Rapid evolutionary response to a transmissible cancer in Tasmanian devils

Rakovina sa v ojedinelých prípadoch správa ako infekčné ochorenie. Tieto javy sa v laboratórnych podmienkach sledovali už v 19. storočí - podarilo sa vyvolať bradavicu u psa pomocou infekčného bezbunečného extraktu a u kurčat sa napríklad sledoval prenos leukémie.

Mimo laboratória zatiaľ vieme o troch prípadoch prenosu rakoviny. Už v roku 1810 bola popísaná rakovina CTVT (canine transmissible venereal tumour), ktorá postihuje domácich psov, prenáša sa pohlavne, vo väčšine prípadov nie je smrteľná a predpokladá sa, že vek nádorových buniek je 11 000 rokov. Nedávno objavená infekčná rakovina na východnom pobreží Severnej Ameriky u mlžov. Poslednou je DFTD (deadly facial tumour disease), ktorá postihuje mäsožravého vačkovca diabla tasmánskeho.

Prvýkrát bola pozorovaná v roku 1996, odvtedy sa rozniesla až po 95% Tasmánie a je dôvodom prečo, je teraz diabol tasmánsky považovaný za ohrozeného a jeho populácia sa znížila až na 20-10% z pôvodnej. Rakovina sa prenáša kúsnutím a nádor sa tvorí na tvári alebo v tlame. V roku 2014 bolo zistené, že sa vytvorila ďalšia nádorová línia DFT2, ktorá je narozdiel od DFT1 pôvodom zo samca, má iný karyotyp, ale prejavuje sa podobnými symptómami.

Populácia diablov zažila niekoľko bottleneckov, kvôli čomu je v populácii nízka génová variabilita. DFTD reguluje expresiu svojich MHC a znižuje expresiu hosťovského MHC, čo je dôležité pre imunitnú odpoveď. To sú pravdepodobne dôvody, prečo diablom hrozí vymretie.

Odpoveďou na nákazu je silná selekcia. Študovali sa genómy z troch rôznych lokácií po Tasmánií z 294 jedincov z rôzneho obdobia nákazy - pred a po nákaze v regióne, ktoré boli získané medzi 1999-2014. Našli sa dve možné významné miesta v genóme, kde vidno selekciu - na chromozóme 2 a 3. Tieto miesta sú spojené s imunitnou odpoveďou alebo risku rakoviny, z čoho sa predpokladá, že si diabli budujú rezistenciu. Už bolo objavených pár jedincov, ktorí boli schopní prežiť nákazu.

Najprv sa identifikovali miesta v genóme, kde pôsobila selekcia. To sa spravilo tak, že sa hľadali miesta z rôznymi alelovými frekvenciami pred a po nákaze a potom sa našli miesta s vysokým výskytom zmien pre všetky tri skúmané populácie. Tieto miesta sa ešte zanalyzovali štyrmi spôsobmi.

1.) Testovali sa zmeny väzobnej nerovnováhy pred a po DFTD pomocou Rsb štatistiky. Po pozitívnej selekcii by sme mali vidieť zvýšenie väzobnej nerovnováhy. To videli hlavne na chromozóme 3, ale táto štatistika neukazovala žiadnu závislosť medzi zmenami frekvencie alel a Rsb štatistikou. Preto sa následne využila Fischerova metóda na kombinovanie P hodnôt v skúmaných populáciách. Genóm sa rozdelil na neprekrývajúce sa okná po 100kb. Pre ne sa vypočítala skombinovaná P hodnota. Okná na skúmaných

regiónoch sa pohybovali v top 3% z hodnôt všetkých okien.

2.) Ďalej sa sledoval smer frekvencie zmien alel v troch populáciách. V skúmanom regióne chromozómu 2 smer frekvencie zmien mnohých SNP je rovnaký vo všetkých troch populáciách. Na chromozóme 3 to až tak neplatí, možno pretože vzťahy väzobných nerovnováh medzi našimi markerami a alelami pred nákazou sa líšia pre rôzne populácie alebo že varianty príčin sa líšia.

3.) Taktiež sa ukázalo, že 5 zo 7 génov v skúmaných regiónoch sú funkciou spojené s imunitou alebo rakovinou u mnohých cicavcov. Testovala sa pravdepodobnosť, že by sa náhodou dostala kombinácia týchto génov z imunitnej skupiny (ktorých je mnoho). Skúsilo sa 1000 párov 200kb sekvencií okolo náhodnej SNP a len v 25% sa tam objavil gén z danej skupiny. Čiže pozorovaný výsledok nie je pôsobením náhody. Medzi gény v regiónoch patria: CD146, Thy-1, Cbl-proto-onkogén, USP2 a MRT2. Medzi funkcie CD146 patrí signalizácia a regulácia imunitného systému a protizápalová odpoveď. Thy-1 je súčasťou interakcií bunky s bunkou, do toho patrí imunitná odpoveď a nádorové potlačenie. Cbl-proto-onkogény sú spojené s riskom rakoviny u človeka a u myší po mutácii sa mení schopnosť boja s nádorom. USP2 je súčasťou regulácie bunečného cyklu.

4.) Potom sa ešte spravili analýza časovej postupnosti, ktorá zisťovala zmenu fitness na základe zmien SNP v daných regiónoch. Zistilo sa, že pre všetky tri populácie zmeny alel v oboch chromozómoch zvyšujú selektívnu výhodu.

Z týchto výsledkov vidno, že v priebehu pár generácií došlo k odpovedi na úrovni genómu. Génmi, u ktorých dochádza k selekcii, sú pravdepodobne MRT2 na chromozóme 2 a jeden zo 4 možností na chromozóme 3 (asi len jeden je zdrojom selekcie) - buď CD146 alebo Thy-1. Oba sú spojené s reguláciou imunitného systému, komunikáciou bunky s bunkou a cell adhesion. Keďže spôsob rakoviny ako sa vyhnúť imunitnej reakcii, je ovplyvniť MHC expresiu, je možné, že zmeny v daných génoch umožňujú rozoznať nádorové bunky. Zároveň odpovedajú génom, ktoré sú zodpovedné za imunitu v nádoroch CTVT.