

Etiologías asociadas con neoplasias diseminadas en moluscos bivalvos Associated etiologies with disseminated neoplasms in bivalve molluscs

Alexander Varela Mejías¹ , Carolina Elizondo Ovarés² 

¹Consultor en Sanidad Acuícola, Sonora, México.

²Servicio Nacional de Salud Animal, Costa Rica.

Correspondencia: Alexander Varela Mejías, **E-mail:** alexander.varela@gmail.com

Revisión | Review

Palabras clave

Neoplasia diseminada
Moluscos
Diagnóstico
Etiología

RESUMEN | Se presenta una revisión sobre las neoplasias diseminadas descritas en los moluscos bivalvos, así como las etiologías asociadas a ellas. Se analiza y discute sobre los argumentos y razones por las cuales no ha sido posible identificar un agente causal único. Estas etiologías incluyen a los contaminantes antropogénicos, las biotoxinas, las alteraciones y factores genéticos tales como transposones, a agentes infecciosos, particularmente retrovirus y a la participación de linajes clonales de células transformadas y transmisibles. Se describen, además, las principales características histopatológicas desarrolladas por los animales afectados por esta patología y se exponen las principales técnicas diagnósticas.

Keywords

Disseminated neoplasms
Molluscs
Diagnosis
Etiology

ABSTRACT | A review is presented of the disseminated neoplasms described in bivalve molluscs, as well as the etiologies associated with them. An analysis and discussion are made about the arguments and reasons why it has not been possible to identify a single causal agent. These etiologies include anthropogenic contaminants, biotoxins, genetic factors and alterations such as transposons, infectious agents, particularly retroviruses, and the involvement of clonal lineages of transmissible and transformed cells. In addition, the main histopathological characteristics developed by the animals affected by this pathology are described and the main diagnostic techniques are exposed.

INTRODUCCIÓN

Patológicamente, el término neoplasia se aplica a aquellos procesos en los cuales se da una marcada alteración sobre la frecuencia, control y organización de los procesos de multiplicación celulares, caracterizados por una proliferación excesiva y anormal de células, la cual continúa incluso después de finalizado el estímulo que le dio origen (Sparks, 1985; Díaz *et al.*, 2016; Luque y Herráez, 2001), así como de su posible metástasis hacia otras regiones anatómicas del organismo (Carella *et al.*, 2015).

Dichas neoplasias pueden ser clasificadas como benignas, en el caso de presentarse en forma focal, sin invadir tejidos vecinos u otras regiones anatómicas del organismo; o en neoplasias malignas, también llamadas cáncer, las cuales presentan características como la de estar formadas por diferentes líneas celulares, ser altamente invasivas en los tejidos adyacentes e incluso, la capacidad de invadir tejidos anatómicamente distantes, fenómeno denominado metástasis (Luque y Herráez, 2001).

Este tipo de fenómeno no excluye a los moluscos y en ellos se han caracterizado algunos tipos de neoplasias, siendo las más comunes las neoplasias gonadales y las neoplasias diseminadas (Elston *et al.*, 1992, Figueras y Novoa, 2011; Carballal *et al.*, 2015; Metzger *et al.*, 2015; Díaz *et al.*, 2016). Existiendo también reportes de su desarrollo en otros tejidos, como branquias (Figueras y Novoa, 2011), el pie, el manto, los palpos labiales, el pericardio y el músculo aductor (Carella *et al.*, 2015).

El primer registro de neoplasias detectadas en moluscos bivalvos fue realizado hace algunas décadas, cuya publicación data de 1969, en trabajos realizados con ostras *Crassostrea virginica* y *Crassostrea gigas* (Farley, 1969), siendo desde entonces, reportadas en bivalvos marinos bajo diferentes nombres, como neoplasia diseminada, sarcoma diseminado, neoplasia sistémica, neoplasia hémica y leucemia (Renault y Ford, 2017), afectando a múltiples especies como *Cerastoderma edule*, *Crassostrea gigas*, *Crassostrea virginica*, *Crassostrea iredalei*, *Crassostrea gasar*, *Ensis directus*, *Limecola balthica*, *Macoma balthica*, *Mya arenaria*, *Mytilus galloprovincialis*, *Mytilus trossulus*, *Ostrea lurida*, *Ostrea chilensis*, *Ostrea edulis*, y *Saccostrea glomerata* (Elston *et al.*, 1992; Collins y Mulcahy, 2003; de Vera *et al.*, 2005; Figueras y Novoa, 2011; Carella *et al.*, 2015; Díaz *et al.*, 2017; Paynter *et al.*, 2017; da Silva *et al.*, 2018; Webb y Duncan, 2019; Dairain *et al.*, 2020), en los cuatro continentes y en todos los océanos excepto en el Ártico (Peters, 1988; Elston *et al.*, 1992; Landsberg, 1996).

En el caso particular de las neoplasias diseminadas, éstas han sido reportadas como una proliferación de células anaplásicas, altamente invasivas, las cuales pueden observarse en diferentes tejidos, generalmente conectivos o en regiones vascularizadas (Barber 2004; Figueras y Novoa, 2011; Díaz *et al.*, 2016; Metzger *et al.*, 2016), pudiendo causar altas mortalidades en las poblaciones afectadas (Barber, 2004).

Típicamente y con pocas excepciones, las neoplasias suelen considerarse el resultado de la activación de oncogenes y no son transmisibles a otros individuos (Metzger *et al.*, 2016), ya que son sometidas al reconocimiento inmunológico y generalmente son rechazadas basadas en los polimorfismos de las proteínas de superficie celular, en particular al ser procesadas en el Complejo Mayor de Histocompatibilidad -MHC-, presente en vertebrados (Metzger *et al.*, 2015), pero sin un sistema análogo conocido en la actualidad para organismos invertebrados (Figueras y Novoa, 2011; Metzger *et al.*, 2015).

La incidencia y prevalencia de esta afección en moluscos es muy variable. Por ejemplo, en un estudio realizado en Nueva Zelanda, entre los años 2007 y 2017, analizando poblaciones de *Mytilus galloprovincialis* se detectaron neoplasias diseminadas en cerca del 1% de los organismos analizados (Webb y Duncan, 2019). En tanto que, en otras especies y poblaciones, alcanza niveles de incidencia mucho más elevadas (Metzger *et al.*, 2015). Poblaciones de *Macoma balthica*, en el mar Báltico han presentado prevalencias del 40% (Smolarz, 2005), en tanto que poblaciones de *Limecola balthica* han sido reportadas con prevalencias de hasta un 89% (Dairain *et al.*, 2020) y 90% en poblaciones de *Mya arenaria* en Norteamérica (Barber, 2004).

Entre las especies afectadas con mayor frecuencia, se encuentran *Cerastoderma edule*, *Mya arenaria* y *Mytilus trossulus*, con prevalencias que oscilan entre el 20 y el 60% de algunas muestras poblacionales analizadas, asociadas no solo a patologías, sino también a mortalidades importantes (Elston *et al.*, 1992; Collins y Mulcahy, 2003; Figueras y Novoa, 2011; Carella *et al.*, 2015; Metzger *et al.*, 2015).

Según comentan Carella *et al.* (2015), las neoplasias se generarían a través de un proceso que implica la sucesión de pasos, en los cuales las células progresan a través de una serie de fenotipos premalignos hasta que alcanzan la etapa invasiva o metastásica. Asimismo, estos autores indican que el desarrollo de dichos procesos se puede dividir en tres fases: Iniciación, en la cual se genera la alteración del control de división en una célula, la Promoción de la misma al afectar a células adyacentes o sus productos de división celular y la Progresión a otros grupos celulares, los cuales pueden encontrarse en otros tipos de tejido o regiones anatómicas.

Estas fases se generarían como consecuencia de las alteraciones en la estructura de las proteínas y a las consecuentes desviaciones en las funciones celulares normales. Además, la participación de mecanismos genéticos, activados por la expresión de genes implicados en el comportamiento neoplásico podría ser el resultado de mutagénesis y/o a fenómenos epigenéticos. Y por lo general, involucra a numerosas familias de genes, tales como protooncogenes, oncogenes, genes onco-supresores y genes involucrados en los procesos reparadores del ADN (Carella *et al.*, 2015; Metzger *et al.*, 2016).

ETIOLOGÍA

Desde su descubrimiento, se han planteado diferentes hipótesis para establecer la etiología de las neoplasias. Barber (2004), considera cinco categorías de las posibles causas de agentes etiológicos: virus, contaminación ambiental, biotoxinas, factores genéticos y otros factores estresantes. Varios estudios señalan un posible origen infeccioso, sustentados por el patrón de diseminación y su dinámica epidémica que presentan, los cuales son concordantes con un agente transmisible, posiblemente viral. Este agente no ha podido establecerse aún en forma irrefutable e implicaría a un virus aún no descrito, cuya actividad conlleva, provoca o facilita el desarrollo ulterior de las neoplasias, lo cual podría estar modulado por diferentes factores ambientales causantes de estrés (Barber 2004; Figueras y Novoa, 2011; Díaz *et al.*, 2017; Renault y Ford, 2017). Otra teoría plantea la posibilidad de que se trate de linajes clonales de células transformadas (Metzger *et al.*, 2015).

TRANSMISIÓN HORIZONTAL DE LAS NEOPLASIAS

En algunos casos se ha verificado transmisión horizontal de las neoplasias, tanto en condiciones experimentales como en muestras provenientes del medio natural, observándose en especies como *Mya arenaria*, *Mytilus edulis* y *Cerastoderma edule*. En estos especímenes se indujo la transmisión experimental, de individuos afectados hacia individuos sanos de la misma especie, realizado inicialmente mediante experimentos de cohabitación (Figueras y Novoa, 2011; Metzger *et al.*, 2015; Díaz *et al.*, 2017). Estas transmisiones también se han logrado mediante inoculación de hemolinfa de individuos afectados a sanos de estas mismas especies (Elston *et al.*, 1988).

Interesantemente, algunos reportes indican que cuando se trata de inducir neoplasias, inoculando tejidos afectados a individuos sanos, pero sobre especies diferentes, éstas no se producen. Esto sugeriría que el agente infeccioso, de existir, debería ser especie-específico (Kent *et al.*, 1991; Figueras y Novoa, 2011; Metzger *et al.*, 2016; Díaz *et al.*, 2017). Sin embargo, también existen reportes en los cuales se describe su transmisión interespecífica (Figueras y Novoa, 2011; Metzger *et al.*, 2018).

ETIOLOGÍA GENÉTICA

Esta hipótesis propone que las neoplasias serían el resultado de alteraciones genéticas, de modo que se afectaría el gen supresor de tumores p53 (Barker *et al.*, 1997; Luque y Herráez, 2001). Este gen presenta una modificación en el exón 6, lo que genera la sustitución de una prolina por una alanina, traducándose en una proteína disfuncional. Esta proteína, en su forma normal, actúa como un inductor de la apoptosis, su disfuncionalidad podría contribuir a la patogénesis de la neoplasia en *Mya arenaria*, considerando que, entre los factores de riesgo, tendrían gran importancia los parámetros ambientales, afectando a moluscos que habitan en aguas y/o sedimentos contaminados con hidrocarburos, pesticidas y otras sustancias antropogénicas (Barker *et al.*, 1997).

Este planteamiento, sin embargo, no explica el mecanismo de transmisión horizontal, al mover animales afectados a zonas con mejores condiciones, desarrollando neoplasias nuevos especímenes a partir de la cohabitación con los animales neoplásicos, tampoco explica el mecanismo mediante el cual, se puede transmitir esta patología de animales afectados a sanos, mediante inoculaciones (Collins y Mulcahy, 2003; Figueras y Novoa, 2011).

ETIOLOGÍA VIRAL

Los reportes sobre la observación ultramicroscópica de posibles partículas virales en células neoplásicas de *Mya arenaria* parecieron fortalecer la hipótesis de una etiología viral (Oprandy *et al.*, 1981). Esta hipótesis fue recientemente reforzada al detectar actividad de una transcriptasa inversa en especímenes de *Mya arenaria*, *Cerastoderma edule* y *Polittitapes aureus* afectados por neoplasias diseminadas, sugiriendo la presencia de un retrovirus (Díaz *et al.*, 2017).

Como se indicó, además de las infecciones experimentales realizadas en laboratorio, también se ha comprobado la transmisibilidad de neoplasias diseminadas en el hábitat natural, al diagnosticar la alteración neoplásica en *Mya arenaria* que habían sido trasladadas de una zona libre de la alteración a otra con prevalencias altas de la misma (Brousseau y Baglivo, 1991).

Hasta el presente, esta etiología viral, no ha sido demostrada en forma contundente y es aún controversial (Metzger *et al.*, 2015). Por ejemplo, mediante la observación ultraestructural de células neoplásicas no se ha tenido constancia de la presencia de partículas virales para todos los casos de estudio (Díaz *et al.*, 2017).

En el caso de *Mya arenaria* se ha imputado a un retrovirus aislado a partir de almejas afectadas por neoplasias, de ser el agente causal (Oprandy *et al.*, 1981). En este trabajo se inocularon almejas sanas con virus tentativos aislados de almejas afectadas, desarrollándose tumoraciones en la mayor parte de los organismos desafiados. A partir de las almejas infectadas, se aislaron de nuevo virus, que fueron inoculados a su vez en almejas sanas. La mayor parte de éstas desarrollaron neoplasia, cumpliéndose de este modo con los postulados de Koch (Figueras y Novoa, 2011). Otros trabajos reportan también la inducción a neoplasias, como el de Collins y Mulcahy (2003), en bioensayos con *Cerastoderma edule*. No obstante, Díaz *et al.* (2017), trabajando con *Ruditapes decussatus*, no logró desarrollar infecciones utilizando filtrados acelulares de hemolinfa de animales neoplásicos, inyectando estos filtrados en organismos sanos, el mismo resultado negativo fue obtenido por parte de House *et al.* (1988).

Este tipo de contradicciones no han permitido establecer de forma contundente la etiología viral y se siguen planteando hipótesis alternas sobre la posible causa.

CONTAMINANTES ANTROPOGÉNICOS

Sobre esta hipótesis, existen publicaciones que correlacionan la prevalencia de las neoplasias con la presencia por contaminantes químicos en el agua. Por ejemplo, Brown (1980), encontró que, en aguas contaminadas por hidrocarburos, se presentan mayores tasas de individuos neoplásicos, sin excluir la posibilidad de participación de agentes infecciosos. Incluso, descartó que la presencia de hidrocarburos *per se*, sea suficiente para desencadenar las neoplasias, pero las consideró como potenciadores o factores desencadenadores de estrés. Por su parte, Farley *et al.* (1991), reportaron una fuerte correlación entre sarcomas en *Mya arenaria* y presencia de un organoclorado, el Clordano, en análisis realizados en la bahía de Chesapeake durante los años 1984 y 1988.

No obstante, también se encuentran investigaciones en las cuales se compara la prevalencia de neoplasias en bivalvos entre zonas contaminadas frente a zonas control y no se detectan diferencias significativas (Figueras y Novoa, 2011).

Se debe considerar que la realización de estudios de campo presenta serias limitaciones al momento de establecer relaciones causales, tomando en cuenta el número de variables no cuantificables existentes en los ambientes naturales. Los ensayos de laboratorio, realizados en este sentido, tampoco demuestran concluyentemente a los contaminantes como causal y más bien sugieren que pueden actuar como factores de estrés que favorecen el desarrollo de la enfermedad causada por un posible agente infeccioso (Brown, 1980; Barber 2004, Figueras y Novoa, 2011), participando como factores de riesgo.

BIOTOXINAS MARINAS

Landsberg (1996), basándose en la coincidencia de la distribución geográfica de poblaciones de *Mytilus* sp. y *Mya arenaria* afectadas por neoplasias y eventos tóxicos originados por floraciones algales de dinoflagelados, planteó la hipótesis de que los efectos subletales de las toxinas en los bivalvos podrían favorecer o provocar de alguna manera, un incremento en la susceptibilidad de estos organismos a desarrollar neoplasias. No existen, sin embargo, datos experimentales que sustenten esta idea y la presencia

de ambas condiciones podría no ser condicionante para la aparición de neoplasias, siendo eventos no correlacionados.

RETROTRANSPOSONES

Adicionalmente, análisis realizados a muestras de hemolinfa de *Mya arenaria* con neoplasias revelaron altos niveles de actividad de una enzima transcriptasa inversa, lo cual es característico de los retrovirus y otros retroelementos, como los retrotransposones o genes móviles. Mediante la secuenciación de los ARN presentes en la hemolinfa, fue posible identificar transcripciones de un nuevo retroelemento que codifica una única proteína con gran similitud con otra que se encuentra presente en un retrovirus de mamíferos. En estas muestras, los niveles de ARNm del elemento se elevaron específicamente en los hemocitos neoplásicos y su expresión se correlacionó con el desarrollo de la neoplasia proliferativa, indicando una retrotranscripción y retrotransposición acentuadas. Esta observación podría ser un ejemplo de inducción hacia la inestabilidad genética, la cual, a su vez, desencadenaría las neoplasias (Arriaga *et al.*, 2014; Metzger *et al.*, 2015).

Este mismo retrotransposón fue detectado en otros estudios realizados a almejas neoplásicas *Mya arenaria*, *Ensis directus* y *Macoma balthica*, pero no en *Mya truncata* y *Siliqua patula* (House *et al.*, 1988; Paynter *et al.*, 2017). Paynter *et al.*, (2017) comentan que la transmisión de retrotransposones es rara, pero no imposible y ha sido reportada en algunos mamíferos, coincidiendo con lo comentado por Metzger *et al.*, (2015). Asimismo, indican que las consecuencias de la introducción de un retrotransposón a los genomas de organismos son desconocidas, pero su amplificación puede causar cambios genómicos con el potencial hipotético de activar oncogenes o dar lugar a otros procesos patológicos.

La capacidad de replicación de estos elementos sería muy elevada. Mediante secuenciaciones y otras técnicas como PCR cuantitativa se han detectado valores umbrales con 2 a 10 copias de este tentativo retrotransposón en genomas haploides normales, en tanto que se han contabilizado entre 100 y 300 copias en el caso de las células neoplásicas. Estas cuantificaciones indican que poseería la capacidad de transmitirse horizontalmente, no solo dentro de la misma especie, sino entre especies diferentes (Metzger *et al.*, 2018). Estos autores sugieren que el ambiente marino podría ser particularmente favorable para la transmisión horizontal de elementos transponibles, posiblemente debido a la facilidad de esparcirse sin exposición a los rayos UV o a la deshidratación. Incluso, argumentan que en un estudio transcriptómico reciente realizado en ejemplares del camarón marino *Penaeus vannamei*, se identificaron elementos transponibles de múltiples clases que parecen derivarse por transmisión horizontal desde otros organismos acuáticos.

El paso de elementos genéticos entre especies es un hecho bien conocido y documentado, pero principalmente en bacterias, al compartir plásmidos mediante conjugación, transformación o transducción. Este es un mecanismo frecuente utilizado para transmitir información entre diferentes especies, incluyendo, por ejemplo, genes que confieren diferentes capacidades, como la resistencia a antibióticos (Karunasagar *et al.*, 2020), pero con muy pocos reportes en organismos filogenéticamente superiores.

LINAJES CELULARES DE CLONES TRANSFORMADOS

Como resultado asociado a la detección de estos elementos transponibles, se han desarrollado interesantes trabajos en los cuales se plantea una hipótesis alterna, según la cual, las neoplasias diseminadas se presentan como el resultado de la transmisión de linajes celulares transformados, los cuales serían los responsables de la transmisibilidad de la neoplasia diseminada (Metzger *et al.*, 2015). Estos autores realizaron investigaciones en las cuales se analizaron las secuencias de genes mitocondriales específicos, que codifican para la Citocromo C oxidasa y la Citocromo B, mediante la determinación de Polimorfismos de Nucleótido Simple (SNP, por sus siglas en inglés). Además, realizaron análisis de diez microsatélites nucleares detectados previamente en células neoplásicas de *Mya arenaria*, y concluyeron que estas mutaciones no corresponderían al genotipo del hospedador y plantearon un origen exógeno de estos linajes

celulares. Esto daría como resultado, la invasión del hospedador, por células exógenas, las cuales proliferarían dentro de él.

El ingreso de estas células transformadas sería facilitado, posiblemente, como una consecuencia natural de las actividades de filtración, selección y captura de partículas presentes en la columna de agua, por parte de estos organismos, eminentemente filtradores (Metzger *et al.*, 2015; Varela y Barbosa, 2020) de modo que esta actividad de filtración facilitaría el proceso de transmisión de las células neoplásicas (Metzger *et al.*, 2015).

Esta propuesta de linajes celulares transformados, podría explicar parcialmente, la forma en la cual se transmitirían las neoplasias diseminadas. Sin embargo, no aclara la forma en la cual, linajes de este tipo, pudieran generar los otros tipos de neoplasias, como las gonadales, en las cuales se afecta el tejido germinal, estromal o ambos, presentes en las gónadas. Sin limitarse a los linajes hipotéticamente exógenos, implicando la transmisibilidad de este crecimiento neoplásico en células propias del hospedador, adicionalmente, la existencia de linajes celulares transformados, como agente etiológico tampoco aclara el mecanismo en el cual se podrían dar infecciones interespecíficas, los cuales se han reportado Metzger *et al.*, (2018) para *Mya arenaria*, cuyo resultado sería la formación de quimeras inducidas al coexistir dos genotipos diferentes en un mismo organismo.

Por ello, sería necesario secuenciar a los animales neoplásicos, con el fin de constatar o refutar esta presencia de genotipos exógenos, labor que no se ha realizado en muchas especies.

DIAGNÓSTICO DE LAS NEOPLASIAS DISEMINADAS

Para determinar esta condición, se han desarrollado diferentes técnicas, las cuales varían en sensibilidad, especificidad, tiempos de respuesta y costos. Entre estas técnicas se encuentran la histopatología, la hemocitología, los inmunoensayos, la citometría de flujo y las técnicas moleculares (Barber 2004; Figueras y Novoa, 2011; Metzger *et al.*, 2015; Webb y Duncan, 2019; de Montaudouin *et al.*, 2021).

De ellas, el diagnóstico histopatológico tiene la ventaja de brindar una visión general del estado sanitario y fisiológico de los organismos (Comentario personal: Karin Lohrmann, Universidad del Norte de Chile), sin embargo puede ser influenciado, tanto por la experiencia del analista o la disminución de sensibilidad en caso de infecciones leves o iniciales, aun así brinda una visión general del estado sanitario y fisiológico de los organismos cuando es ejecutado por personal capacitado y con adecuada experiencia.

Mediante esta técnica, las células neoplásicas presentan morfología redondeada u ovalada, núcleos hipertrofiados y una elevada relación núcleo: citoplasma. Es común observar núcleos con periferia irregular, conteniendo nucleolos de gran tamaño. Además, es frecuente detectar una actividad mitótica anormal (Figueras y Novoa, 2011; Metzger *et al.*, 2015; da Silva *et al.*, 2018), considerando que los eventos mitóticos en hemocitos de invertebrados suelen limitarse a los tejidos hematopoyéticos, presentando, muchas veces arreglos metafásicos multipolares. Incluso, mediante análisis de citometría de flujo, se han detectado en *Cerastoderma edule*, células hipodiploides, triploides, tetraploides, pentaploides, hexaploides y en menor cantidad, octaploides, decaploides, dodecaploides, pentadecaploides y heptadecaploides (Collins y Mulcahy, 2003; Metzger *et al.*, 2015), lo que daría lugar a anisocariosis.

Estas células proliferan en los espacios abiertos del sistema vascular, siendo muy evidentes en los vasos hemolinfáticos y dentro del tejido conectivo de diferentes órganos. En preparaciones húmedas, las células neoplásicas muestran ausencia de pseudópodos (Elston *et al.*, 1992; Figueras y Novoa, 2011). Se ha descrito la existencia de diferentes tipos morfológicos de células neoplásicas en moluscos, esto podría deberse a la existencia de diferentes estadios de desarrollo celular dentro de un mismo linaje de células neoplásicas o bien a la existencia de linajes celulares diferentes (Elston *et al.*, 1992; Metzger *et al.*, 2016).

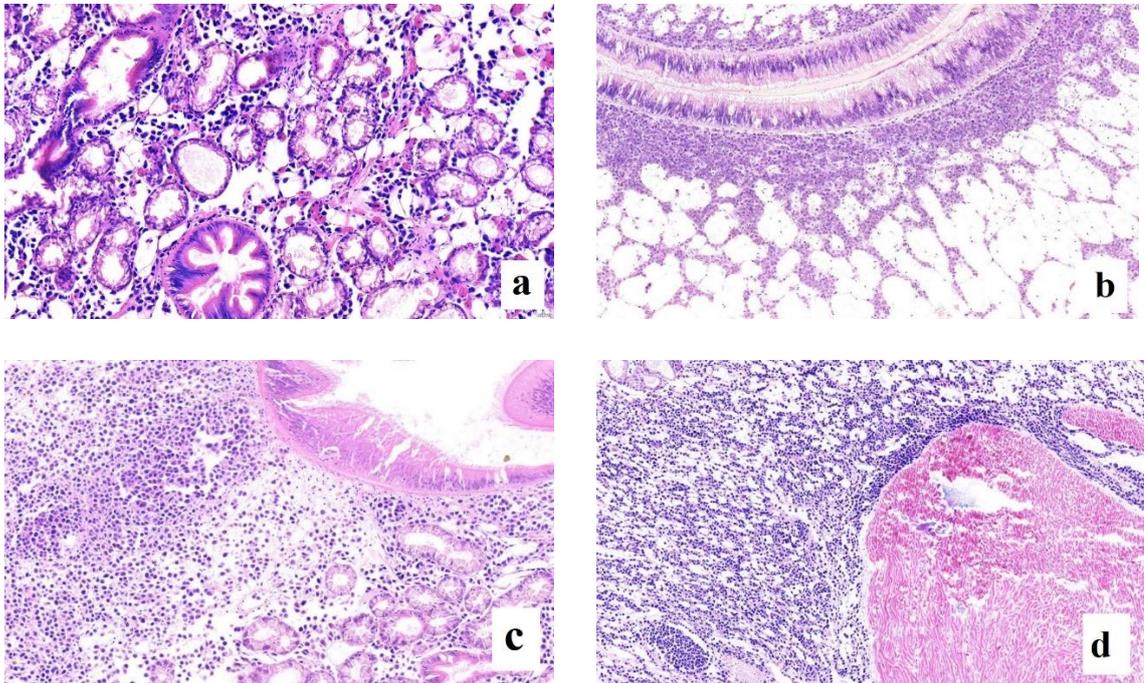


Figura 1. Diferentes tejidos de *Mytilus chilensis* afectados por neoplasia diseminada. a) corte de glándula digestiva donde se observan una gran cantidad de hemocitos en los espacios intertubulares, fuertemente basofílicos, sugiriendo alto contenido de ácidos nucleicos. b) Espécimen de *Mytilus chilensis* con presencia masiva de hemocitos anómalos, con núcleos hipertrofiados, se observa, además, parte del intestino en corte transversal. c) Sección transversal de túbulos de la glándula digestiva e intestino en *Mytilus chilensis* con presencia masiva de hemocitos neoplásicos. d) *Mytilus chilensis* en el cual se observa parte de la glándula digestiva y tejido muscular adyacente. Tinción H&E, imágenes cortesía de VEHICE.

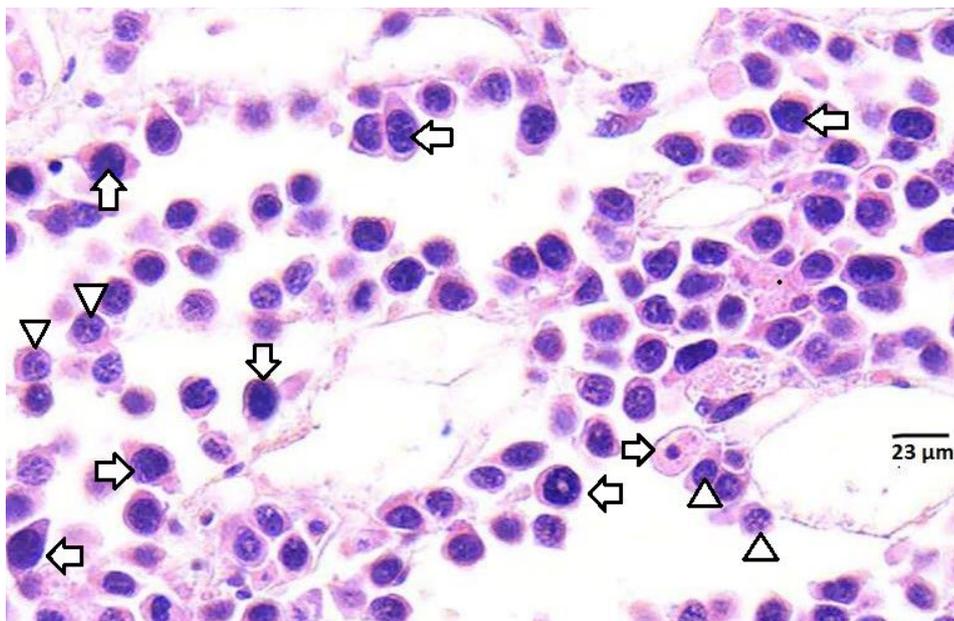


Figura 2. Corte de tejido conectivo de *Mytilus* sp. con neoplasia diseminada, se señalan algunas de las células que presentan núcleos hipertrofiados, fuertemente basofílicos y con diferentes tamaños (flechas). Asimismo, como algunos hemocitos con apariencia normal (cabezas de flecha). Las células neoplásicas se evidencian por una marcada basofilia, alta relación núcleo: citoplasma y forma esférica, asimismo la anisocariosis es común y característica. Tinción H&E.

PERSPECTIVAS FUTURAS

A pesar de la gran cantidad de estudios realizados, la generación de múltiples hipótesis no permite disponer aun de una etiología establecida. Es posible que incluso, que no exista un agente etiológico universal, sino más bien un conjunto de agentes, consistente con la heterogeneidad de esta condición y la variación en su ocurrencia entre especies, lugares y época del año, tal como lo sugieren Carballal *et al.*, (2015).

En el caso de otras especies, como ocurre en los humanos, se han descrito dos mecanismos por los cuales se podrían generar las neoplasias, indicando que estas podrían ser el resultado de exposición a factores epigenéticos, denominados agentes mutagénicos, capaces de ocasionar cambios genéticos. El otro mecanismo, sería la aparición de mutaciones espontáneas en las secuencias genéticas, producidas en errores cometidos en la replicación del material genético a la división celular. Lo que está claro es el papel genético en esta patología. Incluso, aproximadamente el 50% de los tumores humanos presentan mutaciones en el gen p53 (Luque y Herráez, 2001). Estos autores comentan, sin embargo, que las mutaciones de este gen, no serían las únicas responsables de las neoplasias, estando implicados otros genes.

Nueva información se recopila y analiza constantemente a través de estudios sobre las bases moleculares de la carcinogénesis y queda abierta la posibilidad de ser el resultado de causales multifactoriales (Carella *et al.*, 2015; Díaz *et al.*, 2016; Metzger *et al.*, 2016). Esta observación ha sido común en otras especies de invertebrados acuáticos, en los cuales puede existir un agente infeccioso, pero este aparentemente no afecta al hospedador a menos que se presenten factores estresantes adicionales que le detonen. Entre estos factores darían lugar, por lo tanto, a brotes patológicos multifactoriales (Brown, 1980; Barber 2004; Figueras y Novoa, 2011).

Ante ello, las neoplasias serían el resultado de la combinación de factores bióticos y abióticos. Entre ellos se da la confluencia de un hospedador susceptible, un agente infeccioso y las condiciones ambientales adecuadas para su detonación. El conocimiento de estos componentes será indispensable para comprender, prevenir o minimizar su impacto.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores no tienen conflictos de intereses

Agradecimiento

Al *Veterinary Histopathology Center- VEHICE-* en Chile, por facilitar las imágenes utilizadas en este trabajo.

REFERENCIAS

- Arriagada G., Metzger M J., Muttray A F., Sherry M, Reinisch C., Street C., Lipkin W I., Goff S P. (2014). Activation of transcription and retrotransposition of a novel retroelement, Steamer, in neoplastic hemocytes of the mollusk *Mya arenaria*. *PNAS*, 111(39): 14175–14180.
- Barber B J. (2004). Neoplastic diseases of commercially important marine bivalves. *Aquatic Living Resources*, 17: (2004) 449-466
- Barker C M., Calvert R J., Walker C W., Reinisch C L. (1997). Detection of mutant p53 in clam leukemia cells. *Experimental Cell Research* 232: 240-245.
- Brousseau D J., Baglivo J A. (1991). Disease progression and mortality in neoplastic *Mya arenaria* in the field. *Marine Biology*, 110: 249 - 252.

- Brown R S. (1980). The value of the multidisciplinary approach to research on marine pollution effects as evidenced in a three-year study to determine the etiology and pathogenesis of neoplasia in the soft-shell clam, *Mya arenaria*. Rapp. P.-v. Réun. Cons. int. Explor. Mer 179: 125-128
- Carballar M., Barber B., Iglesias D., Villalba A (2015). Neoplastic diseases of marine bivalves. *Journal of Invertebrate Pathology*, 131: 83-106.
- Carella F., Feist S W., Bignell J P., de Vico G. (2015). Comparative pathology in bivalves: Aetiological agents and disease processes. *Journal of Invertebrate Pathology*, 131:107-120
- Collins C M., Mulcahy M F. (2003). Cell-free transmission of a haemic neoplasm in the cockle *Cerastoderma edule*. *Diseases of Aquatic Organisms*, 54: 61-67
- da Silva P M., Farias N D., Ramos F., Hégaret H., Soudant P. (2018). Disseminated neoplasia in cultured *Crassostrea gasar* oysters from northeast Brazil. *Journal of Invertebrate Pathology*, <https://doi.org/10.1016/j.jip.2018.11.00>
- de Montaudouin X., Arzul I., Cao A., Carballal M J., Chollet B., Correia S., Cuesta J., Culloty S., Daffe G., Darriba S., Díaz S., Engelsma M., Freitas R., Garcia C., Goedknecht A., Gonzalez P., Grade A., Groves E., Iglesias D., Jensen K T., Joaquim S., Lynch S., Magalhães L., Mahony K., Maia F., Malham S., Matias D., Nowaczyk A., Ruano F., Thieltges D., Villalba A. (2021). Catalogue of parasites and diseases of the common cockle *Cerastoderma edule*. UA Editora – Universidade de Aveiro
- de Vera A Z., Mcgladdery S E., Herrera A A., Stephenson M F., Maillet M., Bourque D. (2005). Occurrence of Hemic Neoplasia in Slipper Oyster, *Crassostrea iredalei* (Faustino, 1928), in Dagupan City, Philippines. In Walker P, Lester R, Bondad-Reantaso M G. (eds). Diseases in Asian Aquaculture V, pp. 321-325 Fish Health Section, Asian Fisheries Society, Manila.
- Dairain A, Engelsma M Y, Drent J, Dekker R, Thieltges D W. (2020). High prevalences of disseminated neoplasia in the Baltic tellin *Limecola balthica* in the Wadden Sea. *Diseases of Aquatic Organisms*, 2020 Feb 27; 138:89-96. DOI: 10.3354/dao03448.
- Díaz S., Iglesias D., Villalba A., Carballal M J. (2016). Long-term epidemiological study of Disseminated neoplasia of cockles in Galicia (NW Spain): temporal patterns at individual and population levels, influence of environmental and cockle-based factors and lethality. *Journal of Fish Diseases* 2016 doi:10.1111/jfd.12436.
- Díaz S., Villalba A., Carballal M J. (2017). Assessment of transmissibility of the disseminated neoplasia affecting cockles *Cerastoderma edule* in Galicia (NW Spain) *Bulletin of the European Association of Fish Pathologists*, 37(1) 2017, 5
- Elston R A., Kent M L., Drum A S. (1988). Transmission of hemic neoplasia in the bay mussel, *Mytilus edulis*, using whole cells and cell homogenate. *Developmental and Comparative Immunology* 12, 719-727.
- Elston R A., Moore J D., Brooks K M. (1992). Disseminated neoplasia of bivalve molluscs. *Reviews in Aquatic Science*, 6: 405-466.
- Farley C A. (1969). Probable neoplastic disease of the hematopoietic system in oysters, *Crassostrea virginica* and *Crassostrea gigas*. *National Cancer Institute. Monographs*. 31: 541-555.
- Farley C A., Plutschak D L., Scott R F. (1991) Epizootiology and distribution of transmissible sarcoma Maryland soft shell clams, *Mya arenaria*, 1984-1988. *Environ. Health. Perspect.* 90: 35-41

- Figueras A., Novoa B. (2011). Enfermedades de moluscos bivalvos de interés en Acuicultura. Fundación Observatorio Español de Acuicultura - Consejo Superior de Investigaciones Científicas- Ministerio de Medio Ambiente y Medio Rural y Marino: España.
- House M L., Kim C H., Reno P W. (1988). Soft shell clams *Mya arenaria* with disseminated neoplasia demonstrate reverse transcriptase activity. *Diseases of Aquatic Organisms*. 34: 187-192.
- Karunasagar I., Karunasagar I., Bondad Reantaso M G. (2020). Complexities involved in source attribution of antimicrobial resistance genes found in aquaculture products. *Asian Fisheries Science* 33(S1):16–2
- Kent M L., Elston R A., Wilkinson M T., Drum A S. (1991). Failure of transmission of hemic neoplasia of bay mussels, *Mytilus trossulus*, to other bivalve species. *Journal of Invertebrate Pathology*, 57: 435 - 436.
- Landsberg J H. (1996). Neoplasia and biotoxins in bivalves: is there a connection? *Journal of Shellfish Research*, 15(2): 203-230
- Luque J., Herráez A. (2001). Biología molecular e ingeniería genética. Conceptos, técnicas y aplicaciones en ciencias de la salud. Elsevier. España. ISBN: 84-8174-505-7. 466pp.
- Metzger M J., Paynter A N., Siddall M E., Goff S P. (2018). Horizontal transfer of retrotransposons between bivalves and other aquatic species of multiple phyla. *PNAS*. 115(18) E4227–E4235
- Metzger M J., Reinisch C., Sherry J., Goff S P. (2015). Horizontal transmission of clonal cancer cells causes leukemia in soft-shell clams. *Cell*. 161(2): 255–263. DOI: 10.1016/j.cell.2015.02.042.
- Metzger M J., Villalba A., Carballal M J., Iglesias D., Sherry F., Reinisch C., Muttray A F., Baldwin S A., Goff S P. (2016). Widespread transmission of independent cancer lineages within multiple bivalve species. *Nature*. 534(7609): 705–709.
- Oprandy J J., Chang P W., Pronovost A D., Cooper K R., Brown R S., Yates V J. (1981). Isolation of a viral agent causing hematopoietic neoplasia in the soft-shell clam, *Mya arenaria*. *Journal of Invertebrate Pathology*. 38, 38-45.
- Paynter A N., Metzger M J., Sessa J A., Siddall M E. (2017). Evidence of horizontal transmission of the cancer-associated Steamer retrotransposon among ecological cohort bivalve species. *Diseases of Aquatic Organisms*, 124: 165–168
- Peters E C. (1988). Recent investigations on the disseminated sarcomas of marine bivalves molluscs. *American Fisheries Society Special Publication*, 18,74-92
- Smolarz K. (2005). Recent trends in the prevalence of neoplasia in the Baltic clam *Macoma balthica* (L.) from the Gulf of Gdańsk (Baltic Sea) *Oceanologia*, 47 (1): 61–74
- Sparks A K. (1985). Synopsis of Invertebrate Pathology Exclusive of Insects, Elsevier, Amsterdam.
- Renault T., Ford S. (2017). Disseminated neoplasms in bivalves. ICES Identification Leaflets for Diseases and Parasites of Fish and Shellfish. No. 67. 6 pp. DOI: 10.17895/ices.pub.2098
- Varela A., Barbosa W. (2020) Captura, selección e ingestión de partículas en *Ostreidae* (Bivalvia): *Crassostrea* spp. AquaTechnica 2(3):161-181. DOI: <https://doi.org/10.33936/at.v2i3.3091> <https://doi.org/10.5281/zenodo.5194197>

Webb S C., Duncan J. (2019). New Zealand shellfish health monitoring 2007 to 2017: insights and projections. Prepared for the Ministry of Business, Innovation and Employment (MBIE). Cawthron Report No. 2568. 67 p

Recibido: 18-01-2022
Aprobado: 01-03-2022
Versión final: 14-03-2022

