

Grise med modernmærkekræft

Mange grise udvikler modernmærkekræft, og forandringer i huden hos grisen ligner meget hvad man ser hos mennesker. Derfor studerer vi grise for at blive klogere på de mekanismer, der ligger bag udviklingen af sygdommen og kroppens reaktion på den.

Forfatter



Anette Blak Grossi,
dyrlæge og
ph.d.-

studerende ved Institut
for Veterinær Sygdoms-
biologi
Københavns Universitet
blak@sund.ku.dk

Modermærkekræft er en af de hyppigste kræftformer hos unge mennesker. Lidelsen forekommer også i dyreverdenen – selv hos svin, der jo ellers slægtes i en meget ung alder. Da grisen på mange måder ligner os mennesker, er det muligt, at vi ved at studere modernmærkekræft hos svin kan lære mere om årsagerne til, at sygdommen opstår hos mennesket og give ideer til udvikling af diagnostiske tests og behandlingsmetoder.

I mit ph.d.-projekt anvender jeg antistoffer mod kræftceller i pigmenterede svulster hos slagtesvin til at undersøge, om kræftcellerne spredte sig til de lymfeknuder, der dræner det område af huden, hvor grisen har svulster. Antistofferne anvendes også til at få en bedre forståelse af hvilke celler og mekanismer, som fører til, at pigmenterede svulster hos svin ofte svinder ind igen uden nogen form for behandling.

Modermærkekræft hos menneske og gris
Kræft opstår, når kroppens celler begynder at dele sig uhæmmet, hvorved der dannes svulster (tumorer). Ved modernmærkekræft udgår tumoren fra hu-

dens pigmentceller (melanocytter), som danner det mørke pigmentstof melanin.

Mørkfarvede plamager i huden og andre organer kan ses i forbindelse med medfødte eller erhvervede ansamlinger af normale pigmentholdige celler i vævet. Denne tilstand kaldes melanose og er vigtig at adskille fra melanomer, som består af ansamlinger af forandrede og abnorme pigmentceller i vævet. Hos svin inddeler man melanomer i godartede og ondartede melanomer, mens man hos mennesker kalder godartede melanomer for nævi og ondartede melanomer for malignt melanom eller modernmærkekræft.

Hos mennesker er ultraviolet bestråling fra sollys og solarier den væsentligste årsag til modernmærkekræft. Hos svin derimod er der ikke påvist nogen sammenhæng mellem ultraviolet bestråling og udviklingen af melanomer, men visse svineracer er arveligt disponerede for at udvikle melanomer, og for eksempel udvikler 85 % af forsøgsgriseracen Sinclair minipig ondartede melanomer inden for de første leveår.

Artiklen kommer fra tidsskriftet *Aktuel Naturvidenskab*. Se mere på aktuelnaturvidenskab.dk



Grise benyttes i stigende grad som modeller for sygdomme hos mennesker. Ved at anvende dyremodeler kan man få en mere detaljeret viden om, hvorfor og hvordan sygdomme opstår, og man kan teste behandlingsmetoder, som man ikke har mulighed for at teste på mennesker.

Hvad grisene kan lære os

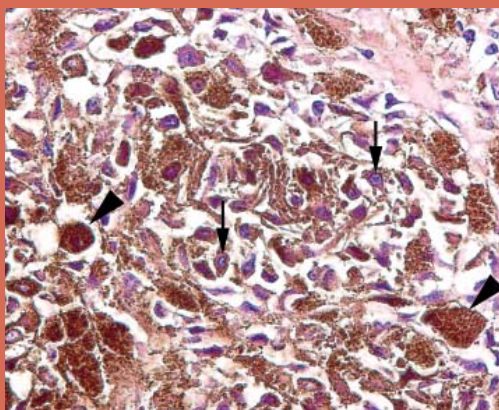
Ifølge dyrlæge Heidi Hansen fra Danish Crown i Skærbæk diagnosticeres der på dette slagteri, hvor der slaugtes 4.400 søer og orner per uge, i gennemsnit 10 svin om måneden med melanomer. Af disse er ca. 20 % ondartede, hvilket vil sige, at der er fundet metastaser (spredning) af kræftceller fra kræftkilden i huden til andre organer. I langt de fleste tilfælde ses metastaserne som sortfarvede svulster i den lymfeknude, som dræner det område af huden, hvor grisen har ondartede melanomer. Hvis melanomet er ondartet og kræftceller er spredt til andre organer, skal kød og organer fra dyret destrueres. Det er derfor vigtigt at sikre korrekt og effektiv diagnosticering af pigmenterede læsioner i hud og lymfeknuder hos svin, således at slagtekroppe ikke kasseres unødigt, men også for at sikre, at kød fra kræftsyrge dyr ikke havner i supermarkedets kølediske.

Derudover er det interessant, at både godartede og ondartede melanomer hos Sinclair minipig, men også hos konventionelle svineracer, i langt de fleste tilfælde svinder ind igen eller helt forsvinder inden for et år efter deres opståen. Undersøgelser peger på, at dette sker, fordi grisens immunceller angriber tumorcellerne. Hvis man kan opnå en detaljeret viden om denne immunologiske respons hos grisene, kan det måske udnyttes til nye metoder til behandling af modernærkekræft hos mennesker. Ondartede

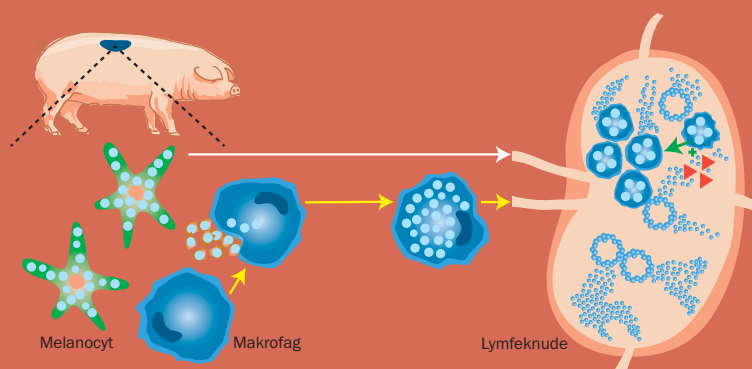


Øverst: Ondartede melanomer (modernærkekræft) hos svin er ofte kraftigt pigmenterede (sortfarvede) og kan have forskellig størrelse og form. I dette melanom fra huden af en orne ses lyse områder, der kan være opstået ved, at immunceller såsom makrofager har angrebet og nedbrudt de pigmenterede tumorceller.

Nederst: Lymfeknude fra slagtesvin med melanom på ryggen. I den ene halvdel af lymfeknuden ses sortfarvning, som kan være tegn på at tumorceller fra melanomet har spredt sig til lymfeknuden.



Mikroskopbillede af det sortfarvede område på øverste foto. Det ses, at området indeholder tumorceller (pil), men også store celler som ligner makrofager (pilehoved).



Illustrationen viser tumorceller (stjerneformede med store pigmentkorn) og makrofager (runde med bønneformet kerne) som er celler, man typisk ser i melanomer i huden hos svin. Oftest ses, udover melanomet i huden, også sortfarvning af den regionale lymfeknude. Et af formålene med ph.d.-projektet er at finde ud af, hvilke celler som forårsager sortfarvningen:

- 1) Der kan være tale om metastaser fra melanomet i huden, dvs tumorceller, som har spredt sig fra melanomet i huden via lymfen til lymfeknuden (hvid pil).
- 2) De sortpigmenterede celler i lymfeknuden kan være makrofager, der har nedbrudt og optaget tumorceller som led i et immunologisk respons rettet mod tumorcellerne i melanomet (gul pil).
- 3) Hvis melanocytter normalt findes i lymfeknuden, kan vækstfaktorer (røde trekanter), som eventuelt også stimulerer normale melanocytter i huden, få disse celler til at dele sig, hvorved man ser sortpigmentering af lymfeknuden (grøn pil).

melanomer fra svin ligner nemlig dem, man finder hos mennesker, både når man ser på dem med det blotte øje og ved undersøgelse i mikroskop.

Når man studerer grisenes immunologiske reaktioner er en konkret udfordring, at det er nemt at forveksle tumorceller med en type af immunceller, som kaldes makrofager. Makrofager bliver nemlig mørkfarvede og kommer til at ligne de pigmenterede tumorceller, efter at de har angrebet og optaget disse. Da melaninholdige makrofager kan findes i både huden og i lymfeknuder hos svin med melanomer har formålet med vores undersøgelse primært været at finde en metode til entydigt at kunne skelne melaninholdige makrofager fra abnorme melanocytyter (tumorceller). Dermed kan vi blive i stand til at forklare den sortfarvning af lymfeknuder, som man ser hos næsten alle svin med melanomer, uanset om de er godartede eller ondartede.

Celler kigges i kortene

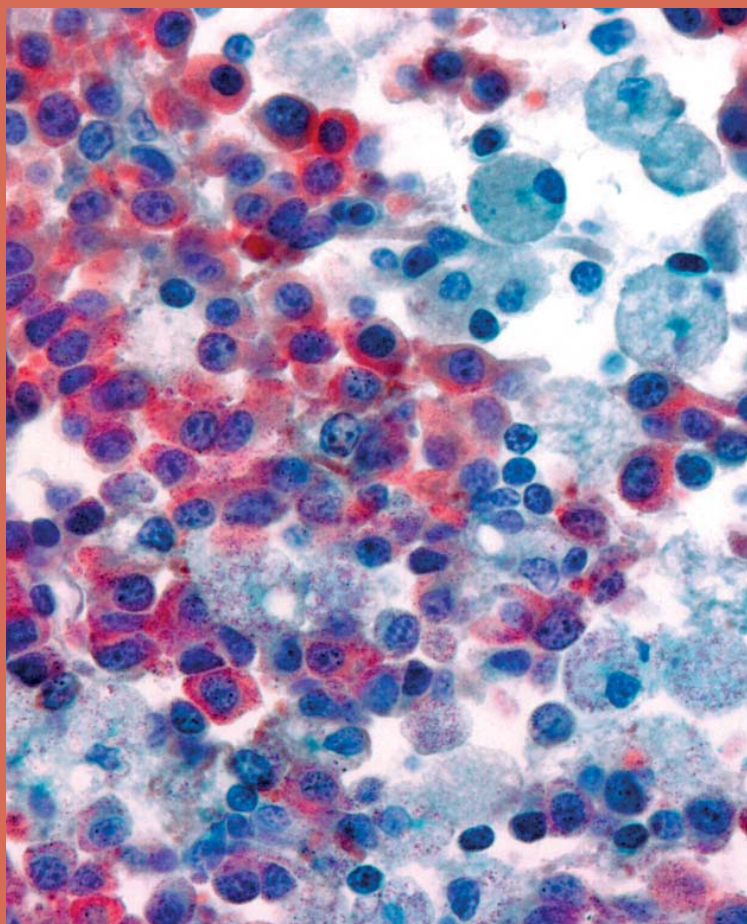
Til undersøgelsen af melanomer og sortfarvede lymfeknuder anvender vi immunhistokemi, som er en metode til at identificere forskellige celletyper. Ved at benytte antistoffer (immunoglobuliner), der genkender og binder til proteiner, som findes på enten tumorceller eller makrofager, kan vi skelne mellem de to celletyper, fordi celler, hvortil et antistof er bundet, farves for eksempel røde.

Elektronmikroskopi, hvor man kan forstørre den enkelte celle så meget, at man kan se dens opbygning i detaljer, viser, at de celler, som man hidtil har troet var makrofager, rent faktisk er tumorceller, som har ændret udseende og derved er kommet til at ligne makrofager.

I et forsøg, hvor man har taget kræftceller fra et ondartet melanom hos en gris og fået dem til at vokse i et reagensglas, har man vist, at kræftcellerne med tiden udvikler sig til makrofag-lignende celler, der ikke har samme evne til at dele sig og overleve som de oprindelige kræftceller.

Altså peger vores undersøgelser på, at når melanomer hos svin forsvinder igen af sig selv, skyldes dette ikke udelukkende, at immunceller angriber kræftceller, men også, at kræftceller ændrer karakter til mindre aggressive celletyper.

I modsætning til ondartede melanomer hos svin, svinder modermærkekraft hos mennesker meget sjældent ind af sig selv. Næste skridt vil derfor være at undersøge, hvad det er for faktorer (fx hormoner) hos grisen, som påvirker kræftcellerne til at ændre karakter til mindre aggressive celletyper, da man måske kan bruge dette stof til at bremse udviklingen af sygdommen hos patienter med modermærkekraft. ■



Tumorceller er muterede celler og kan derfor have et udseende, som afviger meget fra de normale celler. Tumorceller i melanomer kan komme til at ligne andre celletyper, og det kan derfor være nødvendigt at anvende immunhistokemi, hvor antistoffer genkender og binder til specifikke proteiner på tumorcellerne. Her er der brugt antistoffer mærket med rødt farvestof til at identificere tumorceller (melanocytyter) og skelne dem fra makrofager, hvortil antistoffer mærket med blåt farvestof har bundet sig.

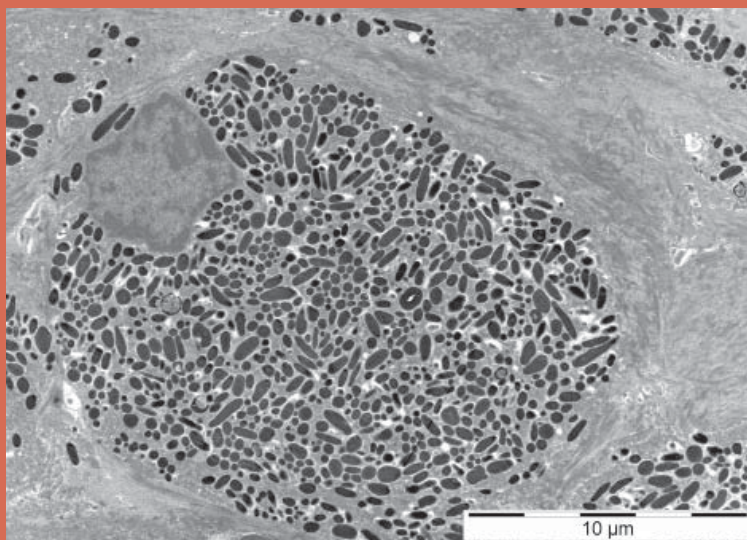


Foto taget med elektronmikroskop af en pigmentcelle (melanocyt). Man kan genkende melanocytyter på, at disse er fyldt med mørke korn (melanosomer), som indeholder farvestoffet melanin.

Yderligere læsning

Smith, S.H.; Goldschmidt, M.H.; McManus P.M.: A Comparative Review of Melanocytic Neoplasms. *Journal of Veterinary Pathology*. 2002 vol. 39 s. 651-678.