

УДК 591.2:594

**Л.П. БУЧАЦЬКИЙ**, д. б. н., проф., пров. наук. співроб.,  
Київський національний університет імені Тараса Шевченка,  
просп. Академіка Глушкова, 2, Київ, 02000, Україна,  
e-mail: iridolpb@gmail.com  
ORCID 0000-0003-1350-7954

**Ю.П. РУДЬ**, к. б. н., с. н. с., зав. лаб.,  
Інститут рибного господарства НААН України,  
вул. Обухівська, 135, Київ, 03164, Україна,  
e-mail: rudziknew@ukr.net  
ORCID 0000-0001-6927-5377

**О.В. ЗАЛОЇЛО**, к. б. н., с. н. с., пров. наук. співроб.,  
Інститут рибного господарства НААН України,  
вул. Обухівська, 135, Київ, 03164, Україна,  
e-mail: ozaloilo@yahoo.com  
ORCID 0000-0002-0513-1611

## ТРАНСМІСИВНІ ПУХЛИНИ МОРСЬКИХ ДВОСТУЛКОВИХ МОЛЮСКІВ (ОГЛЯД)

---

*У роботі представлено узагальнені сучасні дані, які підтверджують можливість трансмісії пухлинних захворювань молюсків. Розглянуто виявлені новоутворення у молюсків, характерні ознаки цих захворювань та причини їхнього виникнення. Особливу увагу в огляді приділено контагіозності пухлин: описані випадки горизонтального інфікування особин, які мешкають у різних територіально віддалених акваторіях, міжвидової передачі пухлин і навіть трансмісії від молюсків до представників інших типів тварин на рівні ретроелементу Steamer, експресія якого корелює з наявністю неоплазій. Враховуючи високий рівень подібності ряду структурних білків новоутворень у молюсків і ссавців, поглиблене вивчення трансмісивних пухлин безхребетних автори вважають перспективним для вирішення проблем онкології, біології та сільського господарства.*

**Ключові слова:** двостулкові молюски, трансмісивні пухлини, ретроелемент Steamer, горизонтальна передача пухлин, контагіозність пухлин

До початку минулого століття вважалося, що пухлини виникають виключно у хребетних тварин [40]. Однак незабаром такі новоутворення були виявлені і у ряду представників безхребетних, зокрема комах і молюсків.

---

Ц и т у в а н н я: Бучацький Л.П., Рудь Ю.П., Залоїло О.В. Трансмісивні пухлини морських двостулкових молюсків (огляд). *Гідробіол. журн.* 2021. Т. 57. № 1. С. 96—101.

До цього часу різні пухлини були описані у черевоногих, двостулкових, головоногих і панцирних молюсків [32]. У членистоногих доброякісні пухлини вперше були описані для дрозоді [22], потім — для кровосисних комарів [1, 2], бджіл [45], гедзів [20] та інших комах. Пухлинні утворення не були виявлені у губок, рідко зустрічаються у кнідарій і ракоподібних. Для виявлення пухлин безхребетних зазвичай використовують методи гістопатології, електронної мікроскопії, імуноферментного аналізу, проточної цитофотометрії, каріотипного аналізу [9, 36].

Вивчення неоплазм безхребетних, а також хребетних, які не є ссавцями, показало, що багато генів і сигнальних шляхів, які беруть участь в індукції неоплазм і метастазів у цих тварин, є подібними з аналогами в організмах ссавців і людини. Зокрема, встановлено, що більше 50 % білків, що беруть участь в процесах новоутворень у людей, мають схожість з білками дрозоді [19]. Отже, всебічне дослідження причин виникнення і механізмів розвитку новоутворень у безхребетних дозволить вирішити ряд гострих проблем в медицині, біології та сільському господарстві.

В останні роки були описані численні випадки виявлення пухлин у двостулкових молюсків (мідії, мії, устриці) [3, 17, 24]. Вперше неопластичне захворювання молюсків було виявлене в 1969 р в США у двох видів устриць — *Crassostrea gigas* (Thunberg, 1793) і *Crassostrea virginica* (Gmelin, 1791) [15].

*Види пухлин молюсків.* Більшість пухлин, описаних для даного типу тварин, є доброякісними: аденоми [26, 27], поліпоїди [32], папіломи [13], мезенхіальні пухлини [14, 41] і пухлини, локалізовані в легеневій і перикардальній порожнині [29, 35].

Серед злоякісних пухлин у двостулкових молюсків виявлені епітеліальні карциноми [42, 46], зяброві карциноми [10, 16], гліоми [21], неоплазми гонад [7], дисеміновані неоплазми [11]. Два останніх типи пухлин у цих тварин найбільш поширені. Ці утворення, будучи висококонтагіозними, завдають істотної шкоди чисельності популяцій в аквакультурі і природному середовищі.

Гонадальні неоплазми молюсків складаються з дрібних базофільних недиференційованих зародкових клітин, які розташовуються в зародкових фолікулах, розмножуються там і майже повністю їх заповнюють. В результаті відбувається атрофія і дегенерація гонад. Іноді — проліферація і інвазія особинам шляхом трансплантації гемоцитів [44].

*Причини виникнення пухлин у молюсків.* Гіпотетична концепція суто вірусної етіології неоплазм молюсків не знайшла експериментального підтвердження, оскільки за допомогою електронної мікроскопії вірус-збудник виявити не вдалося [39].

Неодноразово описана наявність у особин, уражених на лейкемію, підвищеної кількості зворотної транскриптази [23] свідчить про існування ретроелементів. У 2014 р. вчені Колумбійського університету шляхом глибокого секвенування РНК гемолімфи піщаної мії *Meloidogyne arenaria* (Neal, 1889), ідентифікували транскрипти нового ретроелемента, названого *Steamer*: його експресія чітко корелювала з наявністю у молюсків не-

оплазій [5]. На відміну від генома здорових особин, який зазвичай містить 2—10 ендегенних ретротранспозонів, кількість копій *Steamer* в геномах пухлинних клітин молюсків коливається від 150 до 300.

*Steamer* відноситься до лінії ретротранспозонів Mag з родини елементів gypsy/Ty3. У структурі представників даної родини присутні LTR-послідовності (Long Terminal Repeats). Після зворотної транскрипції вони інтегруються в геном за допомогою механізму, характерного для ретровірусів. ДНК ретроелемента *Steamer* має довгі кінцеві повтори і кодує один великий білок, подібний до ретровірусних білків Gag-Pol ссавців [28, 33].

*Горизонтальна передача пухлинних патологій.* Горизонтальна передача пухлин від однієї тварини іншій довгий час вважалася вкрай рідкісним явищем. До 2006 р. було відомо всього два випадки успішної горизонтальної передачі пухлини у хребетних тварин: венерична пухлина собак (CTVT), що передається під час статевих контактів [30, 31], а також лицьова пухлина тасманського диявола (DFTD), яка передається через укуси [34]. У хребетних тварин, як правило, пухлини не контагіозні і не передаються іншим особинам горизонтально, внаслідок існування на поверхні таких утворень поліморфних білків, зокрема — головного комплексу гістосумісності [4]. Сторонні пухлини швидко визначаються імунною системою хазяїна і відторгаються організмом.

Подальше вивчення геномів двостулкових молюсків дозволило визначити ряд *Steamer*-подібних елементів. Паралельно були знайдені докази численних частих міжвидових переносів таких ретроелементів і навіть переходу цих транспозонів в організми інших типів водних тварин, включаючи хребетних, морських їжаків і корали [28].

За допомогою методів одностулкового поліморфізму мітохондріальної ДНК (SNPs) і методу мікросателітів з використанням флуоресцентних зондів було встановлено, що генотипи пухлинних клітин не збігаються з генотипами тварини-хазяїна. Більш того, вони виявилися ідентичними у молюсків, виловлених в різних, далеко розташованих одна від одної акваторіях США і Канади [25, 43]. Аналіз послідовності невеликого числа сайтів інтеграції *Steamer* показав, що неопластична ДНК містить нові сайти інтеграції, яких немає в ДНК здорових молюсків. Крім того, ці нові копії часто виявляли ідентичну локалізацію у різних видів, уражених лейкозом. Результати даних досліджень свідчать про те, що рак поширюється серед цих тварин в морському середовищі як клональна трансмісивна клітина, отримана від якоїсь первинної особини-хазяїна.

До теперішнього часу механізми горизонтальної передачі пухлин молюсків невідомі. Оскільки двостулкові здатні щогодини пропускати до декількох літрів морської води, існує висока ймовірність їхнього інфікування невеликими дозами злоякісних клітин, які знаходяться у воді. Раніше було встановлено, що гемоцити інфікованих молюсків можуть зберігатися в морській воді близько шести годин [38, 18]. Такі джерела інфекції з'являються в зовнішньому середовищі при травмах, під час розмноження або після загибелі хворої тварини.

## ВИСНОВКИ

Існування механізму горизонтальної передачі пухлин у молюсків становить значний практичний інтерес з точки зору порівняльної онкології, а також гідробіології та екології. Невисока вартість молюсків і добре розроблені методи їхнього культивування обумовлюють перспективність використання цих безхребетних як модельних систем при вивченні етіології пухлинних процесів у хребетних тварин і людини.

### Список використаної літератури

1. Бучацький Л.П., Кілочичський П.Я., Шеремет В.П. Особливості цитопатології личинок комарів при внутриклітинних інфекціях. *Вісн. КНУ*. 2002. Вип. 38. С. 72—75.
2. Бучацький Л.П., Шеремет В.П. Индукция меланотических опухолей у кровососущих комаров. *Реферативная информация о законченных работах*. 1978. Вып. 12. С. 32
3. Гаевская А.В. Паразиты, болезни и вредители мидий (*Mytilus*, Mytilidae). Т. 2 Моллюски (Mollusca). Севастополь, 2006. 101 с.
4. Довгий Р.С., Макаренко О.М. Вплив імунної системи організму на пухлинний ріст. *Вісн. ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»*. 2011. Т. 11, вип. 4 (36). С. 114—119.
5. Arriagada G., Metzger M.J., Muttray, A.F. et al. Activation of transcription and retrotransposition of a novel retroelement, Steamer, in neoplastic hemocytes of the mollusk *Mya arenaria*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2014. Vol. 111. P. 14175—14180.
6. Barber B.J. Neoplastic diseases of commercially important marine bivalves. *Aquat. Living Resour.* 2004. Vol. 17. P. 449—466.
7. Bert T.M., Hesselman D.M., Arnold W.S. et al. High frequency of gonadal neoplasia in a hard clam (*Mercenaria* spp.) hybrid zone. *Mar. Biol.* 1993. Vol. 117. P. 97—104.
8. Carballal M.J., Barber B.J., Iglesias D. et al. Neoplastic diseases of marine bivalves. *J. Invertebr. Pathol.* 2015. Vol. 131. P. 83—106.
9. Carella F., De Vico G., Landini G. Nuclear morphometry and ploidy of normal and neoplastic haemocytes in mussels. *PLoS ONE*. 2017. Vol. 12 (3):e0173219.
10. Christensen D.J., Farley C.A., Kern F.G. Epizootic neoplasms in the clam *Macoma balthica* (L.) from Chesapeake Bay. *J. Natl. Cancer. Inst.* 1974. Vol. 52. P. 1739—1749.
11. Ciocan C., Sunila I. Disseminated neoplasia in blue mussels, *Mytilus galloprovincialis*, from the Black Sea, Romania. *Mar. Pollut. Bull.* 2005. Vol. 50. P. 1335—1339.
12. Delaporte M., Synard S., Pariseau J. et al. Assessment of haemic neoplasia in different soft shell clam *Mya arenaria* populations from eastern Canada by flow cytometry. *J. Invertebr. Pathol.* 2008. Vol. 98. P. 190—197.
13. DesVoigne D.M., Mix M.C., Pauley G.B. A papillomalike growth on the siphon of the horse clam, *Tresus nuttalli*. *J. Invertebr. Pathol.* 1970. Vol. 15. P. 262—267.
14. Dix T.G. Two mesenchymal tumors in a pearl oyster, *Pinctada margaritifera*. *J. Invertebr. Pathol.* 1972. Vol. 20. P. 317—320.
15. Fanley C.A. Probable neoplastic disease of the hemopoietic system in oysters, *Crassostrea virginica* and *Crassostrea gigas*. *Natl. Cancer. Inst. Monogr.* 1969. Vol. 31. P. 541—555.
16. Farley C.A. Proliferative disorders in bivalve mollusks. *Mar. Fish. Rev.* 1976. P. 30—33.
17. Felipe Aguilera. Neoplasia in Mollusks: What Does it Tell us about Cancer in Humans? A Review. *J. Genetic Disorders*. 2017. Vol. 1 N 1. P. 1—7.
18. Galimany E., Sunila I. Several cases of disseminated neoplasia in mussels *Mytilus edulis* (L.) in western Long Island Sound. *J. Shellfish Res.* 2008. Vol. 27. P. 1201—1207.
19. Gonzalez C. *Drosophila melanogaster*: a model and a tool to investigate malignancy and identify new therapeutics. *Nat. Rev. Cancer*. 2013. Vol. 13. P. 172—183.

20. Guimarrés R.R., Guimarrés-Junior R.R., Harlan-Ronald R.S. et al. Cutaneous neoplasm in *Phaenotabanus litigious* (Diptera, Tabanidae) collected on the Marambaia. *Invertebr. Surv. J., (ISJ)*. 2016. Vol. 13. P. 23—27.
21. Harada T., Okazaki N., Kamiya S. et al. Tumors in nervous tissues of abalones, *Nordotis discus*. *J. Invertebr. Pathol.* 1993. Vol. 62. P. 257—261.
22. Harshbarger J.C., Taylor R.L. Neoplasms of insects. *Ann. Rev. Entomol.* 1968. Vol. 13. P. 159—190.
23. Hous M.L., Kim C.H., Reno P.W. Soft shell clams *Mya arenaria* with disseminated neoplasia demonstrate reverse transcriptase activity. *Dis. Aquat. Organ.* 1998. Vol. 34. P. 187—192.
26. Metzger M., Villalba A., Carballal M. et al. Widespread transmission of independent cancer lineages within multiple bivalve species. *Nature*. 2016. Vol. 534 (7609). P. 705—709.
25. Metzger M., Reinisch C., Sherry J. et al. Horizontal transmission of clonal cancer cells causes leukemia in soft-shell clams. *Cell*. 2015. Vol. 161. P. 255—263.
27. Michelson E.H. A neoplasm in the giant African snail *Achatina fulica*. *J. Invertebr. Pathol.* 1972. Vol. 20. P. 264—267.
28. Michelson E.H., Richards C.S. Neoplasms and tumor-like growths in the aquatic pulmonate snail *Biomphalaria glabrata*. *Ann. NY Acad. Sci.* 1975. Vol. 266. P. 411—425.
24. Metzger M., Paynter A., Siddall M. et al. Horizontal transfer of retrotransposons between bivalves and other aquatic species of multiple phyla. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2018. Vol. 115, N 18. P. 4227—4235.
29. Mix M.C., Riley R.T. A pericardial tumor in a native (*Olympia*) oyster, *Ostrea lurida*, from Yaquina Bay, Oregon. *J. Invertebr. Pathol.* 1977. Vol. 30. P. 104—107.
30. Murchison E.P. Clonally transmissible cancers in dogs and Tasmanian devils. *Oncogene*. 2008. Vol. 27. P. 19—30.
31. Murgia C., Pritchard J.K., Kim S.Y. et al. Clonal origin and evolution of a transmissible cancer. *Cell*. 2006. Vol. 126. P. 477—487.
32. Newton A.L., Lewbart G.A. Invertebrate oncology: Diseases, diagnostics and treatment. *Vet. Clin. North. Amer. Exot. Anim.* 2017. Pract 20. P. 1—19.
33. Paynter A., Metzger J., Sessa J. et al. Evidence of horizontal transmission of the cancer-associated Steamer retrotransposon among ecological cohort bivalve species. *Dis. Aquat. Org.* 2017. Vol. 124. P. 165—168.
34. Pearse A.M., Swift K. Allograft theory: transmission of devil facial tumour disease. *Nature*. 2006. Vol. 439. P. 549.
35. Richards C.S. Tumors in the pulmonary cavity of *Biomphalaria glabrata*: Genetic studies. *J. Invertebr. Pathol.* 1973. Vol. 22, N 2. P. 283—289.
36. Schultz J.H., Adema C.M. Comparative immunogenomics of molluscs. *Dev. Comp. Immunol.* 2017. Vol. 75. P. 3—15.
37. Smolarz K., Renault T., Wolowicz M. Histology, cytogenetics and cytofluorimetry in diagnosis of neoplasia in *Macoma balthica* (Bivalvia, L.) from the southern Baltic Sea. *Caryologia*. 2005. Vol. 58. P. 212—219.
38. Sunila I., Farley C.A. Environmental limits for survival of sarcoma-cells from the soft-shell clam *Mya arenaria*. *Diseases of Aquatic Organisms*. 1989. Vol. 7. P. 111—115.
39. Taraska N.G., Buttger A.S. Selective initiation and transmission of disseminated neoplasia in the soft shell clam *Mya arenaria* dependent on natural disease prevalence and animal size. *J. Invertebr. Pathol.* 2013. Vol. 112 (1). P. 94—101.
40. Teutschlaender O. On Progressive Lipoidocalcinosis; A Differentiation of Two Types. *Zentralbl. Allg. Pathol.* 1951. Vol. 87 (1). P. 1—15.
41. Usheva L., Odintsova N.A. Mesenchymal tumor in the mantle of the mussel *Modiolus difficillis* from Amursky Bay in the Sea of Japan. *Dis. Aquat. Organ.* 1997. Vol. 29. P. 121—126.



42. Usheva L.N., Frolova L.T. Neoplasia in the connective tissue of the mussel *Mytilus trossulus* from polluted areas of Nakhodka Bay, Sea of Japan. *Russ. J. Dev. Biol.* 2000. Vol. 31, N 1. P. 53—60.
43. Walker C., Bottger A., Mulkern J. et al. Mass culture and characterization of tumor cells from a naturally occurring invertebrate cancer model: Application for human and animal disease and environmental health. *Biol. Bull.* 2009. Vol. 216. P. 23—39.
44. Weinberg J.R., Leavitt D.F., Lancaster B.A. et al. Experimental field studies with *Mya arenaria* (Bivalvia) on the induction and effect of hematopoietic neoplasia. *J. Invertebr. Pathol.* 1997. Vol. 69. P. 183—194.
45. White P.B. Note on a case of fibroma in a honey bee. *J. Pathology and Bacteriology.* 2005. Vol. 24, N 2. P. 138—139.
46. Wolf P.H. Unusually large tumor in a Sydney rock oyster. *J. Natl. Cancer. Inst.* 1971. Vol. 46. — P. 1079—1084.

Надійшла 14.09.2020

L. Buchatskyi, Dr. Sci. (Biol.), Prof., Leading Researcher,  
Taras Shevchenko National University of Kyiv,  
2 Akademika Glushkova Ave, Kyiv, 02000, Ukraine  
e-mail: iridolpb@gmail.com  
ORCID 0000-0003-1350-7954

Y. Rud, PhD (Biol.), Senior Researcher, Head of Lab.,  
Institute of Fisheries of NAAS of Ukraine,  
135 Obukhivska St., Kyiv, 03164, Ukraine,  
e-mail: rudziknew@ukr.net  
ORCID 0000-0001-6927-5377

O. Zaloilo, PhD (Biol.), Senior Researcher, Leading Researcher,  
Institute of Fisheries of NAAS of Ukraine,  
135 Obukhivska St., Kyiv, 03164, Ukraine  
e-mail: ozaloilo@yahoo.com  
ORCID 0000-0002-0513-1611

#### TRANSMISSIBLE TUMORS OF MARINE BIVALVE MOLLUSCS (a REVIEW)

The paper presents generalized current data confirming the possibility of tumor diseases transmission between mollusks. The cases of detected neoplasms in mollusks with characteristic signs of diseases and their occurrence are considered. Particular attention is paid to the contagious nature of tumors: cases of horizontal infection of individuals living in various geographically distinct areas as well as interspecific transmission of tumors and even transmission from mollusks to representatives of other types of animals by the means of Steamer retroelement, expression of which correlates with the presence of neoplasms, are described. According to high level of similarity within list of structural proteins of neoplasms in mollusks and mammals, the authors suggest that detailed study of vector-borne invertebrate tumors could be promising for solving the problems of oncology, biology and agriculture.

**Keywords:** mollusks, transmissible tumors, Steamer retroelement, horizontal transmission of tumor, tumor contagiousness.