METZGER i współaut. 2016).

SPOSOBY ROZPRZESTRZENIANIA SIĘ CHOROBY

Komórki nowotworowe pochodzące od małży, które są odseparowane od siebie setkami kilometrów, pod względem genetycznym są takie same lub prawie identyczne (METZGER i współaut. 2015). Mechanizm przeniesienia się tych komórek wśród osobników, tak geograficznie oddalonych od siebie, nie jest do końca poznany, ale wykluczony jest kontakt fizyczny, ze względu na osiadły tryb życia tych zwierząt. Małże filtrują wodę w celu dostarczenia do organizmu pokarmu i tlenu (METZGER i współaut. 2015). Komórki

nowotworowe od chorych osobników prawdopodobnie mogą dostawać się do środowiska wodnego wskutek uwalniania ich w czasie tarła, urazów fizycznych, w trakcie ataków drapieżników, czy naturalnie podczas choroby i ich śmierci (METZGER i współaut. 2015, STOKSTAD 2015). Filtracja wody morskiej, zanieczyszczonej komórkami nowotworowymi, daje możliwość „zagnieżdżenia się” ich i rozwoju w zdrowych osobnikach, a w konsekwencji rozwinięcie się choroby (METZGER i współaut. 2015, SAEY 2015, STOKSTAD 2015, UJVARI 2016a). Nawet niewielka liczba takich komórek obecna w morskiej wodzie może być wystarczająca do przekazania choroby, ponieważ małże są w stanie przefiltrować kilka litrów wody w ciągu godziny (METZGER i współaut. 2015). Badania wykazały, że hemocyty małży dotkniętych nowotworem mogą przetrwać w wodzie morskiej ponad 6 godzin, co sugeruje, że to ocean może pełnić znaczącą rolę w przenoszeniu komórek i rozprzestrzenianiu się choroby (METZGER i współaut. 2015, UJVARI 2016a). Nie wiadomo, w jakim stadium rozwojowym małże są najbardziej narażone na CL, ale w eksperymentalnych warunkach wykazano, że przekazywanie komórek jest najbardziej skuteczne u dorosłych osobników średnich rozmiarów. Działania człowieka związane z szeroko rozwiniętą gospodarką morską mogą przyczyniać się do przemieszczania się komórek nowotworowych na większe odległości i przyspieszać rozprzestrzenianie się choroby wzdłuż całego wschodniego wybrzeża Ameryki Płn. (METZGER i współaut. 2015).

MECHANIZMY ODPORNOŚCIOWE

Zakaźny nowotwór stanowi duże zagrożenie dla morskich małży, ponieważ prowadzi do poważnego spadku populacji tych kręgowców. Nie wiadomo, czy choroba może przenosić się na inne mięczaki, ale taką ewentualność należy brać pod uwagę (METZGER i współaut. 2015). Doświadczenia prowadzone na materiale pochodzącym od bezkręgowców, w tym przypadku małży, są niezwykle trudne, ze względu na stosunkowo ubogie instrumentarium badawcze, w porównaniu z tym, jakie dostępne jest przy pracy z kręgowcami. Nie wiadomo, czy mięczaki posiadają układ odpornościowy, którego komórki byłyby wyposażone w unikatową zdolność do rozpoznawania i odróżniania elementów własnych od obcych, działający w analogiczny sposób jak u kręgowców, u których wiodącą rolę odgrywają cząsteczki MHC (METZGER i współaut. 2015). Brak takich mechanizmów oznaczałby bezbronność mięczaków, które okazałyby się idealnymi organizmami do rozprzestrzeniania się zakaźnych komórek nowotworowych (METZGER i współaut. 2015).

Z drugiej strony, biorąc pod uwagę, że obecność zakaźnej formy nowotworu jest silnym czynnikiem wywołującym presję selekcyjną, to nie można wykluczyć, że pewne mechanizmy odpornościowe, odróżniające antygeny własne od obcych, i tym samym zapobiegające zagnieżdżaniu się komórek nowotworowych, uległy jednak wykształceniu (METZGER i współaut. 2015). Przemawia za tym chociażby fakt zidentyfikowania systemów rozpoznawania swój-obcy u pewnych przedstawicieli bezkręgowców. Wykryto odznaczający się wyjątkową polimorficznością system Fu/HC (ang. fusibility/histocompatibility) u zachwy *Botryllus schlosseri* oraz system opierający się o również wysoce polimorficzne białko powierzchniowe, kodowane przez gen *alr2*, u ukwiała *Hydractinia symbiolongicarpus* (NICOTRA i współaut. 2009, RINKEVICH i współaut. 2012). Być może również i małże korzystają z systemu rozpoznającego obce antygeny, którego mechanizm działania jest specyficzny tylko dla mięczaków, bądź spokrewniony jest z już znanymi systemami Fu/HC lub MHC, i czeka on wciąż na odkrycie (METZGER i współaut. 2015).

ZAKAŹNY PSI GUZ WENERYCZNY

Zakaźny psi guz weneryczny, inaczej mięsak zakaźny (ang. canine transmissible venereal tumor, CTVT), jest zmianą nowotworową występującą u psów. Pierwszy raz w Europie został opisany przez Hujarda w 1820 r. (GANGULY i współaut. 2013). W 1876 r. rosyjski weterynarz, Nowinsky, pierwszy raz w historii dokonał przeszczepu nowotworu z jednego psa na drugiego, poprzez zainfekowanie go komórkami nowotworowymi (MURCHISON 2009, GANGULY i współaut. 2013, OSTRANDER i współaut. 2016).

Wczesne zmiany nowotworowe mają postać małych, przekrwionych guzków o średnicy około 5 mm, które z czasem przybierają większe formy o wielkości nawet 15 cm (MURCHISON 2009, GANGULY i współaut. 2013, JONES i współaut. 2015). Guzy charakteryzują się kalafiorowatym kształtem, są twarde i kruche, z widocznymi owrzodzeniami i stanem zapalnym (GANGULY i współaut. 2013, JONES i współaut. 2015). U suk, zmiany nowotworowe występują głównie w przedsionku pochwy, rzadziej w pochwie czy na wargach sromowych; nowotwór u psów rozwija się najczęściej w obrębie nasady prącia, rzadziej dotyka trzonu czy żołędzi (GANGULY i współaut. 2013). Niekiedy zmiany pojawiają się też na skórze, w węzłach chłonnych czy na błonach śluzowych jamy gębowej, nosa i spojówek (GANGULY i współaut. 2013, STRAKOVA i MURCHISON 2015, JONES i współaut. 2015).

Choroba przenoszona jest w trakcie kopulacji (OSTRANDER i współaut. 2016). Wprawdzie nienaruszony nabłonek stanowi barierę niepozwalającą na przekazywanie komórek zakaźnych, jednak stosunek płciowy, który u psów trwa powyżej 30 minut, powoduje naruszenie ciągłości nabłonka i jego złuszczenie, co w rezultacie kończy się transmisją komórek nowotworowych (GANGULY i współaut. 2013, Ostrander i współaut. 2016). Przypuszcza się również, że nowotwór może być przekazywany przez matkę na szczenie podczas czyszczenia młodych lub w trakcie innych, matczyńskich zachowań (GANGULY i współaut. 2013). Choroba może rozprzestrzeniać się także w trakcie lizania, drapania, gryzienia i obwąchiwania zakażonych miejsc (MURCHISON 2009, GANGULY i współaut. 2013). Szacuje się, iż tylko 13% komórek nowotworowych jest w stanie przeżyć do czasu, aż infekcja nie ustabilizuje się w organizmie biorcy (GANGULY i współaut. 2013). Stwierdzono, że komórki, które były zamrażane, podgrzewane czy wysuszone nie są w stanie inicjować nowotworu (GANGULY i współaut. 2013, OSTRANDER i współaut. 2016).

CTVT dotyka głównie psy aktywne seksualnie (między 2 a 8 rokiem życia), a rasa i płęć zwierzęcia nie mają tu znaczenia (GANGULY i współaut. 2013, JONES i współaut. 2015, OSTRANDER i współaut. 2016). W naturalnym środowisku, choroba odnotowywana jest tylko u psów, przypuszczalnie dlatego, że albo nie dochodzi do transmisji CTVT między gatunkami należącymi do rodziny psowatych (Canidae), albo z braku udokumentowanych przypadków nowotworu u dziko żyjących, innych przedstawicieli tej rodziny. Udane, eksperymentalne przeniesienie nowotworu na wilki, kojoty, lisy i szakale, przy fiasku jego „zaszczepienia” u kotów bądź gryzoni (szczury, myszy, chomiki), pozwala przypuszczać, że w zasięgu tego nowotworu znajdują się raczej gatunki z rodziny psowatych, niż gatunki należące do innych rodzin (np. kotowate), wchodzących w skład tego samego rzędu drapieżnych, bądź innych rzędów, jak np. gryzoni (JONES i współaut. 2015, OSTRANDER i współaut. 2016).

WYSTĘPOWANIE, POCHODZENIE I EWOLUCJA CTVT

Przypadki CTVT odnotowywane są we wszystkich regionach świata (Ryc. 3). Rezerwuarem zakażenia są blakające się bezpańskie psy, które wykazują swobodną aktywność seksualną. Największy odsetek zachorowań ma miejsce w Afryce, Azji, Ameryce Południowej i Centralnej. Podjęta w niektórych krajach (Kanada, kraje skandynawskie, Wielka Brytania, Nowa Zelandia) konsekwentna kontrola populacji bezdomnych



Ryc. 3. Średnia częstość występowania zakaźnego psiego guza wenerycznego w poszczególnych częściach świata (wg STRAKOVA i MURCHISON 2014).

psów i efektywne leczenie klinicznych przypadków sprawiło, że tereny te stały się obszarami praktycznie wolnymi od CTVT (GANGLY i współaut. 2013, STRAKOVA i MURCHISON 2014, OSTRANDER i współaut. 2016).

Początkowe badania sugerowały, że CTVT pojawił się między 200–70.000 lat temu (MURCHISON 2009, MURCHISON i współaut. 2014). W celu precyzyjniejszego określenia momentu wyewoluowania nowotworu posłużono się tzw. zegarem molekularnym, szacując liczbę i częstotliwość mutacji w komórce (MURCHISON i współaut. 2014). Na tej podstawie przyjęto, że prawdopodobnie nowotwór powstał około 11.368 lat temu, a jego pierwotnym gospodarzem był osobnik podobny do malamuta lub haskiego, o rozmiarze średniego-dużego psa, posiadający brązowoszare lub czarne umaszczenie (MURCHISON i współaut. 2014, JONES i współaut. 2015, OSTRANDER i współaut. 2016). Nowotwór mógł powstać w genetycznie izolowanej populacji wczesnych psów, których ograniczona różnorodność genetyczna mogła ułatwić uniknięcie przez nowotwór odpowiedzi odpornościowej gospodarza (MURCHISON i współaut. 2014).

Przypuszczalną komórką, która wyjściowo uległa transformacji nowotworowej, dając początek CTVT, był makrofag, na co wskazuje ekspresja w komórkach nowotworowych białek takich jak: lizozym, $\alpha 1$ -antytrypsyna, wimentyna czy swoista enolaza neuronowa (NSE) (MURCHISON 2009, JONES i współaut. 2015). Teorię tę potwierdza także podatność

komórek CTVT na zarażenia wywołane przez *Leishhmania infantum*, pasożytniczego pierwotniaka wykazującego tropizm do makrofagów (MURCHISON 2009, JONES i współaut. 2015).

Genom CTVT zgromadził około 1,9 miliona somatycznych mutacji oraz nabył tysiące zmian liczby kopii, insercji retrotranspozonów i rearanżacji (STRAKOVA i MURCHISON 2015, JONES i współaut. 2015). Na drodze ewolucji doszło do wykształcenia się dwóch różnych grup filogenetycznych. Sekwencjonowanie genomu i analiza mutacji należących do tych dwóch rodzajów CTVT wykazały, że oba rodowody mają około 105.000 i 110.000 unikatowych wariantów mutacji somatycznych. Prawdopodobnie wspólny przodek tych dwóch rodzajów istniał około 460 lat temu. Możliwe, że CTVT istniało w bardziej zjadliwej formie, która po pewnym czasie ewoluowała do łagodniejszej postaci. Naturalna regresja CTVT mogła być spowodowana zmianą adaptacyjną mającą na celu utrzymanie żywotności populacji gospodarza (Jones i współaut. 2015).

FAZY WZROSTU I ANALIZA CYTOGENETYCZNA CTVT

W oparciu o doświadczalny model przeszczepu komórek CTVT, wyróżniono trzy odrębne fazy wzrostu nowotworu: progresywną, stacjonarną i regresywną, przy czym nie wszystkie nowotwory wchodzi w fazę regresywną (MURCHISON 2009, GANGLY i współaut. 2013, SIDDLE i KAUFMAN 2013a).

Nowotwór pojawia się po około 2 miesiącach od transmisji komórek i w początkowej fazie wzrostu (progresywnej) nie podlega kontroli ze strony układu odpornościowego. W tym czasie większość komórek CTVT nie wykazuje ekspresji cząsteczek MHC klasy I i II, a limfocyty nie są w stanie infiltrować formującego się guza (SIDDLE i KAUFMAN 2013a). Po 3–12 miesiącach nowotwór albo przechodzi w fazę stacjonarną, albo podlega regresji. Faza stacjonarna cechuje się brakiem wzrostu, czy cofania się nowotworu, może trwać od miesięcy do lat, dając czas na przeniesienie choroby na inne osobniki. Faza regresywna charakteryzuje się znaczącym wzrostem ekspresji cząsteczek MHC klasy I i II na powierzchni komórek CTVT, przenikaniem limfocytów do nowotworu i wzrostem produkcji IFN- γ (SIDDLE i KAUFMAN 2013a). Podczas tej fazy guz może zniknąć całkowicie (MURCHISON 2009). Zdarza się, że nowotwór po fazie regresywnej wchodzi ponownie w fazę progresywną, która może prowadzić do przerzutów (MURCHISON 2009). Nie jest znany współczynnik śmiertelności i spontanicznej regresji w naturalnym środowisku (JONES i współaut. 2015). U psów ze sprawnym układem odpornościowym przerzuty są rzadkością (5–17% przypadków). O wiele częściej mają one miejsce u szczeniaków czy zwierząt z niedoborem odporności (JONES i współaut. 2015).

Analiza kariotypów potwierdza teorię, że CTVT szerzy się u psów jako alloprzeszczep. W porównaniu z niezmiennymi chorobowo komórkami somatycznymi gospodarza, CTVT zawiera wiele znaczących rearanżacji chromosomowych (JONES i współaut. 2015). Kariotyp zdrowego psa zawiera 78 chromosomów, w tym 76 akrocentrycznych i 2 metacentryczne chromosomy płci, X i Y (GANGULY i współaut. 2013, JONES i współaut. 2015). Analiza profilu cytogenetycznego komórek CTVT, pochodzących z próbek zebranych w obrębie tego samego obszaru geograficznego, wskazuje na jego niepowtarzalny charakter; kariotyp zmienionej nowotworowo komórki obejmuje 57–59 chromosomów, w tym 42 akrocentrycznych i 15–17 metacentrycznych, przy całkowitej ilości DNA pozostającej na niemal niezmiennym poziomie (GANGULY i współaut. 2013, JONES i współaut. 2015). Wspiera to zatem tezę, że komórki nowotworowe nie powstają z organizmu gospodarza, ponieważ znacznie różnią się od niego pod względem genetycznym.

MECHANIZMY UNIKANIA ODPOWIEDZI ODPORNOŚCIOWEJ GOSPODARZA

Każdy nowotwór nabywa adaptacje, by unikać reakcji odpornościowej gospodarza (STRAKOVA i MURCHISON 2015). CTVT, po-

dobnie jak DFTD, rozprzestrzenia się jako alloprzeszczep, który nie stymuluje układu odpornościowego (Jones i współaut. 2015). Komórki rakowe, prawdopodobnie na drodze procesu immunoselekcji, utraciły zdolność wydajnej ekspresji cząsteczek MHC na swojej powierzchni, zwłaszcza w progresywnej fazie wzrostu guza (MURCHISON 2009, STRAKOVA i MURCHISON 2015, JONES i współaut. 2015). Ponadto, dochodzi do wytwarzania cytokin o działaniu immunosupresyjnym, w tym TGF- β , który obniża aktywność limfocytów T i komórek NK (JONES i współaut. 2015). Podczas fazy regresywnej, ekspresja cząsteczek głównego układu zgodności tkankowej znacząco wzrasta (z 5% do 30–40%), czemu towarzyszy napływ limfocytów do guza (STRAKOVA i MURCHISON 2015). Ponadto dochodzi do wzrostu poziomu IFN- γ i IL-6, które działają synergistycznie i znoszą efekt inhibitorowy TGF- β względem komórek NK (STRAKOVA i MURCHISON 2015).

LECZENIE CTVT

Dostępne są różne metody leczenia każdego psiego guza wenerycznego, np. chirurgiczne usunięcie zmienionej nowotworowo tkanki, chemioterapia, radioterapia, immunoterapia lub terapia kombinowana (GANGULY i współaut. 2013). Operacje są procedurą mało skuteczną, ze względu na częste nawroty choroby (18–60%), które są zależne od lokalizacji i stopnia zaawansowania zmian nowotworowych. Co więcej, szacuje się, iż nawet 50–68% nawrotów jest związane z niezamierzonym przeniesieniem komórek nowotworowych do rany chirurgicznej podczas operacji. Ponadto uważa się, że skalpele są mało praktycznym instrumentem w większości przypadków; użycie elektrokoagulacji ułatwia zabiegi i sprawia, że są one efektywniejsze. Zabieg chirurgiczny rekomendowany jest jedynie w przypadkach, gdy guzy nowotworowe są małe, pojedyncze, łatwo dostępne i nieinwazyjne (GANGULY i współaut. 2013). Zdecydowanie bardziej skuteczną formą leczenia jest chemioterapia, dzięki której możliwe jest osiągnięcie nawet 100% regresji nowotworu. Paleta stosowanych tu preparatów obejmuje: cyklofosfamid, winkrystynę, metotreksat, prednizon, winblastynę, doksobutylicynę, podawane w formie monoterapii lub łącznie, w różnych kombinacjach w leczeniu skojarzonym. Spośród nich, najszerszej stosowanym chemioterapeutyką jest winkrystyna, cytostatyk z grupy alkaloidów, wyizolowany z barwinka różowego (*Catharanthus roseus*), który, będąc tzw. lekiem z wyboru, pozostaje od dekad najbardziej skuteczną i praktyczną formą leczenia, a jego użycie nie wpływa na zachowania i

Tabela 1. Porównanie nowotworów wykazujących właściwość transmisji choryzontalnej, występujących u zwierząt w warunkach naturalnych.

Wybrane cechy	DFTD	CTVT	CL
Gatunek/grupa zwierząt, u którego stwierdzono chorobę	Diabły tasmańskie	Psy (wilki, kojoty, szakale – stwierdzono eksperymentalnie)	Małgiew piaskolaz
Pierwsze doniesienie nowotworze	o 20–25 lat temu	I połowa XIX w.	lata 70. XX w.
Występowanie	Tasmania	cały świat	co najmniej wybrzeże północno-wschodnie Ameryki Północnej
Komórka ulegająca transformacji nowotworowej	komórka Schwanna	makrofag	hemocyt
Sposób rozprzestrzeniania się	poprzez ugryzienia towarzyszące walkom związanym z zachowaniami godowymi i zdobywaniem pożywienia	podczas kopulacji i lizania zmienionych chorobowo miejsc	prawdopodobnie w trakcie filtrowania wody zanieczyszczonej komórkami rakowymi
Pierwotne umiejscowienie nowotworu	pysk	genitalia	hemolimfa
Występowanie przerzutów	70%	rzadkie	100% (obejmują wszystkie tkanki)
Śmiertelność	bliska 100%	rzadka	bliska 100%
Sposób leczenia	brak	chemioterapia, operacyjne usunięcie zmienionej nowotworowo tkanki, radioterapia, immunoterapia	brak

DFTD – rak pyska diabła tasmańskiego, CTVT – zakaźny psi guz weneryczny (tzw. mięsak/guz Stickera), CL – nowotwór białaczkopodobny małży (wg: JONES i współaut. 2015, MORRIS i BELOV 2015, UJVARI i współaut. 2016a).

zdolności reprodukcyjne psów (GANGULY i współaut. 2013, ÖZYİĞİT i współaut. 2014, ROGALSKA i współaut. 2015). Mniejsze znaczenie w leczeniu CTVT odgrywa radioterapia, stosowana w Europie od 1950 r. Rekomendowana dawka to 1500–2500 radów, podzielona na dawki po 400–500 radów przez okres 1–2 tyg. lub dawka 1000 radów, która może być powtarzana max. 4 razy. Dawkowanie zależy od przewlekłości i rozległości zmian nowotworowych. Radioterapia jest efektywnym leczeniem, ale wymaga odpowiedniego personelu i sprzętu. Jest rekomendowana tylko wówczas, gdy inne metody leczenia zawiodą (GANGULY i współaut. 2013). W leczeniu CTVT stosuje się ponadto immunoterapię (GANGULY i współaut. 2013). Szczególnie dobre efekty obserwowano po zastosowaniu szczepionki BCG (Bacillus Calmette-Guérin), podawanej

bezpośrednio do guza. Efektem jej działania jest infiltracja zmienionej chorobowo tkanki przez makrofagi i tzw. komórki TIL (limfocyty naciekające guz, ang. tumor infiltrating lymphocytes), co w konsekwencji skutkuje śmiercią komórek rakowych na drodze apoptozy i nekrozy, przy czym wykazano, że użycie szczepionki BCG w terapii skojarzonej z winkrystyną jest efektywniejsze, niż zastosowanie samej szczepionki lub samej winkrystyny (MUKARATIRWA 2009). Nadzieje pokłada się również w immunoterapii polegającej na podaniu na drodze elektroporacji plazmidu zawierającego geny kodujące IL-6, IL-12, IL-15 (GANGULY i współaut. 2013). Należy zaznaczyć, że w przypadku CTVT, nierzadko dochodzi do samoistnego ustąpienia zmian nowotworowych i wdrożenie procedur leczniczych często nie jest konieczne (WELSH 2011).

PODSUMOWANIE

W przypadku chorób nowotworowych, terminu „zakaźność” zwykło się używać jedynie w kontekście czynników pochodzenia bakteryjnego, wirusowego czy nawet pasożytniczego, o udowodnionej lub przynajmniej wysoce uprawdopodobnionej roli w procesie nowotworzenia. I tak np. z rozwojem raka szyjki macicy kojarzy się zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV), raka wątroby – zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B i C (HBV, HCV), raka części nosowej gardła i pewnych typów chłoniaków – zakażenie wirusem Epstein-Barr (EBV), z kolei zakażenie bakterią *Helicobacter pylori* łączy się z możliwością rozwoju raka żołądka, a zarażenie pryzwrą *Opisthorchis viverrini* z wywołaniem rozwoju raka przewodów żółciowych. Tymczasem, intensywne badania nad nowotworami, zidentyfikowanymi zarówno u zwierząt należących do kręgowców (rak pyska diabła tasmańskiego, zakaźny psi guz weneryczny), jak i bezkręgowców (nowotwór białaczko-podobny u małgi piaskolazu), dostarczają mocnych przesłanek, pozwalających na wysunięcie wzbudzającej kontrowersje tezy, iż nowotwór może mieć również charakter zakaźny. Wydaje się wysoce możliwe, że w wymienionych przypadkach (Tabela 1) mamy do czynienia z horyzontalną transmisją komórek nowotworowych.

Czy opisane przypadki stanowią jedynie odosobnione, rzadkie zjawisko w naturze, czy też wpłyną na optykę postrzegania rozwoju chorób nowotworowych, pozostaje pytaniem otwartym.

Streszczenie

Istnieją trzy udokumentowane przypadki zakaźnych nowotworów występujących w środowisku naturalnym: rak pyska diabła tasmańskiego, zakaźny psi guz weneryczny oraz białaczko-podobny nowotwór u małgi piaskolazu. Komórki zakaźnego nowotworu charakteryzują się podobnym lub takim samym materiałem genetycznym, który jest odmienny od genomu gospodarza. Każdy z opisanych rodzajów nowotworów pochodzi od pierwotnego, wspólnego przodka i szerzy się horyzontalnie między osobnikami. Nowotwór rozprzestrzenia się przez bezpośredni kontakt fizyczny (u psów i diabłów tasmańskich) lub poprzez czynniki środowiskowe, jak np. woda (małże). Mechanizmy, które doprowadziły do wyewoluowania zakaźnej postaci nowotworu i pozwalają nowotworowi unikać odpowiedzi odpornościowej gospodarza, nie są do końca poznane. W tym kontekście, pewne znaczenie może odgrywać poziom zróżnicowania genetycznego populacji zwierząt oraz brak/zaburzenia rozpoznawania swój-obcy. Bardziej dogłębne poznanie biologii tego typu nowotworów, ich dróg rozprzestrzeniania się, tworzenia przerzutów, sposobów unikania mechanizmów odpornościowych gospodarza, może udzielić wielu odpowiedzi na temat biologii innych nowotworów.

LITERATURA

- ARRIAGADA G., METZGER M. J., MUTTRAY A. F., SHERRY J., REINISCH C., STREET C., LIPKIN W. I., GOFF S. P., 2014. *Activation of transcription and retrotransposition of a novel retroelement, Steamer, in neoplastic hemocytes of the mollusc Mya arenaria*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 111, 14175-14180.
- ASHBEL R., 1945. *Spontaneous transmissible tumors in the Syrian hamsters*. Nature 155, 607.
- BANFIELD W. G., WOKE P. A., MACKAY C. M., COOPER H. L., 1965. *Mosquito transmission of a reticulum cell sarcoma of hamsters*. Science 148, 1239-1240.
- BENELLI G., LO IACONO A., CANALE A., MEHLHORN H., 2016. *Mosquito vectors and the spread of cancer: an overlooked connection?* Parasitol. Res. 115, 2131-2137.
- BIENKO D., JEZERSKI A., KOKUREWICZ D., KUCZER M., LYDZBA-KOPCZYŃSKA B., MALINA A., NYCH R., PAWLAK R., RADZYMIŃSKA K., SMOLSKI R., ŚWIEDRYCH P., 2007. *Encyklopedia Eureka*. Wydawnictwo Europa, Wrocław.
- BOUVARD V., BAAN R., STRAIF K., GROSSE Y., SECRETAN B., EL GHISSASSI F., BENBRAHIM-TALLAA L., GUHA N., FREEMAN C., GALICHET L., COGLIANO V., 2009. *A review of human carcinogens. Part B: biological agents*. Lancet Oncol. 10, 321-322.
- BÖTTGER S., JERSZYK E., LOW B., WALKER C., 2008. *Genotoxic stress-induced expression of p53 and apoptosis in leukemic clam hemocytes with cytoplasmically sequestered p53*. Cancer Res. 68, 777-782.
- BRINDLEY D. C., BANFIELD W. G., 1961. *A contagious tumor of the hamster*. J. Natl. Cancer Inst. 26, 949-957.
- COOPER H. L., MACKAY C. M., BANFIELD W. G., 1964. *Chromosome studies of a contagious reticulum cell sarcoma of the Syrian hamster*. J. Natl. Cancer Inst. 33, 691-706.
- DONAGHY L., KRAFFE E., LE GOIC N., LAMBERT C., VOLETY A. K., SOUDANT P., 2012. *Reactive oxygen species in unstimulated hemocytes of the pacific oyster Crassostrea gigas: a mitochondrial involvement*. PLoS One 7, e46594.
- FAJKIS M., 2014. *Przerzuty nowotworowe*. Wylecz. To, <http://wylecz.to/pl/serwis/nowodwory/przerzuty-nowotworowe.html>.
- FOL M., JACHOWICZ E., 2016. *Czynniki zakaźne w procesie nowotworzenia*. Med. Og. Nauk Zdr. 22, 7-14.
- GANGULY B., DAS U., DAS A. K., 2013. *Canine transmissible venereal tumor: a review*. Vet. Comp. Oncol. 14, 1-12.
- GRUEBER C.E., PEEL E., GOOLEY R., BELOV K., 2015. *Genomic insights into a contagious cancer in Tasmanian devils*. Trends Genet. 31, 528-535.
- IARC, 2004. *Tobacco smoke and involuntary smoking*. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum. 83, 1-1438.
- JONES E. A., CHENG Y., BELOV K., 2015. *The origin, dynamics, and molecular evolution of transmissible cancers*. Adv. Genomics Genet. 5, 317-326.
- KLEIN J., 1986. *Natural history of the major histocompatibility complex*. John Wiley and Sons, New York.
- KOŚCIAŃSKA B., 2007. *Podstawy rozpoznania nowotworu złośliwego [W:] Rejestracja nowotworów złośliwych, zasady i metody*. DIDKOWSKA J., WOJCIECHOWSKA U., ZATOŃSKI W. (red.).

- Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa, 39-45.
- LIMON J., 2006. *Genetyczne podłoże chorób nowotworowych* [W:] *Genetyka molekularna*. Węgleński P. (red.). Wydawnictwo naukowe PWN, Warszawa, 400-429.
- METZGER M. J., REINISCH C., SHERRY J., GOFF S. P., 2015. *Horizontal transmission of clonal cancer cells causes leukemia in soft-shell clams*. *Cell* 161, 255-263.
- METZGER M. J., VILLALBA A., CARBALLAL M. J., IGLESIAS D., SHERRY J., REINISCH C., MUTTRAY A. F., BALDWIN S. A., GOFF S. P., 2016. *Widespread transmission of independent cancer lineages within multiple bivalve species*. *Nature* 534, 705-709.
- MORRIS K. M., BELOV K., 2015. *Cancer immunology of transmissible cancer*. [W:] *Cancer immunology*. REZAEI N. (red.). Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 419-428.
- MUKARATIRWA S., CHITANGA S., CHIMATIRA T., MAKULEKE C., SAYI S. T., BHEBHE E., 2009. *Combination therapy using intratumoral bacillus Calmette-Guérin (BCG) and vincristine in dogs with transmissible venereal tumours: therapeutic efficacy and histological changes*. *J. S. Afr. Vet. Assoc.* 80, 92-96.
- MURCHISON E. P., 2009. *Clonally transmissible cancer in dogs and Tasmanian devils*. *Oncogene* 27, 19-30.
- MURCHISON E. P., WEDGE D. C., ALEXANDROV L. B., FU B., MARTINCORENA I., NING Z., TUBIO J. M. C., WERNER E. I., ALLEN J., BARBOZA DE NARDI A., DONELAN E. M., MARINO G., FASSATI A., CAMPBELL P. J., YANG F., BURT A., WEISS R. A., STRATTON M. R., 2014. *Transmissible dog cancer genome reveals the origin and history of ancient cell lineage*. *Science* 343, 437-440.
- NICOTRA M. L., POWELL A. E., ROSENGARTEN R. D., MORENO M., GRIMWOOD J., LAKKIS F. G., DELLAPORTA S. L., BUSS L. W., 2009. *A hypervariable invertebrate allodeterminant*. *Curr Biol.* 19, 583-589.
- O'BRIEN S. J., ROELKE M. E., MARKER L., NEWMAN A., WINKLER C. A., MELTZER D., COLLY L., EVERMANN J. F., BUSH M., WILDT D. E., 1985. *Genetic basis for species vulnerability in the cheetah*. *Science* 227, 1428-1434.
- OH J., WEIDERPASS E., 2014. *Infection and cancer: global distribution and burden of diseases*. *Ann. Glob. Health* 80, 384-392.
- OSTRANDER E. A., DAVIS B. W., OSTRANDER G. K., 2016. *Transmissible Tumors: Breaking the cancer paradigm*. *Trends Genet.* 32, 1-15.
- ÖZYİĞİT M. Ö., NAK D., AKŞİT H., İNAN ÖZTÜRKOĞLU S., ŞİMŞEK G., UZABACI E., NAK Y., SEYREK K., 2014. *The effects of vincristine sulfate on expression of galectin-3, Bcl-2, and carbohydrate structures specific for EEL, GSL-1, and RCA-1 lectins in bitches with naturally occurring canine transmissible venereal tumor*. *Turk. J. Vet. Anim. Sci.* 38, 331-338.
- PEARSE A. M., SWIFT K., 2006. *Allograft theory: transmission of devil facial-tumour disease*. *Nature* 439, 549.
- PEARSE A. M., SWIFT K., HODSON P., HUA B., MCCALLUM H., PYECROFT S., TAYLOR R., ELDRIDGE M. D. B., BELOV K., 2012. *Evolution in a transmissible cancer: a study of the chromosomal changes in devil facial tumor (DFT) as it spreads through the wild Tasmanian devil population*. *Cancer Genet.* 205, 101-112.
- PYE R. J., PEMBERTON D., TOVAR C., TUBIO J. M. C., DUN K. A., FOX S., DARBY J., HAYES D., KNOWLES G.W., KREISS A., SIDDLE H. V. T., SWIFT K., LYONS A. B., MURCHISON E. P., WOODS G. M., 2016. *A second transmissible cancer in Tasmanian devils*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 113, 374-379.
- RINKEVICH B., DOUEK J., RABINOWITZ C., PAZ G., 2012. *The candidate Fu/HC gene in Botryllus schlosseri (Urochordata) and ascidians' historecognition – An oxymoron?* *Dev. Comp. Immunol.* 36, 718-727.
- ROGALSKA A., MIŚKIEWICZ K., MARCZAK A., 2015. *Inhibitory polimeryzacji mikrotubul – nowe związki pochodzenia naturalnego jako potencjalne leki przeciwnowotworowe*. *Post. Hig. Med. Dosw.* 69, 571-585.
- SAEY T. H., 2015. *Contagious cancer found in clams: Third example of transmissible malignancy no threat to people*. *Sci. News* 187, 14.
- SIAH A., MCKENNA P., BERTHE F. C., AFONSO L. O., DANGER J. M., 2013. *Transcriptome analysis of neoplastic hemocytes in soft-shell clams Mya arenaria: Focus on cell cycle molecular mechanism*. *Results Immunol.* 3, 95-103.
- SIDDLE H.V., KAUFMAN J., 2013a. *A tale of two tumors: comparison of the immune escape strategies of contagious cancers*. *Mol. Immunol.* 55, 190-193.
- SIDDLE H. V., KAUFMAN J., 2013b. *How the devil facial tumor disease escapes host immune responses*. *Oncoimmunology* 2, e25235
- SIDDLE H. V., KAUFMAN J., 2015. *Immunology of naturally transmissible tumours*. *Immunology* 144, 11-20.
- SIDDLE H. V., KREISS A., TOVAR C., YUEN C. K., CHENG Y., BELOV K., SWIFT K., PEARSE A. M., HAMEDE R., JONES M. E., SKJØDT K., WOODS G. M., KAUFMAN J., 2013. *Reversible epigenetic down-regulation of MHC molecules by devil facial tumour disease illustrates immune escape by a contagious cancer*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 110, 5103-5108.
- STEPHENS R. E., WALKER C. W., REINISCH C. L., 2001. *Multiple protein differences distinguish clam leukemia cells from normal hemocytes: evidence for the involvement of p53 homologues*. *Comp. Biochem. Physiol. C Toxicol. Pharmacol.* 129, 329-38.
- STOKSTAD E., 2015. *Infectious cancer found in clams*. *Science* 348, 170.
- STRAKOVA A., MURCHISON E. P., 2014. *The changing global distribution and prevalence of canine transmissible venereal tumour*. *BMC Vet. Res.* 10, doi: 10.1186/s12917-014-0168-9.
- STRAKOVA A., MURCHISON E. P., 2015. *The cancer which survived: insights from the genome of an 11 000 year-old cancer*. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 30, 49-55.
- TWARDOWSKA M., KUCHARCZYK G., ŁECHOTA G., STYPIŃSKA K., 2004. *Słownik biologia*. GREG, Kraków.
- UJVARI B., GATENBY R. A., THOMAS F., 2016a. *The evolutionary ecology of transmissible cancers*. *Infect. Genet. Evol.* 39, 293-303.
- UJVARI B., HAMEDE R., PECK S., PEMBERTON D., JONES M., BELOV K., MADSEN T., 2016b. *Immunoglobulin dynamics and cancer prevalence in Tasmanian devils (Sarcophilus harrisii)*. *Sci. Rep.* 6, doi: 10.1038/srep25093.
- WALKER C.W., VAN BENEDEN R. J., MUTTRAY A. F., BÖTTGER S. A., KELLEY M. L., TUCKER A. E., THOMAS W. K., 2011. *p53 Superfamily pro-*

- teins in marine bivalve cancer and stress biology.* Adv. Mar. Biol. 59, 1-36.
- WELSH J. S., 2011. *Contagious cancer.* Oncologist 16, 1-4.
- WOODS G. M., HOWSON L. J., BROWN G. K., TOVAR C., KREISS A., CORCORAN L. M., LYONS A. B., 2015. *Immunology of a transmissible cancer spreading among Tasmanian devils.* J. Immunol. 195, 23-29.

KOSMOS Vol. 66, 2, 297-311, 2017

MONIKA BARANOWSKA, MAREK FOL

Department of Immunology and Infectious Biology, Institute of Microbiology, Immunology and Biotechnology, Uniwersytetu of Lodz, Banacha 12/16, 90-237 Łódź, E-mail: marekfol@poczta.onet.pl

HORIZONTAL TRANSMISSION OF CANCER CELLS

Summary

There are three documented cases of contagious cancers occurring in natural environment – devil facial tumor disease, canine transmissible venereal tumor and leukemia-like clam cancer. The tumor cells collected from different locations have identical chromosomal rearrangements and they are genetically distinct from their hosts. All the types of transmissible cancers come from an original, common ancestor and they spread through horizontal transmission between individuals. The neoplastic cells are transported through physical contact (dogs and Tasmanian devils) or by environmental factors, e.g. water (soft-shell clams). The mechanisms that led to appearance of the transmissible cancers and that allow the cancer to avoid the host immune response are not yet fully known. In this context, the genetic diversity of animal populations and the lack or disorder of the self/nonself-immune recognition may play a role. In-depth knowledge of biology of this type of cancer: how they can spread, cause metastasis, and avoid immune response, may help to elucidate biology of other cancers.

Key words: canine transmissible venereal tumor, clam leukemia, devil facial tumor disease, tumors.