

Сања Алексић-Ковачевић<sup>1</sup>

## ТРАНСМИСИВНИ ТУМОРИ ЖИВОТИЊА И ПРОГНОСТИЧКИ ПАРАМЕТРИ

### Кратак садржај

Трансмисивни венерични тумор паса (*CTVT*) и неопластична болест лица тасманијског ђавола (*DFTD*) једина су два позната природноклонски трансмисивна тумора. Ови канцери се шире физичким преношењем туморских ћелија на другог домаћина, путем трансплантације, односно превазилажењем баријере хистокompatibilности. Упркос њиховој заједничкој етиологији, *CTVT* и *DFTD* имају посебне развојне и адаптационе механизме. Квалитативно и квантитативно одређивање биолошких прогностичких фактора у ткиву оболелих животиња говори директно о способности метастазирања тумора, а тиме и о прогнози неопластичне болести. Праћење клиничких и биолошких прогностичких фактора значајно је за дијагнозу, терапију и предикцију тумора код људи и животиња.

**Кључне речи:** трансмисивни тумори, прогностички параметри, имунохистохемија.

Sanja Aleksić-Kovacević<sup>2</sup>

## TRANSMISSIBLE TUMORS IN ANIMALS AND PROGNOSTIC PARAMETERS

### Abstract

Canine transmissible venereal tumor (CTVT) and Tasmanian devil facial tumor disease (DFTD) are the only two known naturally occurring clonally transmissible cancers. These cancers are transmitted by the physical transfer of viable tumor cells that can be transplanted across histocompatibility barriers into unrelated hosts. Despite their common etiology, CTVT and DFTD have unique life histories. The qualitative and quantitative determination of the biological prognostic factors in the tissue of affected animals directly indicates possible tumour metastasizing, and consequently also the prognosis of the neoplastic disease. The monitoring of clinical and biological prognostic factors is important for the therapy and prediction of tumours in humans and animals.

**Key words:** transmissible tumors, prognostic parameters, immunohistochemistry.

---

<sup>1</sup> Др Сања Алексић-Ковачевић, професор, Катедра за патологију, Факултет ветеринарске медицине, Београд.

<sup>2</sup> PhD Sanja Aleksić-Kovacević, Professor, Department of pathology, Faculty of veterinary medicine, Belgrade.

## УВОД

Први тумори вирусне етиологије код животиња – авијарна мијелобластоza и *Raus*-ов сарком, описани су почетком двадесетог века, а двадесетак година касније, *Shope* 1932. године описује папиломе код кунића. *Bittner* 1936. године расветљава вирусну етиологију и трансмисивност тумора млечне жлезде мишева, а *Gross* 1954. године код исте врсте описује улогу полиомавируса у настанку тумора. Десетак година касније, *Jarret* 1964. износи експериментално добијене резултате о преносивости лимфосаркома мачака и описује улогу ретровируса мачака у настанку ових тумора. До краја двадесетог века, ретровирусима се приписује улога у настанку тумора и код других животињских врста, пре свега код говеда.

Исте године откривен је и први туморогени вирус код људи – херпервирус *Epstein Barr* (*EBV*), код пацијената са карциномом назофаринкса. Данас се сигурно зна да су бројни вируси укључени у патогенезу тумора, мада највише података има за онкогене вирусе животиња. Онкогени ефекат могу испољити РНК вируси (ретровируси) и ДНК вируси (херпесвируси, аденовируси, паповавируси, поксвируси). Већина ових вируса показује изразиту специфичност за врсту животиње, а за неке од њих, пре свега оне вирусе описане код мајмуна, претпоставља се зоонотски потенцијал. До данас није описан вирус који би у условима природне, спонтане инфекције имао заједнички туморогени потенцијал за људе и животиње.

Међутим, треба имати у виду чињеницу да трансформација нормалне у неопластичну ћелију настаје као последица активације протоонкогена. Протоонкогени су нормални ћелијски гени који контролишу диференцијацију, умножавање и прилагођавање ћелија на повећање активности. Онкогени су прво откривени у РНК онкогеним вирусима, они су слични генима који се налазе у нормалним ћелијама познатим као протоонкогени или ћелијски онкогени. Велика сличност ћелијских онкогена (c-onk) и вирусних онкогена (v-onk) последица је начина настанка вирусних онкогена. Вирусни онкоген је, наине, мање или више промењен ћелијски онкоген, који је укључен у вирусни геном приликом неке раније

вирусне инфекције. На овај начин је настао вирус који садржи туђи ген који може индуковати неопластичну трансформацију.

Трансмисивни венерични тумор паса (*CTVT*) и неопластична болест лица тасманијског ђавола (*DFTD*) једина су два позната природноклонски трансмисивна тумора. Ови канцери се шире физичким преношењем туморских ћелија на другог домаћина, путем трансплантације, односно превазилажењем баријере хистокомпатибилности. Упркос њиховој заједничкој етиологији, *CTVT* и *DFTD* имају посебне развојне и адаптационе механизме.

## МЕТОДЕ

**Квалитативно и квантитативно одређивање биолошких прогностичких фактора у ткиву оболелих животиња** говори директно о способности метастазирања тумора, а тиме и о прогнози неопластичне болести. Праћење клиничких и биолошких прогностичких фактора значајно је за терапију и предикцију тумора код људи и животиња.

У неким случајевима, пресудан значај за даљу прогнозу и терапију тумора има вирусни статус. Наине, познато је да код људи са недиферентованим карциномом назофаринкса позитиван *EBV* статус (*Epstein-Barr* вирус) представља значајан чинилац повољне прогнозе. Разлог за ово је могућност терапије ове вирусне инфекције. Насупрот томе, позитиван ретровирусни (*FeLV*) статус код мачака умањује смисао терапије болести, фаворизујући еутаназу као једино решење у случају ретровирусима индукованог лимфома мачака. Имунофенотип тумора код мачака нема предиктивни значај уколико је животиња *FeLV* позитивна (Kovačević et al., 1997).

За разлику од мачака, код паса је имунофенотипизација лимфома драгоцен дијагностичка и прогностичка процедура и представља есенцијални предуслов за примену одговарајуће терапије. Два фактора значајна за прогнозу лимфома код паса су имунофенотип и подстадијум болести одређен према *WHO* класификацији (класификација тумора по критеријумима Светске здравствене организације). Већина аутора сматра да су пси са *CD3* имунореактивним туморима (Т

ћелијски лимфоми) изложени краћој ремисији и времену преживљавања од оних са Б-ћелијским лимфомима. Након примене одговарајућег хемиотерапијског протокола, 80% паса са Б-ћелијским лимфомом улазе у ремисију у првој години (Aleksić-Kovačević et al., 2001).

За разлику од паса, CD3 имунореактивност лимфома није лош прогностички знак код мачака. Код ових животиња свакако је најзначајнији прогностички чинилац *FeLV* статус, па је неопходно прво искључити *FeLV* инфекцију, а онда применити одговарајући хемиотерапијски протокол. У том случају, могућност преживљавања код трећине мачака са оваквим лимфомима износи око осамнаест месеци од момента постављања дијагнозе (Алексић-Ковачевић, 2005).

У туморским ћелијама паса са трансмисивним венеричним тумором, употребом антитела за моноцитно-макрофагну линију добија се позитивна реакција, што указује на порекло ових ћелија из костне сржи. Наиме, утврђено је да туморске ћелије експримирају CD45R, који се налази и на ћелијама мастоцитима. Имунохистохемијским испитивањима, применом антитела за виментин, синаптофизин и мелан А, установљено је да туморске ћелије неопластичне болести лица тасманијског ђавола воде порекло од неуроектодерама (Murchison et al., 2010). Ово уједно представља основну имунофенотипску разлику између два до сада позната клонски трансмисивна тумора карнивора.

## РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА

**Трансмисивни венерични тумор паса – CTVT** настаје физичким преношењем туморских ћелија приликом парења и манифестује се туморским творевинама у пределу пениса или вагине, мада се лезије могу јавити и екстрагенитално на кожи, и оралној, назалној и конјунктивалној слузници. Клонску трансмисију ових тумора први пут су описали, после успешне туморске трансплантације, Nowinsky 1876. и Sticker 1906. године. Њихови експерименти су указали на то да се тумор може пренети директним трансфером канцерских ћелија, односно туморског ткива са вагине кује на пенис пса и обрнуто. Упркос брзом расту овог тумора, метастазе су веома ретке (5%) и описане су у регионалним лимфним чворовима, бубрезима, слезини, оку, мозгу, мезентеријалним лимфним

чворовима и перитонеуму. CTVT се данас, углавном после хируршке обраде и према одговарајућем терапијском протоколу, успешно лечи, а понекад улази спонтано у регресију. Хистолошки, униформне округласте или полиедарне ћелије код овог тумора понекад је тешко разликовати од ћелија лимфома, посебно када се CTVT јави у екстрагениталном положају. Данас је познато да овај тумор настаје из моноцитно-макрофагне линије. Ово је потврђено и случајним налазом *Leishmania infantum* у туморским ћелијама код неких паса у географским подручјима са лајшманиозом, јер је познато да се овај узрочник налази у макрофагима.

Теорију клонске трансмисије подржавају и резултати цитогенетских испитивања. Они указују на то да пси са трансмисивним венеричним тумором у туморским ћелијама имају различит број хромозома. Наиме, нормалан број хромозома код паса је 78, а у ћелијама трансмисивног венеричног тумора од 57 до 64. У њиховом кариотипу се налази од 15 до 17 метацентричних или субметацентричних хромозома. Значајна сличност у кариотипу ћелија CTVT запажена је код паса на различитим континентима, што сугерише заједничко порекло и наглашава стабилност овог кариотипа. Филогенетска испитивања такође указују на то да су ћелије CTVT најстарије познате соматске ћелије, које су вероватно постојале код вука пре неколико хиљада година (Kabuusu et al., 2010).

Други трансмисивни тумор животиња описан је први пут 1996. године, код карнивора (тасманијског ђавола – *Sarcophilus harrisi*) који представља ендемску врсту у Тасманији. Од тада до данас, популација ових животиња смањена је за 60%, а ако се настави стопа угинућа услед ових тумора, ова животињска врста би могла нестати за 25 до 35 година.

**Неопластична болест лица тасманијског ђавола (DFTD)** се преноси у току борбе, приликом уједа у пределу лица. Неоплазма расте веома брзо и са примарног положаја, у пределу уста и лица, метастазира у различите органе. Цитолошки, овај тумор се састоји од недиференцираних округлих или вретенастих ћелија, а имунохистохемијски је установљено да туморске ћелије воде порекло од неуроектодерама. Новије

студије указују на порекло овог тумора од Шванових ћелија. Захваљујући резултатима имунофенотипизације, развили су се дијагностички маркери значајни за контролу ове клонски трансмисивне неоплазме (Murchison et al., 2010).

Постоје бројни покушаји у хуманој и у ветеринарској медицини да се истраживањем генетске основе малигних тумора утврде прогностички параметри значајни за дужину преживљавања пацијента. У том смислу, дефинисање прогностичких фактора који се односе на генотипска и имунофенотипска обележја туморске ћелије значајно је за терапијско одлучивање.

**Регулација ћелијског циклуса** обухвата бројне активирајуће и инхибиторне протеине чији је поремећај евидентан у многим малигним туморима код људи и животиња. Протеински продукт *p53* гена, тумор супресора, који се назива чуваром генома, надзире интегритет ДНК. Наиме, у случају оштећења ДНК доводи до заустављања ћелијског циклуса, како би се оштећење поправило, или води ћелију у апоптозу. Тако се спречава преношење мутације на ћелије ћерке. Губитак или мутација *p53* је удружен са повећаним ризиком за настанак тумора и представља далеко најчешћу генетску алтерацију у туморима. Познато је да су протеини мутираног *p53* гена много стабилнији, и акумулирају се у једру туморских ћелија, где се лако детектују имунохистохемијским методама. Експресија *p53* као прогностички фактор преживљавања се описује у многим малигним туморима. За мутацију *p53* гена могу бити одговорни и латентни вирусни гени, као што су *EBV* код људи и лабораторијских глодара, *FeLV* и *FeSV* гени код мачака, *BLV* код говеда и други (Murakami et al., 2000). Експресија *p53* и других прогностичких и имунофенотипских параметара код клонски трансмисивних тумора тренутно представља предмет интересовања бројних истраживача (Kabuusu et al., 2010; Murchison et al., 2010).

## ЗАКЉУЧАК

За постављање ваљане дијагнозе, предикцију и терапију тумора, од непроцењивог значаја је примена биолошких прогностичких фактора у самом ткивном исечку тумора. Ово фаворизује имунохистохемијско одређивање пре свега прогностичких фактора раста, односно маркера ћелијске пролиферације, имунофенотипа, фактора ангиогенезе и бројних активирајућих и инхибиторних протеина. Резултати имунохистохемијских метода представљају данас есенцијални предуслов за дијагнозу, прогнозу и терапију неопластичних болести код људи и животиња.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Aleksić-Kovačević, S., Jelesijević, T., 2001, *Morphological, histopathological and immunohistochemical study of canine malignant lymphoma*, Acta Vet. 51, 245–254.
2. Алексић-Ковачевић, С., 2005, *Лимфому паса и мачака*, монографија.
3. Kabuusu, R. M., Ctroup, D. F., Fernandez, C., 2010, *Risk factors and characteristics of canine transmissible venereal tumours in Grenada, West Indies*, Vet. Comp. Oncol. 8, 50–55.
4. Kovačević, S., Kipar, A., Kremendahl, J., Teebkenschuler, D., Grant, C. K., Reinacher, M., 1997, *Immunohistochemical diagnosis of feline leukemia virus infection in formalin-fixed tissue*, E. Journ. Vet. Pathol. 3, 67–72.
5. Murakami, Y., Tateyama, S., Rungsipipat, A., Uchida, K., Yamaguchi, R., 2000, *Immunohistochemical analysis of cyclin A, cyclin D1 and P53 in mammary tumors, squamous cell carcinomas and basal cell tumors of dogs and cats*, J. Vet. Med. Sci. 62, 743–750.
6. Murchison, E., 2010, *The Tasmanian Devil Transcriptome Reveals Schwann Cell Origins of a Clonally Transmissible Cancer*, Science 327, 84–87.