

# LAS CLAVES DE LA METÁSTASIS ENTERRADAS EN LA ARENA

## *Metastasis keystones buried in the sand*

por ALICIA L. BRUZOS

PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA MOLECULAR – UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA (ESPAÑA)

ALBRUZOS@GMAIL.COM

*Palabras clave:* cáncer transmisible, metástasis, evolución del cáncer, bivalvos  
*Keywords:* transmissible cancer, metastasis, cancer evolution, bivalves

Enviado: 17/05/2019  
 Aceptado: 23/10/2019

El reciente descubrimiento de los cánceres transmisibles, tumores que son capaces de infectar a otros individuos mediante la transferencia física de células, trajo consigo un buen modelo para estudiar la evolución del cáncer y la interacción de sus células con el entorno. Comprender los mecanismos generales del cáncer puede ser el primer paso para encontrar una cura para este conjunto de enfermedades que conocemos como cáncer.

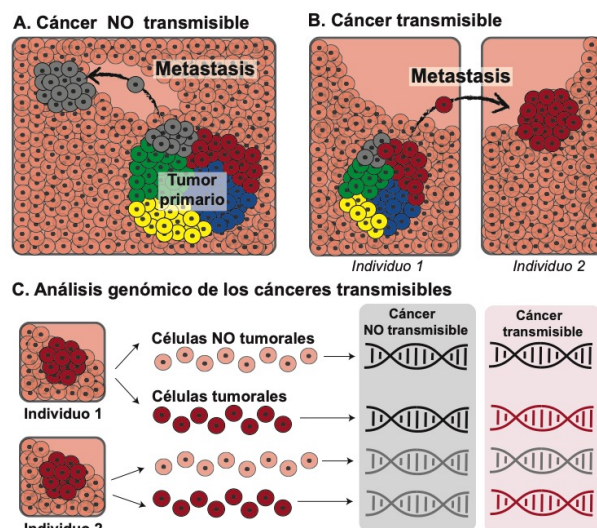
*The recent discovery of transmissible cancers, tumors capable of infecting other individuals through the physical transfer of living cells, reveals a good model to study the evolution of cancer and the interaction of cancer cells with their environment. Understanding the general mechanisms of cancer could be the first step to find a cure for this set of diseases called cancer.*

¿Cuánto sabemos del cáncer y cuánto queda por descubrir? Hemos pasado las últimas décadas centrados en curar el cáncer con cientos de ingeniosos experimentos y todavía no hemos encontrado una cura.

El cáncer es un conjunto de diferentes enfermedades y, por ello, mucha gente es escéptica ante la idea de que algún día encontremos una cura para el cáncer, en su lugar, argumentan que se irán curando uno a uno con diferentes estrategias. Entonces, ¿por qué nos referimos a este conjunto de enfermedades como cáncer? ¿algo tendrán en común? Así es, en todas ellas algún tipo celular adquiere ciertas mutaciones que lo capacitan para dividirse descontroladamente provocando, en la mayoría de los casos, un tumor primario. Las células de este tumor siguen mutando y, con el paso del tiempo, el tumor es capaz de liberar alguna de sus células que migrarán a otros órganos o tejidos para crear nuevos tumores; a este proceso se lo conoce como metástasis (Figura 1A). A día de hoy todavía hay muchas incógnitas por resolver sobre cómo evoluciona un cáncer y mientras no resolvamos esta pregunta básica seguiremos viendo sólo una pequeña parte del cuadro.

El descubrimiento reciente de varios cánceres transmisibles en diversas especies ha abierto una línea de investigación prometedora para esclarecer los mecanismos de la metástasis, proceso clave para entender la evolución del cáncer. Un cáncer es transmisible cuando tiene la capacidad de transferir

algunas de sus células a otro individuo que desarrollará ese mismo cáncer. En otras palabras, un cáncer transmisible es un cáncer que metastatiza en otro individuo, por lo que sobrevive más allá del período de vida y del cuerpo del hospedador en el que se originó (Figura 1B).



**Figura 1.** Comparación esquemática de (A) cáncer no transmisible y (B) transmisible. (C) Modelo esperado al analizar genomas de células tumorales y no tumorales de diferentes individuos con ambos tipos de cáncer.

Estudiar desde un punto de vista genético estos cánceres transmisibles es la mejor forma de esclarecer la naturaleza transmisible del cáncer. Para ello se comparan los genomas de las células tumorales y de

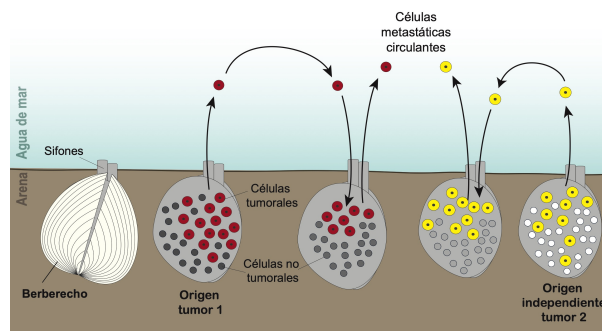
las células no tumorales de un mismo individuo con las de otros individuos infectados. En el caso de un cáncer NO transmisible, nos encontramos con que las células tumorales son más parecidas a las células no tumorales del mismo individuo que a las células tumorales de otros individuos. En cambio, cuando hablamos de cánceres transmisibles, las células tumorales de un individuo son más parecidas a las células tumorales de otro individuo distinto que a las propias células sanas (Figura 1C). Esto es indicativo de la transferencia de células tumorales de unos individuos a otros.

El primer cáncer transmisible descrito fue un tumor venéreo que afecta a perros (CTVT), este cáncer se conocía desde 1810 pero no fue hasta 2006 que se descubrió que las células de esos tumores descienden de un tumor de otro individuo. La transferencia de células tumorales de un perro a otro ocurre, generalmente, durante el apareamiento resultando en el desarrollo de tumores en los genitales de hembras y machos. Al transmitirse, esa línea celular tumoral permanece viva y diversos grupos de investigación han analizado filogenéticamente las mutaciones que presenta su genoma datando al CTVT entre 8.000 y 11.000 años de antigüedad. Efectivamente, este es el cáncer más antiguo conocido. Esto no siempre es así pues podemos decir que otro cáncer transmisible que hay descrito está llevando a su hospedador al borde de la extinción, hablamos del tumor facial que afecta a los demonios de Tasmania (DFTD) y que en tan sólo 25 años ha reducido la población de estos animales un 77%.

Hace tres años se descubrió un tercer tipo de cáncer transmisible que afecta a diversas especies de bivalvos y muestra gran potencial como modelo para estudiar la evolución del cáncer y los procesos metastásicos. La neoplasia diseminada es un cáncer transmisible que afecta a la hemolinfa de estos animales siendo, por tanto, un cáncer parecido a la leucemia de los humanos con la diferencia de que sus células, de alguna forma, salen al medio marino e infectan otros individuos (Figura 2). Esta última característica supone un cambio notable con respecto a los cánceres transmisibles descritos anteriormente pues no es necesario el contacto físico entre dos animales para la transmisión del cáncer.

La manera en la que las células tumorales salen al medio marino todavía es un misterio, tal vez salen activamente, o tal vez algún proceso como la depredación produce su diseminación pasiva. Sea cual sea el modo de transmisión, investigarlo es interesante para profundizar en el estudio de la metástasis, además de entender mejor la evolución del cáncer y el cómo las células tumorales evaden las defensas de los hospedadores o su grado de patogenicidad.

La neoplasia diseminada lleva descrita desde los años 60 con prevalencias bastante bajas. Lo más curioso de esta enfermedad es que ha surgido en varias especies y en el caso de los berberechos, se sabe que ha surgido al menos dos veces de manera independiente, es decir, actualmente coexisten dos clones diferentes de cáncer transmisible de berberecho propagándose por la población.



**Figura 2.** Transmisión del cáncer transmisible neoplasia diseminada en berberechos, una especie de bivalvos.

Pese al reciente descubrimiento de los cánceres transmisibles, ya se han encontrado en varias especies muy diferentes y en dos de ellas se sabe que han surgido más de una vez de manera independiente. Esto evidencia la posibilidad de que surjan en la naturaleza con mayor frecuencia de la esperada y asusta la idea de que puedan afectarnos a nosotros. Entre humanos, sólo se han descrito dos casos de transmisión de cáncer sin inmunosupresión; un cirujano que se cortó con un bisturí y un investigador que se pinchó con una aguja que llevaba células de un tumor, pero en ambos casos, los tumores fueron extirpados y no recurrieron por lo cual no estamos ante nuevos casos de cáncer transmisible. Sin embargo, un caso curioso es el de un paciente de SIDA con las defensas bajas que desarrolló el cáncer que le había transmitido un parásito intestinal que lo había infectado previamente.

La buena noticia de todo esto es que el cáncer transmisible que afecta a bivalvos es un buen modelo animal, pequeño y manejable, con un ciclo vital relativamente rápido, ideal para realizar experimentos en el laboratorio y así estudiar más exhaustivamente la transmisión del cáncer y su respuesta en los hospedadores.

En definitiva, los cánceres transmisibles pueden enseñarnos mucho sobre la evolución de las células del cáncer y su interacción con el entorno. Y, además de descifrar nuevos conocimientos biológicos sobre los mecanismos generales del cáncer, pueden llegar a proporcionarnos nuevas estrategias preventivas y terapéuticas en cánceres tanto transmisibles como no transmisibles. ¿Es posible que las respuestas que estamos buscando estén enterradas en la arena?

---

**Para saber más:**

Ostrander EA y otros. Transmissible Tumours: Breaking the Cancer Paradigm. *Trends Genet.* 32: 1–15, 2016.

Murchinson E.P. Transmissible tumours under the sea. *Nature* 534: 628–629, 2016.

Metzger MJ y Goff SP. A Sixth Modality of Infectious Disease: Contagious Cancer from Devils to Clams and Beyond. *PLoS Pathog.* 12: 1–7, 2016.

Casás-Selves M y DeGregori J. How cancer shapes evolution, and how evolution shapes cancer. *Evolution*, 4: 624–634, 2011.

Ujvari B y otros. Transmissible cancers in an evolutionary context. *Bioessays* 38: 14–23, 2015.

---

---