

Neoplasie in schelpdieren

Wat weten we? Een korte Q&A

Henrice Jansen & Jacob Capelle (WMR), Marc Engelsma (WBVR)
Dec 2019 (v1)



De afgelopen tijd zijn verschillende (buitenlandse) publicaties verschenen die het voorkomen en de verspreiding van neoplasie in schelpdieren beschrijven. Neoplasie is abnormale celgroei (kanker) en staat daarmee snel in de belangstelling. De vraag is dan ook of we ons in Nederland zorgen moeten maken?

Deze Q&A factsheet heeft als doel een kort overzicht te geven van wat neoplasie is, wat bekend is over het voorkomen van neoplasie in schelpdieren in de Nederlandse wateren, en of schadelijke effecten te verwachten zijn voor overleving van schelpdieren en/of voor de volksgezondheid. Hierbij ligt de focus op neoplasie in mosselen.

Uit deze gegevens blijkt dat neoplasie een verschijnsel is dat wereldwijd in veel schelpdieren voorkomt. In Nederland is het incidenteel waargenomen. Recente mosselsterfte in Frankrijk geeft aan dat gerichte metingen naar het voorkomen van neoplasie in mosselen uit Nederlandse wateren aan te bevelen zijn.

Neoplasie bij mosselen, wat is dat?

Neoplasie beschrijft abnormale groei van afwijkende cellen. Dit kan leiden tot wildgroei en (goedaardige of kwaadaardige) tumorvorming, wat ook als kanker gedefinieerd wordt. 'Dissiminated neoplasia' is een vorm van neoplasie die regelmatig voorkomt bij schelpdieren, dit is een leukemie-achtige vorm van kanker [1,11]. Daarnaast is neoplasie in de gonaden (voortplantingsorganen) een andere vorm die waargenomen wordt in schelpdieren [11].

Bij welke schelpdieren komt het voor?

Neoplasie is inmiddels bij tal van schelpdieren waargenomen: tenminste in 23 soorten marine schelpdieren, inclusief 4 oestersoorten, 6 clamsoorten, en 5 mosselsoorten [3]. Neoplasie is niet iets dat je met het blote oog kunt zien, en kan alleen via lab methodes aangetoond worden (zie ook "Hoe meet je het?").

Waar komt het voor?

Neoplasie wordt wereldwijd in schelpdieren waargenomen [1,2], waaronder in: Zuid America (Chili), Noord Amerika (USA, Canada) en Europa (Frankrijk, Spanje).

Er is één publicatie die refereert aan neoplasie in mosselen van de Nederlandse Waddenzee [2]. Hierbij is er echter maar bij één mossel neoplasie waargenomen. In de reguliere monitoring van mosselen en oesters uit de Waddenzee en Delta wordt het ook zo nu en dan waargenomen, maar de prevalentie (hoe vaak het voorkomt) hierbij is zeer laag. Daarnaast is het waargenomen in nonnetjes en in mindere mate in kokkels in de Waddenzee. Er zijn geen aanwijzingen dat de prevalentie de afgelopen jaren veranderd is (niet gepubliceerde data M. Engelsma).

Waar komt het vandaan?

Neoplasie komt waarschijnlijk al lange tijd in schelpdieren voor. Er zijn al publicaties uit 1969 die neoplasie in schelpdieren beschrijven en in de jaren '80 zijn er meldingen van neoplasie in mosselen in Spanje [refs in 1, 3, 12].

Wat is de oorzaak, en hoe verspreidt het?

Kankercellen groeien en verspreiden zich (bij kwaadaardige kanker) normaliter binnen één organisme en besmetten dus andere organismen niet. Dat is met de meeste vormen van neoplasie in schelpdieren ook het geval. De oorzaak van het ontstaan van de ziekte is onbekend, maar oorzaken als virussen, biotoxines, en (chemische) contaminanten worden gesuggereerd. Ook genetische oorzaken kunnen een basis voor het ontstaan van neoplasie zijn [3].

In een aantal gevallen kan 'dissiminated neoplasia' in schelpdieren zich verspreiden tussen individuen van één soort (dus de ene mossel kan de andere besmetten [4]). Het is zelfs aangetoond dat het overgedragen kan worden tussen verschillende soorten (in tumoren van de Tapijtschelp werd bijvoorbeeld DNA aangetroffen van een verwante soort die in hetzelfde gebied leeft [1]). Het mechanisme achter hoe de 'dissiminated neoplasia'

zich tussen individuen verspreid is onbekend en virussen en parasieten worden genoemd als mogelijke transportvectoren [3,4].

Er is één studie waarin gesuggereerd wordt dat 'dissiminated neoplasia' waargenomen in Chili (*Mytilus chilensis*) en Europa (*Mytilus edulis*) van dezelfde bron afkomstig zijn (een *Mytilus trossulus* populatie). Waarbij er aanwijzingen zijn dat het zich over geografisch zeer grote afstanden verspreid heeft door middel van scheepvaart [1,5]. Dissiminated neoplasie komt echter niet vaak voor [11].

Wat doet het?

De effecten van neoplasie zijn afhankelijk van het type neoplasie en de schelpdiersoort. Dit varieert van sterfte tot sub-letale effecten, zoals een verstoorde functie van organen, veranderde metabole processen en/of verstoorde reproductie [3]. Er zijn ook voorbeelden waarbij de aanwezigheid van neoplasie niet leidt tot zichtbaar negatieve effecten op de fysiologie van schelpdieren [1]

Doodt het de mosselen?

Neoplasie kan inderdaad tot sterfte in mosselen leiden [alle refs]. Sinds 2014 wordt in Frankrijk hoge mosselsterfte waargenomen, zowel in wilde als in gekweekte bestanden. Er is aangetoond dat deze sterfte in een aantal gevallen gecorreleerd was aan genetische afwijkingen en dus aan neoplasie [7,8]. Of neoplasie echter de oorzaak van de massale sterfte is, of dat dit een gevolg is van andere factoren is onbekend. In een recente studie wordt deze vorm van neoplasie niet gelinkt aan 'dissiminated neoplasie' (dus de vorm die zich via water verspreid) [11]. Het lijkt waarschijnlijker dat de neoplasie in Franse mosselen wordt veroorzaakt door een vorm die zich niet via het water verspreidt, maar bijvoorbeeld wordt veroorzaakt door een ziekteverwekker van buitenaf [pers comm N. Bierne].

De gevoeligheid voor neoplasie lijkt te verschillen tussen de ondersoorten van de mossel, zo lijkt *Mytilus trossulus* gevoeliger dan *Mytilus edulis* (de belangrijkste soort in Nederland) [1], en *Mytilus edulis* weer gevoeliger dan *Mytilus galloprovincialis* [4].

Geen gevaar voor mensen?

Neoplasie in mosselen wordt niet gezien als een sanitair probleem, wat aangeeft dat er vanuit gegaan wordt dat het geen probleem is voor de volksgezondheid.

Hoe meet je het?

Neoplasie wordt vastgesteld aan de hand van *histologie* [3]. Dit betekent dat coupes gemaakt worden van het weefsel van het schelpdier en deze onder de microscoop bekeken worden om afwijkingen op te sporen.

Daarnaast wordt neoplasie steeds vaker onderzocht aan de hand van genetische afwijkingen in het hemolymfe (bloed van schelpdieren) [3]. Dit wordt gedaan door middel van *flowcytometrie* (FCM). De uitkomsten laten zien of er ploïdi optreedt (dit betekent dat meer chromosomen aanwezig zijn dan normaal). Het voordeel van FCM is dat het een snelle methode is. Om een definitieve conclusie te kunnen trekken over de aanwezigheid van neoplasie moeten resultaten echter nog wel geverifieerd worden aan de hand van histologie [7,8].

Om te bepalen welke vorm neoplasie het betreft moeten aanvullende analyses uitgevoerd worden op basis van *DNA markers/qPCR* [11]. Deze methode kan bijvoorbeeld vaststellen of het dissiminated of een andere vorm van neoplasie betreft.

Is neoplasie te linken aan recente mosselsterfte in de Oosterschelde?

In de Oosterschelde heeft in het voorjaar van 2019 massale sterfte plaatsgevonden bij mosselen op de kweekpercelen. Daarnaast is de afgelopen jaren meerdere malen sterfte waargenomen op mosselpercelen waarvoor niet altijd direct een oorzaak aan te wijzen was [10]. Sterfte kan door tal van factoren (en/of een combinatie daarvan) veroorzaakt worden [9,10], neoplasie is hiervan één mogelijkheid.

Wanneer er (hoge) sterfte waargenomen wordt op de percelen, worden er mosselen geanalyseerd door WVBR. Dan wordt er ook gekeken naar de aanwezigheid van neoplasie (histologie). Tijdens de sterfte in 2019 zijn er van 2 locaties mosselen onderzocht. In deze monsters waren geen aanwijzingen te vinden dat neoplasie de oorzaak voor sterfte geweest is.

Er is momenteel geen gestructureerde monitoring die gericht is op het bepalen van voorkomen van neoplasie in mosselen/schelpdieren.

Gezien de sterfte in Frankrijk die mogelijk gelinkt wordt aan neoplasie [7,8] en de recente sterfte in Nederland, is het wel relevant om ook in Nederlandse wateren gedetailleerdere metingen te verrichten naar het voorkomen van neoplasie. Al is het maar om uit te kunnen sluiten dat neoplasie een belangrijke oorzaak is voor de mosselsterfte in de Oosterschelde.

Kan het bestreden worden?

Bestrijdingsmethodes zijn onbekend en lijkt ons niet aan de orde. Omdat bepaalde vormen van neoplasie (via het water) overgedragen worden is enige voorzorg rondom verplaatsing gewenst wanneer blijkt dat neoplasie voorkomt in de Nederlandse kustwateren.

Het lijkt dat sommige individuen (mosselen) zich kunnen herstellen van neoplasie [6, 11].

Wat gaat er nu gedaan worden?

Momenteel wordt de methode om afwijkingen in het hemolymfe te bepalen (FCM) in het laboratorium van WMR getest. In het verleden zijn soortgelijke metingen uitgevoerd voor de oesterteelt (diploide versus triploide oesters). De verwachting is dat de methode geschikt is voor mosselen. Er is contact hierover met IFREMER (Frankrijk, Benabdelmouna) om zaken te fine-tunen.

Daarnaast zijn we voornemens om vanaf 2020 tijdens de sanitaire bemonstering iedere maand extra mosselmonsters te verzamelen op verschillende locaties in de Waddenzee en de Oosterschelde. Deze mosselen zullen dezelfde week geanalyseerd worden op genetische afwijkingen in het hemolymfe ('bloed') via de FCM methode. Daarnaast worden mosselen gefixeerd en opgeslagen. Als afwijkingen in het hemolymfe geconstateerd worden kan via histologie van de gefixeerde mosselen een verificatie uitgevoerd worden of het inderdaad neoplasie betreft.

Literatuur

- [1] Metzget et al 2016. Widespread transmission of independent cancer lineages within multiple bivalve species. <https://www.nature.com/articles/nature18599>
- [2] Yoemitsu et al 2019. A single clonal lineage of transmissible cancer identified in two marine mussel species in South America and Europe. <https://elifesciences.org/articles/47788>
- [3] Cabalall et al 2015. Neoplastic diseases of marine bivalves. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022201115001172>
- [4] Benabdelmouna et al 2018. Mortality investigation of *Mytilus edulis* and *Mytilus galloprovincialis* in France: An experimental survey under laboratory conditions. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0044848617325590>
- [5] <https://www.nationalgeographic.com/animals/2019/11/transmissible-cancers-spread-ocean-shellfish/>
- [6] Elston et al 1988. Progression, lethality and remission of hemic neoplasia in the bay mussel *Mytilus edulis*. <https://www.int-res.com/articles/dao/4/d004p135.pdf>
- [7] Benabdelmouna & Ledu 2016. The mass mortality of blue mussels (*Mytilus* spp.) from the Atlantic coast of France is associated with heavy genomic abnormalities as evidenced by flow cytometry. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27264803>
- [8] Benabdelmouna et al 2019. Genomic abnormalities affecting mussels in France are related to ongoing neoplastic processes, evidenced by dual flowcytometry and cell monolayer analyses. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022201118300284>
- [9] Capelle et al 2019. Sterfte mosselen op mosselpercelen Oosterschelde mei 2019. Interne notitie
- [10] Wijsman 2016. Schelpdiersterfte, wat zijn de mogelijke oorzaken van sterfte van mosselen op de kweekpercelen? Helpdesk Mosselkweek 2016-04, Wageningen Marine Research. <https://edepot.wur.nl/389325>
- [11] Burioli et al 2019. Implementation of various approaches to study the prevalence, incidence and progression of disseminated neoplasia in mussel stocks. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022201119301065>
- [12] Barber, B.J. 2004. Neoplastic diseases of commercially important marine bivalves. <https://pdfs.semanticscholar.org/6eef/62b14685a7165043db1b6ce9eb7585f982e6.pdf>

Henrice.Jansen@wur.nl
Wageningen Marine Research
Onderzoeker
T 0317 486168
www.wur.nl/marine-research

Jacob.Capelle@wur.nl
Wageningen Marine Research
Onderzoeker
T 0317 486
www.wur.nl/marine-research

Marc Engelsma@wur.nl
Wageningen Bioveterinary Research
Onderzoeker
T 0320 238729
www.wur.nl/bioveterinary-research