

**Transmissible Tasmanian devil facial tumor disease**

Bujak J., Ulewicz K., Majchrzak K., Department of Physiological Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Sciences – SGGW

The aim of this paper was to provide comprehensive overview of the unique, transmissible malignancy called DFTD (Devil Facial Tumor Disease). Within just 20 years DFTD decimated the population of Tasmanian devil, an endemic species of marsupial. The disease is characterized by the presence of large tumors around the mouth and neck that often metastasize to the internal organs. It is very unusual infectious cancer. The death of the animal occurs within six months after the first clinical symptoms. The scientific community disagrees about the etiology and pathogenesis of the DFTD. On the basis of available papers, we have described histopathology and genetics of the DFTD. DFTD is an example of how loss of genetic diversity within populations increases threats from pathogens. We have also discussed the two theories about DFTD etiology: 1) virus theory and 2) allograft theory. Furthermore, we have provided two other examples of transmissible tumors, such as canine transmissible venereal tumor (CTVT) and transmissible Syrian hamster sarcoma.

**Keywords:** Tasmanian devil, transmissible facial tumor disease.

Choroby nowotworowe stanowią obecnie jeden z najpoważniejszych problemów, z jakim boryka się medycyna ludzi i weterynaryjna. Pomimo ogromnego postępu w technikach diagnostycznych, wykorzystujących metody biologii molekularnej i odkryciu mutacji skorelowanych z nowotworzeniem czy onkogennych wirusów, mechanizmy transformacji nowotworowej wciąż nie zostały do końca poznane. Intrygującym zagadnieniem jest potencjalna możliwość przenoszenia się komórek nowotworowych z osobnika na osobnika. Przykładem takiego procesu może być choroba nowotworowa twarzy diabła tasmańskiego – DFTD (devil facial tumor disease), która doprowadziła do zdziesiątkowania populacji tego gatunku w zaledwie kilka lat. Diabeł tasmański (*Sarcophilus harrisii*) jest gatunkiem niewielkiego torbacza, endemicznie występującego w Tasmanii. Obecnie na skutek epidemii DFTD znajduje się na liście gatunków zagrożonych wyginięciem.

DFTD charakteryzuje się obecnością dużych guzów, które zlokalizowane są głównie w obrębie twarzy, szyi i karku. Nowotwór często daje przerzuty do innych narządów, w tym do serca i płuc. Śmierć następuje w przeciągu 6 miesięcy od wystąpienia pierwszych objawów (1).

## Zaraźliwa choroba nowotworowa twarzy diabła tasmańskiego (*Sarcophilus harrisii*)

Joanna Bujak, Katarzyna Ulewicz, Kinga Majchrzak

z Katedry Nauk Fizjologicznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

Pierwszy przypadek DFTD został zanotowany w 1996 r. w parku narodowym Mount William w północno-wschodniej części Tasmanii. Choroba zaczęła rozprzestrzeniać się w szybkim tempie, obejmując do 2006 r. ponad połowę terytorium Tasmanii. W niektórych rejonach dotkniętych DFTD spadek populacji diabła tasmańskiego sięgnął prawie 90%. Szacuje się, że z powodu DFTD liczebność populacji diabłów tasmańskich spadła z około 100 tys. do około 40 tys. osobników (2).

### Zaraźliwy nowotwór twarzy

DFTD dotyczy głównie młodych, dojrziałych płciowo zwierząt powyżej drugiego roku życia (1). Szerzenie się choroby następuje najprawdopodobniej w wyniku pokąsania w trakcie okresu godowego lub w wyniku walki o pokarm. Zmiany nowotworowe lokalizują się więc początkowo w okolicy twarzy i jamy ustnej (1). Mają postać litych mas. W miarę wzrostu guzów pojawiają się na nich owrzodzenia, co wiąże się z dużym dyskomfortem i bolesnością, a zwierzęta tracą apetyt i przestają przyjmować pokarm. Choroba charakteryzuje się śmiertelnością osiagającą do 100% w czasie do sześciu miesięcy od rozpoznania (3). Składa się na to kilka czynników. Zwierzęta giną z powodu posocznicy będącej rezultatem wtórnego zakażenia bakteryjnego owrzodzonych guzów i powodującą niewydolność ogólnonarządową. W zaawansowanych przypadkach guzy są na tyle duże i owrzodzone, że ból całkowicie uniemożliwia zwierzęciu pobieranie pokarmu, prowadząc do anoreksji, a następnie wyniszczenia. Brak apetytu i spadek masy ciała może również wynikać z problemów z lokalizacją jedzenia w wyniku zaburzeń funkcjonowania narządów zmysłów (zmiany często lokalizują się w okolicy powiek, oczodołów i nosa; 4). W miarę rozwoju choroby dochodzi również do tworzenia odległych przerzutów nowotworowych u około 65% chorych zwierząt, najczęściej do węzłów chłonnych, płuc, śledziony, nerek, serca oraz otrzewnej (3).

Etiologia choroby nie została do końca poznana. Wiadomo, że diabły tasmańskie charakteryzują się wysoką podatnością na

rozwoj wszystkich nowotworów. W 1979 r. Griner (5) przeprowadził badania na grupie zwierząt z zoo w San Diego. Jego prace ujawniły, że nowotwory były najczęstszą chorobą, na którą cierpiały te zwierzęta (50% przypadków). Niemniej w przeciwieństwie do DFTD wszystkie nowotwory były pochodzenia nabłonkowego i występowały z reguły u zwierząt starszych (5). Griner zauważył również, że samice były bardziej podatne na rozwój choroby nowotworowej, podczas gdy w przypadku DFTD płeć nie miała znaczenia. Ponadto masowe zachorowania zwierząt na DFTD w warunkach naturalnych nie mogły być wytłumaczone samą podatnością diabłów na nowotwory.

Początkowo przypuszczano, że DFTD może być spowodowane przez środki ochrony roślin lub inne toksyny pochodzenia antropogenicznego. Przeprowadzona została szczegółowa analiza pozostałości chemicznych w tkankach u diabłów chorych na DFTD i zdrowych osobników (6). Obejmowała ona metale ciężkie, herbicydy, pestycydy, dioksyny, dibenzofurany, polichlorowane bifenyle, polibromowane dibenzoetery, arsen, kadm i ołów. Jednak nie wykazała ona istotnych różnic, co pozwoliło wykluczyć rolę badanych substancji w rozwoju choroby. Kolejne badania wskazywały na zaraźliwą naturę tej choroby. Na bazie tych badań powstały dwie teorie na temat etiologii i rozprzestrzeniania się DFTD wśród diabłów tasmańskich: 1) teoria zakładająca, że czynnikiem etiologicznym DFTD jest wirus, 2) teoria allograftu, w myśl której żywe komórki nowotworowe przenoszą się w formie przeszczepu z osobnika na osobnika.

### Charakterystyka cyto- i histopatologiczna DFTD

W ramach badań nad pochodzeniem i patogenezą DFTD zespół Loh i wsp. (4) przeanalizował próbki zarówno muzealne, jak i pobrane od chorych zwierząt. W badaniach cytologicznych materiału z biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej guzów wykazano dużą ilość słabo zróżnicowanych, okrągłych komórek, wykazujących tendencję do tworzenia zlepek. Komórki te

były atypowe, wykazywały anizokariozę, anizocytotę, duży stosunek jądra do cytoplazmy (1:1,2) i niewiele figur mitotycznych (3). W obrazie histopatologicznym uwidoczniło się bardzo duże podobieństwo skrawków pobranych od osobników z różnych obszarów Tasmanii. Obserwowano głównie ogniska proliferacyjne złożone z pleomorficznych, okrągłych lub gwiaździstych komórek z dużym stosunkiem jądra do cytoplazmy, o kwasochłonnej cytoplazmie o włóknikowej strukturze i często zatartych granicach komórek. Nowotwory były dobrze odgraniczone torebką łącznotkankową, bogatokomórkowe i dobrze unaczynione. W wielu przypadkach komórki układały się w charakterystyczny sposób, tworząc skupiska o wzorze wirów, pasm, gniazd oraz układy palisadowate. Bardzo często obserwowano ogniska martwicy (w 73% przypadków; 3). W jednej czwartej przypadków wykazano zapalny naciek komórkowy o umiarkowanym charakterze w strefie marginalnej złożony głównie z neutrofilii i limfocytów. W poniżej 4% skrawków obserwowano inwazję do naczyń krwionośnych. Obraz mikroskopowy wyraźnie sugerował, że guzy wywodzą się z jednego typu komórek.

Na podstawie badań immunohistochemicznych guz został zakwalifikowany jako mięsak. Wykazano dodatni wynik barwienia przeciwko S-100 i wimentynie, nie wykazano natomiast obecności markerów tkanek nabłonkowych, takich jak cytokeratyna, EMA czy czynnik von Willebranda (4). Wykluczono hipotezę, jakoby guz był chłoniakiem. Autorzy sugerowali początkowo, że guz może mieć pochodzenie neuroendokrynne ze względu na dodatni wynik barwienia w kierunku enolazy, chromograniny A i synaptofizyny. Dalsze badania nie potwierdziły jednak obecności chromograniny A, za to ujawniły obecność markerów białkowych charakterystycznych dla obwodowego układu nerwowego. Dodatni wynik przeciwko periaksynie, jak również dalsze badania transkryptomu wykazały, że guz ten może wywodzić się z komórek Schwanna lub prekursorów tych komórek (7).

### Badania cytogenetyczne

Badania transkryptomyczne pozwoliły na weryfikację hipotez dotyczących genezy DFTD. Profil ekspresji mikroRNA guzów DFTD został porównany do profilu mikroRNA pochodzącego z różnych tkanek diabła tasmańskiego. Tkanką o najbardziej zbliżonym profilu ekspresji mikroRNA okazała się tkanka nerwowa, sugerując, że DFTD może być wynikiem transformacji nowotworowej komórek pochodzenia nerwowego (7). Z kolei analiza transkryptomu wykazała, że spośród 31 genów,

które charakteryzowały się nadekspresją w nowotworach DFTD, 45% stanowiły geny związane ze szlakiem mielinizacji komórek nerwowych, a najwyższą ekspresję wykazywał gen *MBP* (*myelin basic protein*; 7). Mielina jest produkowana w ośrodkowym układzie nerwowym przez oligodendrocyty oraz przez komórki Schwanna w obwodowym układzie nerwowym. Ekspresja markerów charakterystycznych dla komórek Schwanna (PRX, PMP22 i MPZ) oraz czynników transkrypcyjnych (SOX2, POU5F1 i JUN) zaangażowanych w różnicowanie tychże komórek również została potwierdzona w DFTD. Z tego względu Murchison i wsp. (7) zaproponowali, aby białko PRX (*periaxin*) stało się markerem diagnostycznym pozwalającym na szybką diagnostykę DFTD. Wykazano także podwyższoną ekspresję genów kodujących proopiomelanokortynę (POMC), chromograninę A i synaptofizynę, co wskazuje na pochodzenie neuroendokrynne DFTD (7).

### Teoria wirusowa

Sposób, w jaki DFTD rozprzestrzenia się w populacji diabła tasmańskiego, początkowo sugerował istnienie czynnika zakaźnego, onkogenego wirusa lub bakterii, wywołującego zmiany nowotworowe. Czynniki biologiczne są powiązane ze wzrostem prawdopodobieństwa zachorowania na dany typ nowotworu, np. *Helicobacter pylori* zwiększa ryzyko zachorowania na raka żołądka, wirusy *hepatitis* typu B i typu C biorą udział w patogenezie nowotworów wątroby, a wirusy *Papilloma* z występowaniem nowotworów szyjki macicy. Niemniej sama obecność wirusa czy bakterii nie stanowi ostatecznego czynnika decydującego o rozwoju choroby nowotworowej.

W przypadku DFTD jak do tej pory nie potwierdzono wirusowej etiologii choroby. Analiza guzów pobranych od 12 diabłów tasmańskich z użyciem mikroskopu elektronowego nie wykazała obecności struktur mogących świadczyć o wirusowym pochodzeniu nowotworzenia (8). Niemniej jednak Cui i wsp. (9) postulują, że DFTD może być powodowany przez zakażenie wirusowe o nieznaną etiologię. Na potwierdzenie swoich przypuszczeń Cui i wsp. (9) przytaczają klasyczne prace laureata Nagrody Nobla Francisca Peytona Rousa, który zajmował się zaraźliwym mięsakiem u drobiu. Rousowi udało się wywołać nowotwór za pomocą inokulacji supernatantu z hodowli komórek nowotworowych. Udowodnił on w ten sposób, że nowotwór ten nie rozprzestrzenia się jako przeszczep, ale jest indukowany przez onkogenne czynniki zakaźne w znajdującej się supernatancie z hodowli, tj. wirusy (10, 11). Podobne badania nie zostały jednak przeprowadzone

na diabłach tasmańskich – przeszczepiano jedynie komórki, ale nie sprawdzono, czy płyn z nad hodowli komórek nowotworowych może również prowadzić do rozwoju nowotworu.

### Teoria allograftu

Aktualnie postulowaną formą przeniesienia się DFTD z osobnika na osobnika jest teoria allograftu zakładająca, że komórki nowotworowe same w sobie stanowią czynnik zaraźliwy. Teoria allograftu została zaproponowana w 2006 r. przez Pearse'a i Swifta (12) w oparciu o wyniki badań kariotypu guzów DFTD oraz z uwzględnieniem zachowań społecznych diabłów tasmańskich. Badania, które przeprowadzili, ujawniły znaczące różnice pomiędzy kariotypem zdrowych komórek diabła tasmańskiego a kariotypem komórek pochodzących z guzów pobranych od osobników z DFTD. Prawidłowy kariotyp diabła tasmańskiego zawiera 7 par chromosomów, w tym chromosomy X i Y. Komórki nowotworowe DFTD pochodzące od różnych osobników charakteryzowały się natomiast obecnością 13 chromosomów, z których część była wynikiem fuzji bądź delecji odcinków pochodzących z różnych chromosomów. Cechą charakterystyczną komórek nowotworowych w przypadku DFTD był brak chromosomów płci, pary chromosomu 2, pojedynczy chromosom 6, delecja długiego ramienia chromosomu pierwszego oraz obecność 4 dodatkowych chromosomów markerowych dla DFTD. Badania te stanowiły zatem pierwszy dowód potwierdzający teorię allograftu.

Prace Siddle i wsp. (13) dostarczyły dowodów genetycznych potwierdzających, że komórki guzów DFTD stanowią allogeniczny przeszczep, który nie jest jednak rozpoznawany jako obcy przez układ immunologiczny gospodarza. Jedną z hipotez, która może tłumaczyć taki stan rzeczy, jest fenomen tzw. ucieczki immunologicznej nowotworu. Wiadomo, że dynamiczne interakcje pomiędzy układem odpornościowym a komórkami nowotworowymi pełnią ważną rolę w procesie nowotworzenia. Jeśli komórki immunologiczne nie rozpoznają i nie zniszczą zmienionych komórek, doprowadza to w konsekwencji do rozwoju i progresji nowotworu. Z drugiej strony, nowotwory w trakcie swojego rozwoju nabywają cech, które chronią je przed reakcją ze strony układu odpornościowego (14). Istnieje wiele mechanizmów molekularnych odpowiedzialnych za ucieczkę immunologiczną nowotworu. Początkowo przypuszczano, że brak ekspresji cząsteczek głównego układu zgodności tkankowej MHC może odpowiadać za brak zdolności komórek immunologicznych diabłów tasmańskich

do rozpoznania komórek DFTD jako obcych lub transformowanych nowotworowo. Niemniej Siddle i wsp. (13) wykluczyli tę hipotezę, wykazali bowiem ekspresję MHC klasy I i klasy II przy użyciu techniki RT-qPCR. Co ważniejsze, udowodnili, że przyczyną łatwego przenoszenia się komórek nowotworowych z osobnika na osobnika jest małe zróżnicowanie genetyczne cząsteczek MHC wynikające najprawdopodobniej ze zmniejszonej różnorodności genetycznej populacji diabła tasmańskiego.

Brak różnorodności puli genowej populacji może być następstwem procesów ewolucyjnych, takich jak efekt wąskiego gardła (bottleneck), efekt założyciela i chów wsobny. Jako przykład mogą posłużyć badania O'Brien i wsp. (15), które wykazały brak odrzucania przeszczepów skóry pomiędzy gepardami z południowej Afryki. Populacja gepardów charakteryzowała się skrajnie niską zmiennością genetyczną jako wynik efektu wąskiego gardła w przeszłości, co wpłynęło z kolei na brak zróżnicowania cząsteczek MHC. Populacja diabłów tasmańskich doświadczyła w ciągu ostatnich 150 lat znacznej fluktuacji liczebności (16). Ponadto zasięg występowania diabła tasmańskiego ogranicza się jedynie do Tasmanii, a populacje endemicznych gatunków występujące na wyspach z reguły mają obniżone zróżnicowanie genetyczne (17). Niemniej w ostatnich badaniach Siddle i wsp. (18) udowodnili, że komórki DFTD nie wykazują powierzchniowej ekspresji MHC. Ponadto podkreślili, że zmiany w ekspresji genów MHC nie są spowodowane przez mutacje, lecz są regulowane epigenetycznie. Tłumaczy to zatem, dlaczego układ immunologiczny nie rozpoznaje komórek DFTD jako obcych, ale daje również nadzieję na przywrócenie ekspresji MHC przy użyciu IFN $\gamma$  (18).

Przełomem w badaniach nad patogeną choroby były szeroko zakrojone badania genomiczne. Murchison i wsp. (7) przeprowadzili genotypowanie mikrosatelitarnego DNA komórek pobranych z guzów od osobników z DFTD oraz komórek uzyskanych ze zdrowych tkanek diabłów tasmańskich pochodzących z różnych obszarów Tasmanii. Analiza 14 loci mikrosatelitarnych ujawniła, że wszystkie analizowane guzy DFTD miały podobny genotyp, który był jednakże odmienny od genotypu gospodarza. Wynik ten stanowił kolejne potwierdzenie teorii allograftu, sugerując, że komórki nowotworowe pochodziły od jednego osobnika.

W 2012 r. przeprowadzono szczegółową analizę genomu diabła tasmańskiego oraz zsekwencjonowano i zanalizowano genomy dwóch geograficznie odległych subklonów komórek DFTD (19). W badaniach nie udało się wykazać obecności

charakterystycznego dla chromosomu Y genu SRY w guzach DFTD. Natomiast udało się wykazać obecność chromosomu X w dwóch kopiach. Na tej podstawie uznano, że osobnikiem, który dał początek zaraźliwemu nowotworowi twarzy diabła tasmańskiego, była samica. W przeciwieństwie do Murchison i wsp. (19), Cui i wsp. (9) wykazali obecność charakterystycznego dla samców genu SRY w guzach DFTD, podważając tym samym teorię, jakoby nowotwór pochodził od samicy i rozprzestrzenił się jako allograft.

### Zaraźliwe nowotwory u innych gatunków zwierząt

DFTD nie jest odosobnionym przypadkiem zaraźliwego nowotworu. Kolejnym znanym przypadkiem jest guz lub mięsak weneryczny psów (canine transmissible venereal tumor – CTVT, zaraźliwy guz weneryczny, mięsak zakaźny, guz Sticker), w przypadku którego komórki nowotworowe również stanowią swego rodzaju czynnik zakaźny. Pomimo że CTVT, podobnie jak w przypadku DFTD, jest przenoszony z osobnika na osobnika (transfer następuje podczas kopulacji lub innych zachowań seksualnych, jak lizanie czy obwąchiwanie), to jednak nie stanowi on zagrożenia dla populacji psów, charakteryzuje się niską śmiertelnością i rzadko daje przerzuty (20). Przypuszcza się, że historia CTVT sięga 7800–78 000 lat wstecz w przeciwieństwie do DFTD, który pojawił się około 15–20 lat temu (20). Nie wiadomo, czy CTVT w ciągu wielopokoleniowej ewolucji somatycznej zatracił swoją złośliwość i stał się przez to bardziej podobny do pasożytniczego nowotworu. Warto również podkreślić, że CTVT dotyczył kilka gatunków psowatych i różne ich populacje, dlatego też trudno przewidzieć rozwój DFTD, opierając się na historii CTVT, ponieważ diabeł tasmański jest gatunkiem endemicznym, a jego populacja jest niewielka.

Kolejny przypadek występowania zakaźnych nowotworów stanowią mięsaki u chomików syryjskich (*Mesocricetus auratus*). W przeciwieństwie do DFTD i CTVT, które wydają się pochodzić od jednego osobnika, u chomików syryjskich odkryto kilka różnych linii mięsaków pochodzących od różnych osobników (21). Przeniesienie nowotworu najczęściej następuje w wyniku gryzienia guzów nowotworowych oraz podczas aktów kanibalizmu (21). Ponadto, zostało udokumentowane, że komórki nowotworowe z jednego osobnika mogą być przeniesione na drugiego za pośrednictwem komarów (22).

U bezkręgowców udokumentowano występowanie nowotworu przypominającego białaczkę u małża małgiew piaszkołaz

(*Mya arenaria*; 23). Najnowsze badania postulują również, że nowotwór przenosi się z osobnika na osobnika jako allograft komórek nowotworowych (24). Niemniej nie jest wyjaśnione, w jaki sposób komórki nowotworowe mogłyby przenosić się pomiędzy małżami. Potwierdzenie takiego pochodzenia białaczkopodobnych nowotworów u małży wymaga jednak dalszych badań.

Oprócz przenoszenia się komórek nowotworowych pomiędzy osobnikami tego samego gatunku, istnieją doniesienia o przeszczepach międzygatunkowych. Muehlenbachs i wsp. (25) opisali przypadek mężczyzny zakażonego ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), u którego biopsje z węzłów chłonnych oraz płuc wykazały obecność monomorficznych proliferujących komórek, wskazujących na proces transformacji nowotworowej. Niemniej dalsze badania ujawniły „nie-ludzkie” pochodzenie komórek, które pochodziły od tasiemca karłowatego (*Hymenolepis nana*), którego nosicielem był pacjent. Przypuszcza się, że immunosupresja spowodowana obecnością HIV pozwoliła na akumulację mutacji somatycznych w populacji komórek macierzystych tasiemca, doprowadzając ostatecznie do ich transformacji nowotworowej (25).

### Przyszłość diabła tasmańskiego

Z danych historycznych wynika, że populacja diabła tasmańskiego jest podatna na fluktuacje liczebności (26). Dlatego mimo wysokiej śmiertelności związanej z DFTD, populacja wciąż ma szansę na odbudowę. Trwają prace nad opracowaniem odpowiedniego programu rozrodzenia diabła tasmańskiego, który ma zapewnić ciągłość populacji, oraz programu szczepień przeciwko DFTD. Podjęto próby leczenia DFTD z zastosowaniem doksorubicyny i karboplatyny (27). Warto również podkreślić, że w odpowiedzi na DFTD w populacji diabłów tasmańskich doszło do obniżenia wieku dojrzałości rozrodczej samic, co wskazuje na dynamiczny proces adaptacji gatunku do zaistniałych warunków (28). Badania genomiczne ujawniły, że zwierzęta z zachodniej części Tasmanii są (przynajmniej częściowo) odporne na DFTD (26, 29). Ujvari i wsp. (30) badali znaczenie statusu immunologicznego diabłów tasmańskich na podatność na zakażenie DFTD. Badania wskazywały na silną korelację między stężeniem IgM do IgG a rozpowszechnieniem choroby. Co więcej, okazało się, że wraz z wiekiem dochodzi do jego spadku, a u diabłów tasmańskich dwuletnich jest relatywnie wyższa ekspresja immunoglobulin klasy IgG w stosunku do IgM. Ponadto ani wiek, ani płeć, czy nawet

bezwzględna ekspresja przeciwciał nie determinowały wrażliwości na zachorowanie na DFTD. Jedynie znaczenia miał stosunek immunoglobulin wymienionych klas. U osobników z relatywnie wyższą ekspresją IgM do IgG rzadziej dochodziło do rozwoju choroby (30). Ponadto w 2014 r. udało się opisać tetraploidalny wariant nowotworu, który jest powiązany z niższą śmiertelnością (31).

Badania nad DFTD wciąż trwają, dostarczając nowych danych na temat natury zakaźnych nowotworów. Pomimo że istnieją dowody, że DFTD rozprzestrzenia się jako przeszczep komórek nowotworowych, nie można jednoznacznie wykluczyć jego wirusowej etiologii. Potencjalną przyczynę mogą też stanowić inne czynniki, np. białka czy mRNA przenoszone w mikropęcherzykach pomiędzy komórkami.

### Piśmiennictwo

- O'Neill I.D.: Tasmanian devil facial tumor disease: insights into reduced tumor surveillance from an unusual malignancy. *Int. J. Cancer*. 2010, **127**, 1637–1642.
- McCallum H.: Tasmanian devil facial tumour disease: lessons for conservation biology. *Trends. Ecol. Evol.* 2008, **23**, 631–637.
- Loh R., Bergfeld J., Hayes D., O'hara A., Pycroft S., Ravidal S., Sharpe R.: The pathology of Devil Facial Tumor Disease (DFTD) in Tasmanian Devils (*Sarcophilus harrisii*). *Vet. Pathol.* 2006, **43**, 890–895.
- Loh R., Hayes D., Mahjoor A., O'Hara A., Pycroft S., Ravidal S.: Immunohistochemical characterisation of Devil Facial Tumor Disease (DFTD) in Tasmanian Devils (*Sarcophilus harrisii*). *Vet. Pathol.* 2006, **43**, 896–903.
- Griner L.A.: Neoplasm in Tasmanian devils (*Sarcophilus harrisii*). *J. Natl. Cancer Inst.* 1975, **62**, 589–595.
- Pye R.J., Woods G.M., Kreiss A.: Devil Facial Tumor Disease. *Vet. Path.* 2016, **53**, 726–736.
- Murchison E.P., Tovar C., Hsu A., Bender H.S., Kheradpour P., Rebbeck C.A., Obendorf D., Conlan C., Bahlo M., Blizard C.A., Pycroft S., Kreiss A., Kellis M., Stark A., Karkins T.T., Marshall Graves J.A., Woods G.M., Hannon G. J., Papenfuss A.T.: The Tasmanian Devil transcriptome reveals Schwann cell origins of a clonally transmissible cancer. *Science*. 2010, **327**, 84–87.
- Pycroft S., Pearce 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.: Towards a case definition for Devil Facial Tumor Disease: What is it? *Eco. Health*. 2007, **4**, 346–351.
- Cui X., Wang Y., Hua B., Miller W., Zhao Y., Cui H., Kong X.: Sex determination by SRY PCR and sequencing of Tasmanian devil facial tumour cell lines reveals non-allo-graft transmission. *BBRC*. 2016, **474**, 29–34.
- Rous P.: A transmissible avian neoplasm (sarcoma of the common fowl). *J. Exp. Med.* 1910, **12**, 696–705.
- Rous P.: A sarcoma of the fowl transmissible by an agent separable from the tumor cells. *J. Exp. Med.* 1911, **13**, 397–411.
- Pearse A.M., Swift K.: Allograft theory: Transmission of devil facial-tumor disease. *Nature*. 2006, **439**, 549.
- Siddle H.V., Kreiss A., Eldridge M.D.B., Noonan E., Clarke C.J., Pycroft S., Woods G.M., Belov K.: Transmission of a fatal clonal tumor by biting occurs due to depleted MHC diversity in a threatened carnivorous marsupial. *PNAS*. 2007, **104**, 16221–16226.
- Ryungsa K., Manabu E., Kazuaki T.: Cancer immunoe-diting from immune surveillance to immune escape. *Im-munology*. 2007, **121**, 1–14.
- 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.: Genetic basis for species vulnerability in the cheetah. *Science*. 1985, **227**, 1428–1434.
- Bradshaw C.J.A., Brook B.W.: Disease and the devil: density-dependent epidemiological processes explain historical population fluctuations in the Tasmanian devil. *Eco-graphy*. 2005, **28**, 181–190.

- Frankham R.: Do island populations have less genetic variation than mainland populations? *Heredity*. 1997, **78**, 311–327.
- Siddle H.V., Kreiss A., Tovar C., Yuen C.K., Cheng Y., Belov K., Swift K., Pearce A.M., Hamede R., Jones M.E., Skjold K., Woods G.M., Kaufman J.: Reversible epigenetic down-regulation of MHC molecules by devil facial tumour disease illustrates immune escape by a contagious cancer. *PNAS*. 2013, **110**, 5103–5108.
- 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., Khrebukova L., Kingsbury Z., Kowarsky M., Kreiss A., Luo S., Marshall J., McBride D.J., Murray L., Pearce 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.J., Carter N.P., Papenfuss A.T., Futreal P.A., Campbell P.J., Yang F., Bentley D.R., Evers D.J., Stratton M.R.: Genome Sequencing and Analysis of the Tasmanian Devil and Its Transmissible Cancer. *Cell*. 2012, **148**, 780–791.
- Jones E.J., Cheng Y., Belov K.: The origin, dynamics, and molecular evolution of transmissible cancers. *Adv. Genomics. Genet.* 2015, **5**, 317–326.
- Ostrander E.A., Davis B.W., Ostrander G.K.: Transmissible Tumors: Breaking the Cancer Paradigm. *Trends Genet.* 2016, **32**, 1–15.
- Banfield W.G., Woke P.A., MacKay C.M., Cooper H.L.: Mosquito Transmission of a Reticulum Cell Sarcoma of Hamsters. *Science*. 1965, **148**, 1239–1240.
- Brown, R.S., Wolke R.E., Salla S.B., Brown C.W.: Prevalence of neoplasia in 10 New England populations of the soft-shell clam (*Mya arenaria*). *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1978, **298**, 522–534.
- Metzger, M.J., Reinish C., Sherry J., Goff S.P.: Horizontal transmission of clonal cancer cells causes leukemia in soft-shell clams. *Cell*. 2015, **161**, 255–263.
- Muehlenbachs A., Bhatnagar J., Agudelo C.A., Hidron A., Eberhard M.L., Mathison B.A., Frace M.A., Ito A., Metcalfe M.G., Rollin D.C., Visvesvara G.S., Pham C.D., Jones T.L., Greer P.W., Vélez Hoyos A., Olson P.D., Diazgranados L.R., Zaki S.R.: Malignant Transformation of *Hymenolepis nana* in a Human Host. *N. Engl. J. Med.* 2015, **373**, 1845–1852.
- Miller W., Hayes V.M., Ratan A., Petersen D.C., Wittekindt N.E., Miller J., Walenz B., Knight J., Qi J., Zhao F., Wang Q., Bedoya-Reina O.C., Katiyar N., Tomsho L.P., Kasson L.M., Hardie R.A., Woodbridge P., Tindall E.A., Bertelsen M.F., Dixon D., Pycroft S., Helgen K.M., Lesk A.M., Pringle T.H., Patterson N., Zhang Y., Kreiss A., Woods G.M., Jones M.E., Schuster S.C.: Genetic diversity and population structure of the endangered marsupial *Sarcophilus harrisii* (Tasmanian devil). *PNAS*. 2012, **109**, 12348–12353.
- Phalen D.N., Frimberger A.E., Peck S., Pycroft S., Harsmen C., Lola S., Moore A.S.: Doxorubicin and carboplatin trials in Tasmanian devils (*Sarcophilus harrisii*) with Tasmanian devil facial tumor disease. *Vet. J.* 2015, **206**, 312–316.
- Lachish S., McCallum H., Jones M.: Demography, disease and the devil: life-history changes in a disease-affected population of Tasmanian devils (*Sarcophilus harrisii*). *J. Anim. Ecol.* 2008, **78**, 427–436.
- Siddle, H., Marzec, J., Cheng, Y., Jones, M., Belov, K.: MHC gene copy number variation in Tasmanian devils: implications for the spread of a contagious cancer. *Proc. Biol. Sci.* 2010, **277**, 2001–2006.
- Ujvari B., Hamede R., Peck S., Pemberton D., Jones M., Belov K., Madsen T.: Immunoglobulin dynamics and cancer prevalence in Tasmanian devils (*Sarcophilus harrisii*). *Sci. Rep.* 2016, **6**, 25093.
- Ujvari B., Pearce A.M., Swift K., Hodson P., Hua B., Pycroft S., Taylor R., Hamede R., Jones M., Belov K., Madsen T.: Anthropogenic selection enhances cancer evolution in Tasmanian devil tumours. *Evol Appl.* 2014, **7**, 260–265.
- Woods G.M., Howson L.J., Brown G.K., Tovar C., Kreiss A., Corcoran L.M., Lyons A.B.: Immunology of a Transmissible Cancer Spreading among Tasmanian Devils. *J. Immunol.* 2015, **195**, 23–29.

Mgr Joanna Bujak,  
e-mail: jkbujak11@gmail.com

## Automat biochemiczny MINDRAY BS-120



## Automat hematologiczny 3-diff MINDRAY BC-2800vet



## Najnowszy automat hematologiczny 5-diff MINDRAY BC-5000vet



(cytometria przepływowa + laser)

**STAMAR**®

Autoryzowany  
i wyłączny dystrybutor sprzętów  
firmy **mindray**  
do laboratorium weterynaryjnego

Tel.: 601 845 055 (Marek)  
726 300 777 (Dominika)