

УДК 576.52:576.5

ЛЕЙКЕМИЯ-ПОДОБНЫЙ РАК У ДВУСТВОРЧАТЫХ МОЛЛЮСКОВ¹

© 2020 г. Н. А. Одинцова*

*Национальный научный центр морской биологии им. А.В. Жирмунского ДВО РАН,
Владивосток 690041, Россия*

**e-mail: nelodin@mail.ru*

Поступила в редакцию 12.11.2019 г.

После доработки 14.01.2020 г.

Принята к публикации 30.01.2020 г.

Рассмотрены литературные данные о распространении диссеминированной неоплазии, или злокачественной лейкемии (лейкемия-подобный рак), в популяциях нескольких видов двустворчатых моллюсков. Эта болезнь у морских *Bivalvia* известна давно, но ее этиологию только в настоящее время (с развитием молекулярно-генетических методов) стали связывать с ретротранспозонами, которые могут передаваться в результате горизонтального переноса генов между разными видами моллюсков. Передача ретротранспозонов, как и опухолевых гемоцитов или их скоплений, возможна через морскую воду, при этом у особи-реципиента больные гемоциты не отторгаются иммунной системой. В некоторых районах мира лейкемия-подобный рак приводит к серьезным экономическим проблемам при развитии аквакультуры двустворчатых моллюсков. Разработка методов анализа злокачественных заболеваний моллюсков открывает перспективу широкого применения данных методов в морской биологии. Такая информация важна и при исследовании злокачественных опухолей человека.

Ключевые слова: двустворчатые моллюски, гемоциты, горизонтальный перенос, ретротранспозоны, злокачественная лейкемия

DOI: 10.31857/S0134347520020072

Двустворчатые моллюски (*Bivalvia*) — достаточно обширная группа, насчитывающая около 7500 видов. Это второй по величине и самый разнообразный класс после класса *Gastropoda*. Многие виды двустворчатых моллюсков являются сидячими фильтраторами. Питаясь фитопланктоном, они аккумулируют бактерии, вирусы, пестициды, промышленные отходы, токсичные металлы и нефтепродукты, поэтому могут быть маркерами для биомониторинга загрязнений водных экосистем и идеальными объектами для исследования последствий экологических катастроф (Song et al., 2010). У двустворчатых моллюсков имеется множество эффективных стратегий защиты от патогенов, токсических соединений, биотоксинов микроводорослей и различных видов стресса, оказывающих значительное влияние на водные экосистемы (Pörtner, 2008; Farabegoli et al., 2018). Цель настоящей работы — представить литературные данные о присутствии лейкемия-подобного рака в популяциях морских двустворчатых

моллюсков в разных районах земного шара, оценить возможные причины появления и передачи этого заболевания в ходе длительной эволюции *Bivalvia*, а также привести информацию об основных методах его анализа. Изучение болезней морских обитателей особенно важно для сравнения со злокачественными опухолями человека (Aguilera, 2017; Fernández Robledo et al., 2019).

В обзоре рассмотрена этиология опухолей, связанных с нарушениями пролиферации гемоцитов у моллюсков. Эта болезнь у морских *Bivalvia* известна с 1969 г., поэтому приведены сведения именно о лейкемия-подобном раке двустворчатых моллюсков, об их иммунной системе и методах анализа данного заболевания у этих животных, а также рассмотрены основные гены, вовлеченные в развитие рака у всех животных. Причиной появления лейкемия-подобного рака у двустворчатых моллюсков в последнее время считают ретротранспозоны, которые могут передаваться в результате горизонтального переноса генетического материала.

¹ Публикуется в связи с 50-летием Института биологии моря (в настоящее время — ННЦМБ им. А.В. Жирмунского ДВО РАН).

Этиология злокачественных опухолей, связанных с нарушениями пролиферации гемоцитов у двустворчатых моллюсков

Лейкемия-подобный рак двустворчатых моллюсков — это злокачественная форма рака, при которой опухолевые гемоциты или их скопления могут передаваться от одной особи к другой. Этиология злокачественных опухолей у двустворчатых моллюсков пока неизвестна. Неопластические гемоциты можно рассматривать как паразитов, способных инфицировать других особей (Riquet et al., 2017), либо в качестве потенциально полезных элементов, необходимых для функциональной эволюции эукариот. Передача раковых клеток может происходить через морскую воду, которая проникает в организм моллюска при фильтрации. Со временем раковые клетки распространяются по всем органам и тканям зараженного животного (Metzger et al., 2016). Возможно, опухолевые гемоциты могут мигрировать из водной толщи через слизистые оболочки, нарушая эпителиальный барьер (Metzger et al., 2015, 2016). В настоящее время у двустворчатых моллюсков, как и у всех беспозвоночных, неизвестно о существовании системы генов аллогенного иммунного распознавания. Молекулярные комплексы, способные распознавать клетки и ткани особей этого же вида, описаны лишь у представителей эволюционной линии Chordata, начиная с асцидий (Taketa, De Tomaso, 2015) и хрящевых рыб (Ройт и др., 2000).

Передача лейкемия-подобного рака между особями двустворчатых моллюсков может указывать на вирусную этиологию (Appeldoorn et al., 1984; Twomey, Mulcahy, 1988; Elston et al., 1992; Collins, Mulcahy, 2003; Renault, Novoa, 2004). Однако отсутствие пролиферативных нарушений у моллюсков, зараженных гемолимфой без клеток, указывает на то, что этиология болезни не должна быть связана с вирусами (McLaughlin et al., 1992). Эта болезнь была описана у многих видов животных (Muttray, Vassilenko, 2018). Возможно, ее появление связано с генетическими аномалиями (Benabdelmouna et al., 2018), так как именно генетические аномалии в популяциях мидий у побережья Франции привели к огромной смертности (90–100%) молодежи и взрослых моллюсков в 2014 г. (Béchemin et al., 2015).

В некоторых районах лейкемия-подобный рак достигает масштабов эпизоотий, приводя к серьезным экономическим проблемам в развитии аквакультуры двустворчатых моллюсков (Ciocan, Sunila, 2005). Различные факторы стресса могут вызывать разные уровни смертности, но ни один из этих факторов не может объяснить эпизоотии в популяциях нескольких видов двустворчатых моллюсков, обнаруженные в разных районах земного шара (Benabdelmouna, Ledu, 2016). Суще-

ствует мнение, что между уровнем загрязнения и частотой появления лейкемия-подобного рака нет корреляции, однако Леавитт с коллегами (Leavitt et al., 1990) отмечают, что частота появления гемоцитарной неоплазии у песчаной мидии *Mya arenaria* намного выше в сильно загрязненных районах побережья. Такой же вывод сделан при изучении опухолей аддуктора у приморского гребешка *Mizuhopecten yessoensis* из загрязненных районов зал. Петра Великого Японского моря вблизи г. Владивосток, Россия (Ушева, 1999), а также опухолей соединительной ткани у мидии *Mytilus trossulus* из загрязненного района зал. Находка Японского моря, Россия (Ушева, Фролова, 2000). Даже если сначала гистопатологические изменения в тканях моллюсков носят неспецифический характер, связанный с хроническим воспалением (Ушева, 1999), некоторые загрязнители могут обострять уже существующие инфекции (Elston et al., 1992; Barber, 2004). Не исключено, что этиология этой болезни станет понятнее, когда будут установлены ее молекулярные механизмы (Walker et al., 2009).

Лейкемия-подобный рак у моллюсков

Впервые сведения о необычной пролиферации гемоцитов и, возможно, о неопластической болезни гемопоэтической системы моллюсков у побережий США (устриц *Crassostrea virginica* и *C. gigas*, а также голубой мидии *M. edulis*) появились в работах Фарлея (Farley, 1969a, b). Затем подобные случаи диссеминированной неоплазии (которую называют по-разному: злокачественная лейкемия, лейкемия-подобный рак, саркоматозная опухоль) были описаны по крайней мере у 20 разных видов моллюсков (Rasmussen et al., 1985; Farley et al., 1986; Peters, 1988; Zizzo et al., 1991; Elston et al., 1992; Villalba et al., 1995, 2001; Campalans et al., 1998; Da Silva et al., 2005; Delaporte et al., 2008; Galimany, Sunila, 2008; Le Grand et al., 2010; Díaz et al., 2013; Vassilenko, Baldwin, 2014; Newton, Lewbart, 2017).

Большинство известных опухолей моллюсков были определены как доброкачественные в основном из-за отсутствия доказательств высокой степени пролиферации и метастазов (Uшева, Odintsova, 1997, 1999; Ушева, 1999; Odintsova et al., 2011; Newton, Lewbart, 2017). Исключением является злокачественная лейкемия, связанная с необычно высокой пролиферацией гемоцитов. Лейкемия-подобный рак гемоцитов морских двустворчатых моллюсков в течение полувека был известен как смертельная и, вероятно, инфекционная болезнь (Farley, 1969a, b; Mix, 1986; Brousseau, 1987; Elston et al., 1988; Peters, 1988; Barber, 2004; Benabdelmouna, Ledu, 2016).

Высказано предположение, что уровень митотической активности опухолевых клеток в гемо-

лимфе двустворчатых моллюсков может зависеть от стадии развития рака (Sunila, 1991). На примере *M. arenaria* показано, что быстрее всего опухолевые гемоциты делились на ранних стадиях развития злокачественной лейкемии, когда менее чем 10% гемоцитов замещалось опухолевыми клетками (Sunila, 1991). На последних стадиях развития болезни уровень митотической активности (митотический индекс 1.2%) был почти в 100 раз ниже, чем на начальной стадии.

По внешней морфологии больные особи со злокачественной лейкемией не отличались от здоровых моллюсков (Farley, 1969a, b), но размер раковины у всех больных особей *M. arenaria* варьировал от 40 до 70 мм (Leavitt et al., 1990), т.е. это были взрослые моллюски, способные к нересту. В разных работах были исследованы моллюски обоих полов, однако определить большую зараженность самцов или самок в настоящее время невозможно. Известно, что развитие болезни зависит от условий, в которых обитают моллюски: от сезона и солености (Schlieper, 1966). Если отлов моллюсков был проведен в зимний период или ранней весной, они лучше адаптировались к изменению температуры (Facchini et al., 2018). Больные моллюски с низким содержанием опухолевых гемоцитов могут жить несколько месяцев; культуры, полученные из них, тоже будут жить долго, если гемоциты моллюсков были взяты в зимний период, но если моллюски были собраны летом, то полученные культуры быстро умрут (Walker et al., 2009).

Гемолимфа здоровых моллюсков содержит терминально дифференцированные гемоциты, как агранулярные, так и гранулярные. Например, у *M. arenaria* концентрация всех гемоцитов в норме составляет около $1-6 \times 10^6$ клеток/мл (Walker et al., 2009). У моллюсков с опухолями концентрация гемоцитов обычно увеличена (Aguilera, 2017), и на последних стадиях развития злокачественной лейкемии происходит замещение нормальных циркулирующих гемоцитов большими делящимися клетками опухолей (Vassilenko et al., 2010; Vassilenko, Baldwin, 2014; Benabdelmouna et al., 2018). Именно на последних стадиях развития болезни увеличивается число недифференцированных клеток в гемолимфе (Wineberg et al., 1997), а животные находятся в плохом физиологическом состоянии (Leavitt et al., 1990). Для опухолевых гемоцитов характерны увеличенное ядро и негранулярная цитоплазма, а также высокие ядерно-цитоплазматическое отношение и уровень митотической активности (Ушева, Фролова, 2000; Villalba et al., 2001). С током гемолимфы неопластические клетки разносятся по всему организму и инфильтрируют соединительные ткани моллюска, гонады, мантию и ногу (Khudoley, Syrenko, 1977; Barber, 2004; Carballal et al., 2015).

Исследование иммунной системы двустворчатых моллюсков

Интерес к иммунитету *Bivalvia* в последние годы растет в связи с серьезными заболеваниями, приводящими к значительной смертности этих моллюсков. Информация о патологиях иммунной системы двустворчатых моллюсков накапливается, однако ее молекулярные механизмы почти не исследованы, так как изучено лишь небольшое количество наиболее распространенных видов (Bachere et al., 1990; Song et al., 2010).

Известно, что у моллюсков отсутствует адаптивный иммунитет (Fernández Robledo et al., 2019). Внутренняя защита реализуется одновременно через клеточный и гуморальный компоненты. К первому относятся фагоцитоз и инкапсуляция с последующим уничтожением возбудителя с помощью ферментативной активности гемоцитов и активных форм кислорода, а гуморальный компонент включает в себя различные реакции, опосредованные целым рядом таких молекул, как окись азота, лизозимы, лектины и фенолоксидазы (López et al., 1997; Song et al., 2010; Gorbushin, Iakovleva, 2011; Gorbushin, Borisova, 2015; Vasta et al., 2015). Гемоциты моллюсков обеспечивают первую линию защиты против чужеродных частиц или организмов, но теряют свою функциональность при превращении в опухолевые гемоциты. Интересный факт: у гемоцитов больных моллюсков снижена способность к фагоцитозу, вероятно, из-за плохо сформированного актинового цитоскелета (Beckmann et al., 1992; Walker et al., 2009; Tomanek, 2012).

Диагностирование лейкемия-подобного рака моллюсков с помощью разных методов

Опубликованы данные о попытках заражения гемоцитов здоровых моллюсков *in vivo* инъекциями гемоцитов больных животных, гемолимфой без клеток или лизированными гемоцитами (Elston et al., 1988; McLaughlin et al., 1992; Sunila, 1992; Wineberg et al., 1997). Показано, что индукция рака происходила медленнее (в течение 9 недель), если для инъекции использовали гемолимфу больных моллюсков без клеток (Walker et al., 2009).

В гемолимфе нормальных здоровых моллюсков содержатся практически только диплоидные клетки с размером ядер 5–7 мкм (мидии) или 7–9 мкм (мии), тогда как в гемолимфе больных животных кроме диплоидных клеток содержатся полиплоидные клетки, появление которых может быть связано с генотоксичными эффектами неизвестного происхождения и/или с болезнью гемоцитов. При этом размер ядер в гемоцитах больных мидий значительно увеличивается: от 7.5 до 21.0 мкм (Benabdelmouna et al., 2018). Изменения ploidy гемоцитов можно надежно оценить с помо-

шью проточной цитометрии (Elston et al., 1990; Reno et al., 1994; Da Silva et al., 2005; Galimany, Sunila, 2008; Díaz et al., 2013; Vassilenko, Baldwin, 2014; Benabdelmouna, Ledu, 2016), которая показывает, что неопластические клетки моллюсков могут содержать больше ДНК, чем нормальные гемоциты: в них кроме диплоидных клеток представлен широкий спектр полиплоидных клеток ($4n$, $5n$ или очень редко $7-8n$) (Elston et al., 1990; Moore et al., 1991; Galimany, Sunila, 2008; Díaz et al., 2013). Вероятно, изменения пloidности связаны с изменениями ядерной структуры гемоцитов и их размеров, как это было показано для разных видов двустворчатых моллюсков, включая *Mytilus* spp. (Rasmussen et al., 1985; Carella et al., 2013, 2017), *Cerastoderma edule* (Collins, 1998; Da Silva et al., 2005), *Limecola balthica* (Smolarz et al., 2005) и *M. arenaria* (Reno et al., 1994; Delaporte et al., 2008; Siah et al., 2008).

Существует два традиционных подхода диагностирования лейкомия-подобного рака моллюсков при помощи гистологических методов. В первом случае изготавливают препараты тканей, которые окрашивают гематоксилином и эозином с помощью стандартных гистологических методик. Этот метод позволяет выявлять неопластические клетки в тканях и диагностировать заболевание с высокой точностью (Carella et al., 2013). Второй способ диагностики основан на поиске неопластических клеток на окрашенных препаратах монослоев гемоцитов, полученных из гемолимфы моллюска. Исходно монослой гемоцитов получают в результате адгезии клеток на поверхность стекол, покрытых поли-L-лизинном — положительно заряженным аминокислотным полимером, который обеспечивает прикрепление клеток к поверхности. Следует отметить, что неопластические клетки гораздо хуже закрепляются на субстрате, чем здоровые гемоциты, и не расщепляются на нем (Elston et al., 1992). Возможно, как отмечено выше, причиной является аномальный актиновый цитоскелет (Tomanek, 2012). Кроме этого, при гистопатологической проверке больных моллюсков было обнаружено много аномальных митозов, ранее описанных в популяциях моллюсков из разных географических районов (Farley, 1969a, b; Beckmann et al., 1992; Reno et al., 1994; Ушева, Фролова, 2000; Galimany, Sunila, 2008).

Гены, вовлеченные в развитие рака у животных

Большинство известных типов рака возникает, когда мутации ДНК вызывают неконтролируемый рост клеток. Опухоль можно определить либо как ненормальное деление генетически модифицированных клеток, либо как нарушение нормальных механизмов контроля роста, т.е. развитие дефектов основных процессов сигнализации (Agu-

ilera, 2017; Newton, Lewbart, 2017). Борьба с раком невозможна без генетических исследований. Оценка геной гомологии показывает, что каждая филогенетическая клада — от вирусов до эукариот — имеет своего предшественника, который может содержать характерные общие последовательности (Zdobnov et al., 2017).

Эволюционно древние механизмы образования раковых опухолей существуют в геномах разных животных до настоящего времени; многие гены вовлечены в развитие рака (Panaud, 2016). Так, теломерные повторы обнаружены не только у млекопитающих, но и у многих моллюсков, включая двустворчатых (Plohl et al., 2002; Pérez-García et al., 2010). Не исключено, что теломерная последовательность TTAGGG произошла от обратной транскриптазы ретротранспозонов (Nakamura, Szech, 1998). Среди генов, связанных с лейкомия-подобным раком, следует отметить комплекс генов, кодирующих опухолевый супрессор p53 и морталин (белок из семейства белков теплового шока) (Siah et al., 2008). Ген p53 регулирует клеточный цикл и препятствует опухолевой трансформации. Гомолог этого гена был описан в клетках *M. arenaria* (см.: Kelley et al., 2001) и двух видов мидий — *M. edulis* (см.: Ciocan, Rotchell, 2005; Muttray et al., 2005) и *M. trossulus* (см.: Muttray, Vassilenko, 2018). Установлено совместное присутствие p53 и морталина в цитоплазме опухолевых гемоцитов *M. arenaria*, но не в цитоплазме нормальных гемоцитов; при этом обнаружена суперэкспрессия морталина в опухолевых клетках данного моллюска (Walker et al., 2006, 2011). В опухолевых гемоцитах сам p53-сигнальный путь, ведущий к апоптозу, не изменен (Siah et al., 2008). Возможно, происходит изменение экспрессии некоторых генов. Так, обнаружена различная экспрессия онкогена *ras*, контролирующего сигнальный каскад, связанный с ростом клеток: в *M. trossulus* этот онкоген экспрессировался в опухолевых гемоцитах и не экспрессировался в нормальных (Ciocan et al., 2006). В соматических клетках мутации генетического материала ведут к раку, а в клетках первично-половой линии или их предшественниках эти мутации могут приводить к увеличению пloidности генома (Kemp, Longworth, 2015). Злокачественная лейкомия, несмотря на территориальную репродуктивную изоляцию видов, обнаружена в популяциях мидий как в Северной Европе (у *M. edulis*, Франция, Нидерланды), так и в Южной Америке (у *M. chilensis*, Чили, Аргентина), возможно, в связи с переносом особей *M. trossulus*, прикрепившихся ко дну трансокеанских лайнеров (Yonemitsu et al., 2019). Во всех случаях ДНК больных гемоцитов была сходна. Данный тип рака не был похож на известный тип рака мидий, ранее обнаруженный в популяциях *M. trossulus* из Британской Колумбии (Vassilenko et al., 2010; Vassilenko, Baldwin, 2014). Вероятно, этот

тип злокачественной лейкемии, возникший в популяциях *M. trossulus* сейчас, выявлен у представителей двух других видов мидий – *M. edulis* и *M. chilensis*, живущих в обоих полушариях.

Частота встречаемости опухолей в разных таксономических группах низших позвоночных и беспозвоночных животных разная (Aguilera, 2017). Например, мало известно о наличии опухолей у иглокожих или губок, но опубликовано довольно много работ об опухолях у насекомых или моллюсков (Sparks, 1969; Aktipis et al., 2015; Newton, Lewbart, 2017). Следует отметить, что разные типы опухолей у двустворчатых моллюсков были исследованы более интенсивно, чем у других беспозвоночных животных. Присутствие апоптозных опухолевых клеток и уменьшение их количества в процессе развития опухоли у моллюсков показывают, что пролиферация в клетках лейкемия-подобного рака может регулироваться генетически (Galimany, Sunila, 2008). Разные виды моллюсков заболевают этим типом рака с разной частотой: не исключено, что частая встречаемость лейкемия-подобного рака в популяциях *M. rossulus*, низкая в популяциях *M. edulis* и очень редкая в популяциях *M. galloprovincialis* обусловлена наличием апоптоз-регулирующих генов в геноме того или иного вида мидий (Galimany, Sunila, 2008).

В поисках ретроэлементов

В неопластических гемоцитах *M. arenaria*, но не в здоровых гемоцитах этого моллюска, была отмечена повышенная концентрация фермента обратной транскриптазы (Medina et al., 1993; House et al., 1998), что указывает на активность ретровирусов либо ретротранспозонов. В больших моллюсках были изолированы вирусные частицы, которые принадлежат семейству *Retroviridae* (Oprandy et al., 1981). Получены электронные микрофотографии этих частиц; их размер составляет около 120 нм (Romalde et al., 2007).

В поисках ретроэлементов на первом этапе исследований была секвенирована РНК неопластических и нормальных гемоцитов *M. arenaria*. Были обнаружены транскрипты неизвестного ранее ретроэлемента из семейства *Gypsy*, который был назван *Steamer* (Metzger et al., 2015, 2016). Соотношение количества эндогенных копий этого ретроэлемента в клетках здоровых животных в гаплоидном гене было оценено как 2 : 10, а в неопластических клетках как 150 : 300 (Arriagada et al., 2014). Этот ретроэлемент более близок к ретротранспозонам моллюсков, а не к ретровирусам позвоночных. Сайты интеграции *Steamer* в гемоцитах больных и здоровых моллюсков различались. Генотипы неопластических гемоцитов разных двустворчатых моллюсков были сходными у многих видов, а в одних и тех же географических

популяциях – практически идентичными (Arriagada et al., 2014; Metzger et al., 2015).

В морской среде раковые клетки, вероятно, передаются многим видам и много раз, среди них, например, такие виды, как *M. arenaria*, *M. trossulus*, *C. edule* и *Polititapes aureus* (см.: Metzger et al., 2016). Исследователи во главе с Мишелем Metzgerом на основании единообразного распределения *Steamer* по геномам злокачественных клеток двустворчатых моллюсков предложили гипотезу о трансмиссивном раке (clonally transmissible cancer, CTC) (Metzger et al., 2015, 2018). Была выявлена неожиданная способность гемоцитов моллюсков с CTC пересекать таксономические границы (Metzger et al., 2016): геном раковых клеток *P. aureus* очень сходен с геномом клеток *Venerupis corrugata* – двустворчатого моллюска из другого рода, но обитающего внутри грунта в этом же географическом районе. Однако злокачественную лейкемию гемоцитов *V. corrugata* до сих пор не наблюдали, несмотря на общность местообитания этого вида с *P. aureus*. Вероятно, моллюску *V. corrugata* удалось приобрести резистентность к данному заболеванию (Metzger et al., 2016).

Горизонтальный перенос генетического материала

В норме эукариоты получают генетический материал от родителей, но иногда может произойти его передача из неродственных организмов через горизонтальный перенос. Горизонтальный генетический обмен очень широко распространен у одноклеточных (прокариот) и гораздо реже встречается у многоклеточных животных (Male et al., 2006). Существует множество барьеров для передачи чужеродного материала, но известны многочисленные примеры горизонтального переноса генов от одного организма к другому (Doolittle, 1999; Bulgakov et al., 2006; Wallau et al., 2012; Ivancevic et al., 2013; Walsh et al., 2013; Dotto et al., 2015). Частота переносов увеличивается у близкородственных видов и у видов с близкими ареалами (Paynter et al., 2017). Для горизонтального переноса генов не нужна долговременная физическая ассоциация между видами, но физический контакт увеличивает его вероятность, хотя это довольно редкое событие (Male et al., 2006). Данные геномики позволяют утверждать, что в ходе эволюции происходили массивные генные переносы как внутри царств, так и между ними (Doolittle, 1999).

Рак в отдельных особях проявляется как результат онкогенных изменений внутри клеток. В большинстве случаев передаче опухоли между организмами препятствует иммунитет. Тем не менее, достоверно известны три случая заразного рака между особями: трансмиссивная венерическая опухоль собак (Murgia et al., 2006; Rebbeck et al.,

2009), лицевая опухоль тасманийского дьявола (Pearse, Swift, 2006) и злокачественная лейкемия двустворчатых моллюсков (Metzger et al., 2015, 2016; Muttray, Vassilenko, 2018; Yonemitsu et al., 2019). Трансмиссивная венерическая опухоль собак появилась очень давно — от 10 до 12 тыс. лет назад. В клетках этой опухоли наблюдается пониженная экспрессия генов, связанных с презентацией антигенов и апоптозом (Murgia et al., 2006). Лицевая опухоль тасманийского дьявола, выявленная в последнее десятилетие XX века, передается при укусах животных. В 65% случаев эта опухоль метастазирует (Metzger et al., 2016). Ее трансмиссивный характер стал очевиден после полного секвенирования геномов клеток двух разных опухолей и обнаружения уникальных хромосомных перестроек во всех опухолевых клетках (Kreiss et al., 2010). Результаты генетического анализа нескольких видов мидий показали генетический химеризм некоторых особей. Не исключено, что клетки с СТС тихоокеанской мидии *M. trossulus* проникли в европейские популяции *M. edulis* (Riquet et al., 2017) благодаря клину аллельных частот в *M. edulis* (Gosling, 1992) или несбалансированной амплификации аллелей. Сейчас лейкемия-подобный рак найден в популяциях близких видов мидий в обоих полушариях (Yonemitsu et al., 2019). Важно понять механизмы, способствующие раковым клеткам вырваться на свободу и “обмануть” иммунную систему нового хозяина. Как правило, передача чужеродных клеток может произойти лишь при нарушении целостности физических и иммунных барьеров организма, например, при пересадке органов у человека, когда иммунная система реципиента искусственно угнетается; однако даже при этом передачи опухоли у человека не обнаружено (Male et al., 2006).

Ретротранспозон, близкий к *Steamer*-подобным элементам (*Steamer*-like elements, SLEs), был найден в коллекциях *Bivalvia* Американского музея естественной истории (Нью-Йорк, США). С помощью метода ПЦР с использованием высокоспецифичных праймеров было установлено, что этот ретротранспозон помимо *M. arenaria* встречался у двустворчатых моллюсков *Ensis directus* и *Macoma balthica* из Северного моря — мелководного шельфового моря Атлантического океана в Европе. У близких родственников этих видов *Mya truncata* и *Siliqua patula*, обитающих вдоль западного тихоокеанского побережья, SLEs не удалось идентифицировать (Paynter et al., 2017). Отрицательный результат еще не означает, что данный элемент отсутствует: из-за точечных мутаций ДНК в районах посадки праймеров результаты амплификации могут быть негативными.

Филогенетическое дерево SLEs у 19 видов двустворчатых моллюсков (из 37 анализируемых) заметно не совпадает с их филогенией, что может указывать на частые и множественные пересече-

ния таксономических границ этими элементами в процессе эволюции (Metzger et al., 2018). Используя ПЦР, можно установить недавнее пересечение (обнаружено не во всех индивидуумах и еще не закреплено во всех особях данного вида) таксономических границ ретротранспозонами в геномах моллюсков из Балтийского моря и Атлантики. Однако небольшой размер этих ретротранспозонов (177 пар нуклеотидов) осложняет точный анализ времени вставки. Обнаружение SLEs как в тихоокеанских, так и в европейских популяциях *M. arenaria* показывает, что первая вставка произошла примерно 800 тыс. лет назад, при этом известно, что вид *M. arenaria* появился в Европе примерно 1300 тыс. лет назад (Strasser, 1998). По-видимому, моллюски имеют более высокую скорость митохондриальных мутаций по сравнению с другими организмами, поэтому генетическая дистанция митохондриальных генов (*COI*) между двумя видами двустворчатых моллюсков (мидий и мидий) больше, чем дистанция между ними и позвоночными и даже между ними и губками (Metzger et al., 2018).

Анализ последовательностей в базах данных NCBI (National Center for Biotechnology Information) показал, что SLEs присутствуют в гидробионтах, далеких от моллюсков: Chordata, рыбы (данио, цихлиды, лососи), морские ежи, Nemichordata (желудевые черви), Priapulida (морские черви приапулиды), Cnidaria (акропоровые кораллы) и Porifera (губки). *Steamer*-подобные ретротранспозоны, как и ретровирусы, могут перемещаться между организмами в результате горизонтального переноса и, вероятно, являются активными элементами (Metzger et al., 2018). У морских беспозвоночных обнаружено максимальное разнообразие ретротранспозонов (Пузаков и др., 2017). Не исключено, что перемещение SLEs запускается такими факторами внешней среды, как перенаселенность, загрязнение и изменение температуры воды. У человека значительная часть генома (до половины) приходится на ретроэлементы, которые принадлежат к семейству Mag, как и многие другие ретротранспозоны (Gonzalez, Lessios, 1999).

Вероятно, в результате горизонтального переноса в геном могут переходить не только ретротранспозоны, но и ДНК транспозоны, как это происходило в процессе эволюции насекомых (Pescoud et al., 2017), у которых для 175 видов из 195 установлен горизонтальный перенос хотя бы одного генетического элемента в течение последних 10 млн лет. Транспозоны присутствуют в геномах всех эукариот и играют важную роль в эволюции, создавая генетическое разнообразие за счет своей мобильности (Kidwell, Lisch, 2001). Важно классифицировать все мобильно перемещающиеся элементы и вирусы, циркулирующие в живых организмах, чтобы понять их роль не

только как патогенных агентов, но и как векторов эволюции эукариотического генома (Doolittle, 1999; Llorens et al., 2009; Thomas-Bulle et al., 2018).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак существовал миллионы лет задолго до появления современного индустриального общества. Различные опухоли могут возникать почти у всех видов животных. Изучение природы лейкемия-подобного рака у двустворчатых моллюсков имеет небольшую историю, и многие вопросы остаются открытыми, однако такие работы могут пролить свет на эволюцию общих механизмов онкогенеза. Перспективным направлением дальнейших исследований этой проблемы является комплексный сравнительный подход, включающий геномный, транскриптомный и протеомный анализ с использованием экспериментов *in vitro* и *in vivo*.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФ № 19-74-20024.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Пузаков М.В., Пузакова Л.В., Захаров И.К. Разнообразие и распространение мобильных генетических элементов в геномах морских беспозвоночных // Вавиловский журн. генетики и селекции. 2017. Т. 21. № 2. С. 269–283.
- Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. М.: Мир. 2000. 592 с.
- Ушева Л.Н. Гистопатология аддуктора у гребешка *Mizuhopecten yessoensis* из загрязненных районов залива Петра Великого Японского моря // Биол. моря. 1999. Т. 25. № 5. С. 383–388.
- Ушева Л.Н., Фролова Л.Т. Опухоль соединительной ткани у мидии *Mytilus trossulus* из загрязненного района зал. Находка Японского моря // Онтогенез. 2000. Т. 31. № 1. С. 63–70.
- Aguilera F. Neoplasia in mollusks: What does it tell us about cancer in humans? – A review // J. Genet. Disord. 2017. V. 1. № 1. P. 7–16.
- Aktipis C.A., Boddy A.M., Jansen G. et al. Cancer across the tree of life: cooperation and cheating in multicellularity // Philos. Trans. R. Soc., B. 2015. V. 370. P. 20140219. <https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0219>
- Appeldoorn R.S., Brown C.W., Brown R.S. et al. Field and laboratory studies to define the occurrence of neoplasia in the soft shell clam, *Mya arenaria* // API Publication. № 4345. Washington, DC: Am. Pet. Inst. 1984. P. 201.
- 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. U.S.A. 2014. V. 111. № 39. P. 14175–14180.
- Bachère E., Hervio D., Mialhe E., Grizel H. Evidence of neutralizing activity against T3 coliphage in oyster *Crassostrea gigas* hemolymph // Dev. Comp. Immunol. 1990. V. 14. P. 261–268.
- Barber B.J. Neoplastic diseases of commercially important marine bivalves // Aquat. Living Resour. 2004. V. 17. P. 449–466.
- Béchemin C., Soletchnik P., Polsenaere P. et al. Episodes de mortalité massive de moules bleues observés en 2014 dans les Pertuis charentais // Bull. Épidémiol., Santé Anim. Aliment. 2015. V. 67. P. 6–9.
- Beckmann N., Morse M.P., Moore C.M. Comparative study of phagocytosis in normal and diseased hemocytes of the bivalve mollusk *Mya arenaria* // J. Invertebr. Pathol. 1992. V. 59. P. 124–132.
- Benabdelmouna A., Ledu C. 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 // J. Invertebr. Pathol. 2016. V. 138. P. 30–38.
- Benabdelmouna A., Saunier A., Ledu C. et al. Genomic abnormalities affecting mussels (*Mytilus edulis-galloprouvencialis*) in France are related to ongoing neoplastic processes, evidenced by dual flow cytometry and cell monolayer analyses // J. Invertebr. Pathol. 2018. V. 157. P. 45–52.
- Brousseau D.J. Seasonal aspects of sarcomatous neoplasia in *Mya arenaria* (soft-shell clam) from Long Island Sound // J. Invertebr. Pathol. 1987. V. 50. P. 269–276.
- Bulgakov V.P., Kiselev K.V., Yakovlev K.V. et al. Agrobacterium-mediated transformation of sea urchin embryos // Biotechnol. J. 2006. V. 1. № 4. P. 454–461.
- Campalans M., Gonzales M., Rojas P. Neoplasia in *Mytilus chilensis* cultivated in Chiloe Island (Chile) // Bull. Eur. Assoc. Fish Pathol. 1998. V. 18. P. 93–95.
- Carballal M.J., Barber B.J., Iglesias D., Villalba A. Neoplastic diseases of marine bivalves // J. Invertebr. Pathol. 2015. V. 131. P. 83–106.
- Carella F., De Vico G., Landini G. Nuclear morphometry and ploidy of normal and neoplastic haemocytes in mussels // PloS One. 2017. V. 12 (3). P. e0173219. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173219>
- Carella F., Figueras A., Novoa B., De Vico G. Cytomorphology and PCNA expression pattern in bivalves *Mytilus galloprovincialis* and *Cerastoderma edule* with haemic neoplasia // Dis. Aquat. Org. 2013. V. 105. P. 81–87.
- Ciocan C., Sunila I. Disseminated neoplasia in blue mussels, *Mytilus galloprovincialis*, from the Black Sea, Romania // Mar. Pollut. Bull. 2005. V. 50. P. 1335–1339.
- Ciocan C.M., Moore J.D., Rotchell J.M. The role of *ras* gene in the development of haemic neoplasia in *Mytilus trossulus* // Mar. Environ. Res. 2006. V. 62. Suppl. 1. P. S147–S150.

- Ciocan C.M., Rotchell J.M. Conservation of cancer genes in the marine invertebrate *Mytilus edulis* // Environ. Sci. Technol. 2005. V. 39. P. 3029–3033.
- Collins C. Studies on a Neoplasm of the Cockle, *Cerastoderma edule* (Linnaeus). PhD Thesis Dissertation, Cork, Ireland: National University of Ireland. 1998. P. 155.
- Collins C.M., Mulcahy M.F. Cell-free transmission of a haemic neoplasm in the cockle *Cerastoderma edule* // Dis. Aquat. Org. 2003. V. 54. P. 61–67.
- Da Silva P.M., Soudant P., Carballal M.J. et al. Flow cytometric DNA content analysis of neoplastic cells in haemolymph of the cockle *Cerastoderma edule* // Dis. Aquat. Org. 2005. V. 67. P. 133–139.
- 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. V. 98. P. 190–197.
- Díaz S., Villalba A., Insua A. et al. Disseminated neoplasia causes changes in ploidy and apoptosis frequency in cockles *Cerastoderma edule* // J. Invertebr. Pathol. 2013. V. 113. P. 214–219.
- Doolittle W.F. Phylogenetic classification and the universal tree // Science. 1999. V. 284. № 5423. P. 2124–2128.
- Dotto B.R., Carvalho E.L., Silva A.F. et al. HTT-DB: Horizontally transferred transposable elements database // Bioinformatics. 2015. V. 31. P. 2915–2917.
- Elston R.A., Drum A.S., Allen S.K. Jr. Progressive development of circulating polyploid cells in *Mytilus* with hemic neoplasia // Dis. Aquat. Org. 1990. V. 8. P. 51–59.
- Elston R.A., Kent M.L., Drum A.S. Transmission of hemic neoplasia in the bay mussel, *Mytilus edulis*, using whole cells and cell homogenate // Dev. Comp. Immunol. 1988. V. 12. P. 719–727.
- Elston R.A., Moore J.D., Brooks K. Disseminated neoplasia of bivalve mollusks // Rev. Aquat. Sci. 1992. V. 6. P. 405–466.
- Facchini L., Losito I., Cataldi T.R.I., Palmisano F. Seasonal variations in the profile of main phospholipids in *Mytilus galloprovincialis* mussels: A study by hydrophilic interaction liquid chromatography-electrospray ionization Fourier transform mass spectrometry // J. Mass Spectrom. 2018. V. 53. P. 1–20.
- Farabegoli F., Blanco L., Rodríguez L.P. et al. Phycotoxins in marine shellfish: Origin, occurrence and effects on humans // Mar. Drugs. 2018. V. 16. № 6. P. 188–214.
- Farley C.A. Probable neoplastic disease of the hematopoietic system in oysters, *Crassostrea virginica* and *Crassostrea gigas* // Neoplasms and Related Disorders of Invertebrate and Lower Vertebrate Animals. Dawe C.J., Harshbarger J.C. (eds.). // Natl. Cancer Inst. Monogr. 31, Washington, DC: Gov. Printing Office. 1969a. V. 31. P. 541–555.
- Farley C.A. Sarcomatoid proliferative disease in a wild population of blue mussels (*Mytilus edulis*) // JNCI, J. Natl. Cancer. Inst. 1969b. V. 43. № 2. P. 509–516.
- Farley C.A., Otto S.V., Reinisch C.L. New occurrence of epizootic sarcoma in Chesapeake Bay soft shell clams, *Mya arenaria* // Fish. Bull. 1986. V. 84. № 4. P. 851–857.
- Fernández Robledo J.A., Yadavalli R., Allam B. et al. From the raw bar to the bench: Bivalves as models for human health // Dev. Comp. Immunol. 2019. V. 92. P. 260–282.
- Galimany E., Sunila I. Several cases of disseminated neoplasia in mussels *Mytilus edulis* (L.) in Western Long Island Sound // J. Shellfish Res. 2008. V. 27. P. 1201–1207.
- Gonzalez P., Lessios H.A. Evolution of sea urchin retroviral-like (SURL) elements: Evidence from 40 echinoid species // Mol. Biol. Evol. 1999. V. 16. P. 938–952.
- Gorbushin A.M., Borisova E.A. Lectin-like molecules in transcriptome of *Littorina littorea* hemocytes // Dev. Comp. Immunol. 2015. V. 48. P. 210–220.
- Gorbushin A.M., Iakovleva N.V. A new gene family of single fibrinogen domain lectins in *Mytilus* // Fish Shellfish Immunol. 2011. V. 30. P. 434–438.
- Gosling E. Genetics of *Mytilus* // The Mussel *Mytilus*: Ecology, Physiology, Genetics and Culture. Gosling E. (ed.) Developments in Aquaculture and Fisheries Science. V. 25. Amsterdam: Elsevier. 1992. P. 309–382.
- House M.L., Kim C.H., Reno P.W. Soft shell clams *Mya arenaria* with disseminated neoplasia demonstrate reverse transcriptase activity // Dis. Aquat. Org. 1998. V. 34. P. 187–192.
- Ivancevic A.M., Walsh A.M., Kortschak R.D., Adelson D.L. Jumping the fine LINE between species: Horizontal transfer of transposable elements in animals catalyses genome evolution // BioEssays. 2013. V. 35. P. 1071–1082.
- Kelley M.L., Winge P., Heaney J.D. et al. Expression of homologues for p53 and p73 in the softshell clam (*Mya arenaria*), a naturally-occurring model for human cancer // Oncogene. 2001. V. 20. P. 748–758.
- Kemp J.R., Longworth M.S. Crossing the LINE toward genomic instability: LINE-1 retrotransposition in cancer // Front. Chem. 2015. V. 3. P. 68.
- Khudoley V.V., Syrenko O.A. Tumors in mollusks // Usp. Sovrem. Biol. 1977. V. 84. P. 128–137.
- Kidwell M.G., Lisch D.R. Perspective: Transposable elements, parasitic DNA, and genome evolution // Evolution. 2001. V. 55. P. 1–24.
- Kreiss A., Tovar C., Obendorf D.L. et al. A murine xenograft model for a transmissible cancer in Tasmanian devils // Vet. Pathol. 2010. V. 48. № 2. P. 475–481.
- Leavitt D.F., McDowell Capuzzo J., Smolowitz R.M. et al. Hematopoietic neoplasia in *Mya arenaria*: Prevalence and indices of physiological condition // Mar. Biol. 1990. V. 105. P. 313–321.
- Le Grand F., Kraffe E., de Montaudouin X. et al. Prevalence, intensity, and aneuploidy patterns of disseminated neoplasia in cockles (*Cerastoderma edule*) from Arcachon Bay: Seasonal variation and position in sediment // J. Invertebr. Pathol. 2010. V. 104. P. 110–118.
- Llorens C., Muñoz-Pomer A., Bernad L. et al. Network dynamics of eukaryotic LTR retroelements beyond phylogenetic trees // Biol. Direct. 2009. V. 4. P. 41.
- López C., Carballal M.J., Azevedo C., Villalba A. Differential phagocytic ability of the circulating haemocyte types of the carpet shell clam *Ruditapes decussatus* (Mollusca: Bivalvia) // Dis. Aquat. Org. 1997. V. 30. P. 209–215.
- Male D., Brostoff J., Roth D.B., Roitt I. Immunology // 7th Ed. Philadelphia, Penn.: Mosby/Elsevier. 2006. 563 p.
- McLaughlin S.M., Farley C.A., Hetrick F.M. Transmission studies of sarcoma in the soft-shell clam, *Mya arenaria* // In Vivo. 1992. V. 6. P. 367–370.
- Medina D.J., Paquette G.E., Sadasiv E.C., Chang P.W. Isolation of infectious particles having reverse transcriptase activity and producing hematopoietic neoplasia in *Mya arenaria* // J. Shellfish Res. 1993. V. 12. P. 112–113.

- Metzger M.J., Reinisch C., Sherry J., Goff S.P. Horizontal transmission of clonal cancer cells causes leukemia in soft-shell clams // *Cell*. 2015. V. 161. P. 255–263.
- Metzger M.J., Villalba A., Carballal M.J. et al. Widespread transmission of independent cancer lineages within multiple bivalve species // *Nature*. 2016. V. 534. P. 705–709.
- Metzger M.J., Paynter A.N., Siddall M.E., Goff S.P. Horizontal transfer of retrotransposons between bivalves and other aquatic species of multiple phyla // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2018. V. 115. № 18. P. E4227–E4235.
- Mix M.C. Cancerous diseases in aquatic animals and their association with environmental pollutants: A critical literature review // *Mar. Environ. Res.* 1986. V. 20. P. 1–141.
- Moore J.D., Elston R.A., Drum A.S., Wilkinson M.T. Alternate pathogenesis of systemic neoplasia in the bivalve mollusk *Mytilus* // *J. Invertebr. Pathol.* 1991. V. 58. P. 231–243.
- Murgia C., Pritchard J.K., Kim S.Y. et al. Clonal origin and evolution of a transmissible cancer // *Cell*. 2006. V. 126. P. 477–487.
- Muttray A.F., Cox R.L., St-Jean S. et al. Identification and phylogenetic comparison of *p53* in two distinct mussel species (*Mytilus*) // *Comp. Biochem. Physiol., Part C: Toxicol. Pharmacol.* 2005. V. 140. P. 237–250.
- Muttray A., Vassilenko E. Mollusca: Disseminated neoplasia in bivalves and the *p53* protein family // *Advances in Comparative Immunology*. Cooper E. (ed.) Cham, Germany: Springer. 2018. P. 953–979. https://doi.org/10.1007/978-3-319-76768-0_28
- Nakamura T.M., Cech T.R. Reversing time: Origin of telomerase // *Cell*. 1998. V. 92. № 5. P. 587–590.
- Newton A.L., Lewbart G.A. Invertebrate oncology: Diseases, diagnostics, and treatment // *Vet. Clin. North Am.: Exot. Anim. Pract.* 2017. V. 20. P. 1–19.
- Odintsova N.A., Usheva L.N., Yakovlev K.V., Kiselev K.V. Naturally occurring and artificially induced tumor-like formations in marine invertebrates: A search for permanent cell lines // *J. Exp. Mar. Biol. Ecol.* 2011. V. 407. P. 241–249.
- Oprandy J.J., Chang P.W., Pronovost A.D. et al. Isolation of a viral agent causing hematopoietic neoplasia in the soft-shell clam, *Mya arenaria* // *J. Invertebr. Pathol.* 1981. V. 38. P. 45–51.
- Panaud O. Horizontal transfers of transposable elements in eukaryotes: The flying genes // *C. R. Biol.* 2016. V. 339. P. 296–299.
- Paynter A.N., Metzger M.J., Sessa J.A., Siddall M.E. Evidence of horizontal transmission of the cancer-associated *Steamer* retrotransposon among ecological cohort bivalve species // *Dis. Aquat. Org.* 2017. V. 124. P. 165–168.
- Pearse A.-M., Swift K. Allograft theory: Transmission of devil facial-tumour disease // *Nature*. 2006. V. 439. P. 549.
- Peccoud J., Loiseau V., Cordaux R., Gilbert C. Massive horizontal transfer of transposable elements in insects // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2017. V. 114. № 18. P. 4721–4726.
- Pérez-García C., Guerra-Varela J., Morán P., Pasantés J.J. Chromosomal mapping of rRNA genes, core histone genes and telomeric sequences in *Brachidontes puniceus* and *Brachidontes rodriguezii* (Bivalvia, Mytilidae) // *BMC Genet.* 2010. V. 11. P. 109.
- Peters E.C. Recent investigations on the disseminated sarcomas of marine bivalve molluscs // *Disease Processes in Marine Bivalve Molluscs*. W.S. Fisher (ed.) American Fisheries Society Special Publication. Bethesda, Md.: Am. Fish. Soc. 1988. V. 18. P. 74–92.
- Plohl M., Prats E., Martínez-Lage A. et al. Telomeric localization of the vertebrate-type hexamer repeat, (TTAGGG)_n, in the wedgeshell clam *Donax trunculus* and other marine invertebrate genomes // *J. Biol. Chem.* 2002. V. 277. P. 19839–19846.
- Pörtner H.-O. Ecosystem effects of ocean acidification in times of ocean warming: a physiologist's view // *Mar. Ecol.: Prog. Ser.* 2008. V. 373. P. 203–217.
- Rasmussen L.P.D., Hage E., Karlog O. An electron microscope study of the circulating leukocytes of the marine mussel, *Mytilus edulis* // *J. Invertebr. Pathol.* 1985. V. 45. P. 158–167.
- Rebeck C.A., Thomas R., Breen M. et al. Origins and evolution of a transmissible cancer // *Evolution*. 2009. V. 63. P. 2340–2349.
- Renault T., Novoa B. Viruses infecting bivalve molluscs // *Aquat. Living Resour.* 2004. V. 17. P. 397–409.
- Reno P.W., House M., Illingworth A. Flow cytometric and chromosome analysis of softshell clams, *Mya arenaria*, with disseminated neoplasia // *J. Invertebr. Pathol.* 1994. V. 64. P. 163–172.
- Riquet F., Simon A., Bierné N. Weird genotypes? Don't discard them, transmissible cancer could be an explanation // *Evol. Appl.* 2017. V. 10. № 2. P. 140–145.
- Romalde J.L., Villarino M.L., Beaz R. et al. Evidence of retroviral etiology for disseminated neoplasia in cockles (*Cerastoderma edule*) // *J. Invertebr. Pathol.* 2007. V. 94. P. 95–101.
- Schlieper C. Genetic and nongenetic cellular resistance adaptation in marine invertebrates // *Helgol. Wiss. Meeresunters.* 1966. V. 14. P. 482–502.
- Siah A., Delaporte M., Pariseau J. et al. Patterns of *p53*, *p73* and *mortalin* gene expression associated with haemocyte polyploidy in the soft-shell clam, *Mya arenaria* // *J. Invertebr. Pathol.* 2008. V. 98. P. 148–152.
- Smolarz K., Thiriot-Quévieux C., Wołowicz M. Recent trends in the prevalence of neoplasia in the Baltic clam *Macoma balthica* (L.) from the Gulf of Gdańsk (Baltic Sea) // *Oceanologia*. 2005. V. 47. № 1. P. 61–74.
- Song L., Wang L., Qiu L., Zhang H. Bivalve immunity // *Invertebrate Immunity*. Söderhäll K. (Ed.) // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2010. Berlin: Springer. V. 708. Ch. 3. P. 44–65.
- Sparks A.K. Review of tumors and tumor-like conditions in protozoa, coelenterata, plathyhelminthes, annelida, sipunculida, and arthropoda, excluding insects // *Neoplasms and Related Disorders of Invertebrates and Lower Vertebrate Animals*. C.J. Dawe and J.C. Harshbarger (eds.) National Cancer Institute Monograph, Bethesda, Md.: Natl. Cancer. Inst. 1969. V. 31. P. 671–682.
- Strasser M. *Mya arenaria* – an ancient invader of the North Sea coast // *Helgol. Meeresunters.* 1998. V. 52. P. 309–324.
- Sunila I. Respiration of sarcoma cells from the soft-shell clam *Mya arenaria* L. under various conditions // *J. Exp. Mar. Biol. Ecol.* 1991. V. 150. № 1. P. 19–29.
- Sunila I. Serum–cell interactions in transmission of sarcoma in the soft shell clam *Mya arenaria* // *Comp. Bio-*

- chem. Physiol., Part A: Mol. Integr. Physiol. 1992. V. 102. № 4. P. 727–730.
- Taketa D.A., De Tomaso A.W. Botryllus schlosseri* allorecognition: Tackling the enigma // *Dev. Comp. Immunol.* 2015. V. 48. P. 254–265.
- Thomas-Bulle C., Piednoël M., Donnart T. et al.* Mollusc genomes reveal variability in patterns of LTR-retrotransposons dynamics // *BMC Genomics.* 2018. V. 19. P. 821.
- Tomanek L.* Environmental Proteomics of the Mussel *Mytilus*: implications for tolerance to stress and change in limits of biogeographic ranges in response to climate change // *Integr. Comp. Biol.* 2012. V. 52. P. 648–664.
- Twomey E., Mulcahy M.F.* Transmission of a sarcoma in the cockle *Cerastoderma edule* (Bivalvia: Mollusca) using cell transplants // *Dev. Comp. Immunol.* 1988. V. 12. P. 195–200.
- Usheva L.N., Odintsova N.A.* Mesenchymal tumor in the mantle of the mussel *Modiolus difficilis* from Amursky Bay in the Sea of Japan // *Dis. Aquat. Org.* 1997. V. 29. № 2. P. 121–126.
- Usheva L.N., Odintsova N.A.* Tumor-like lesions in the mantle of the mussel *Modiolus difficilis* from the Sea of Japan // *Dis. Aquat. Org.* 1999. V. 35. № 1. P. 63–68.
- Vassilenko E., Baldwin S.A.* Using flow cytometry to detect haemic neoplasia in mussels (*Mytilus trossulus*) from the Pacific coast of Southern British Columbia, Canada // *J. Invertebr. Pathol.* 2014. V. 117. P. 68–72.
- Vassilenko E.I., Muttray A.F., Schulte P.M., Baldwin S.A.* Variations in p53-like cDNA sequence are correlated with mussel haemic neoplasia: A potential molecular-level tool for biomonitoring // *Mutat. Res., Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.* 2010. V. 701. P. 145–152.
- Vasta G.R., Feng C., Bianchet M.A. et al.* Structural, functional, and evolutionary aspects of galectins in aquatic mollusks: From a sweet tooth to the Trojan horse // *Fish Shellfish Immunol.* 2015. V. 46. P. 94–106.
- Villalba A., Carballal M.J., López C.* Disseminated neoplasia and large foci indicating heavy haemocytic infiltration in cockles *Cerastoderma edule* from Galicia (NW Spain) // *Dis. Aquat. Org.* 2001. V. 46. P. 213–216.
- Villalba A., Peters E.C., Lopez M.C., Carballal M.J.* Disseminated sarcoma in the clam *Ruditapes decussatus* in Galicia (NW Spain) // *J. Invertebr. Pathol.* 1995. V. 65. P. 76–78.
- Wallau G.L., Ortiz M.F., Loreto E.L.S.* Horizontal transposon transfer in Eukarya: Detection, bias, and perspectives // *Genome Biol. Evol.* 2012. V. 4. P. 801–811.
- Walker C., Böttger S., Low B.* Mortalin-based cytoplasmic sequestration of p53 in a nonmammalian cancer model // *Am. J. Pathol.* 2006. V. 168. P. 1526–1530.
- Walker C., Böttger S.A., Mulhern J. et al.* Mass culture and characterization of tumor cells from a naturally occurring invertebrate cancer model: Applications for human and animal disease and environmental health // *Biol. Bull.* 2009. V. 216. № 1. P. 23–39.
- Walker C.W., Van Beneden R.J., Muttray A.F. et al.* p53 Superfamily proteins in marine bivalve cancer and stress biology // *Adv. Mar. Biol.* 2011. V. 59. P. 1–36.
- Walsh A.M., Kortschak R.D., Gardner M.G. et al.* Widespread horizontal transfer of retrotransposons // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2013. V. 110. P. 1012–1016.
- Weinberg J.R., Leavitt D.F., Lancaster B.A., Capuzzo J.M.* Experimental field studies with *Mya arenaria* (Bivalvia) on the induction and effect of hematopoietic neoplasia // *J. Invertebr. Pathol.* 1997. V. 69. P. 183–194.
- Yonemitsu M.A., Giersch R.M., Polo-Prieto M. et al.* A single clonal lineage of transmissible cancer identified in two marine mussel species in South America and Europe // *eLife.* 2019. V. 8. P. e47788. <https://doi.org/10.7554/eLife.47788>
- Zdobnov E.M., Tegenfeldt F., Kuznetsov D. et al.* OrthoDB v9.1: Cataloging evolutionary and functional annotations for animal, fungal, plant, archaeal, bacterial and viral orthologs // *Nucleic Acids Res.* 2017. V. 45. P. D744–D749.
- Zizzo N., Tiscar P.G., Troncone A.* Neoplasia in mitili (*Mytilus galloprovincialis*) // *Boll. Soc. Ital. Patol. Ittica.* 1991. V. 7. P. 19–21.

Leukemia-Like Cancer in Bivalves

N. A. Odintsova

A.V. Zhirmunsky National Scientific Center of Marine Biology, Far Eastern Branch, Russian Academy of Sciences, Vladivostok 690041, Russia

The present review summarizes information available in published literature on the distribution of disseminated neoplasia, or malignant leukemia (leukemia-like cancer), in populations of several bivalve species. This disease of marine Bivalvia has been known since long ago, but currently (with the development of molecular-genetic methods) its etiology is associated with retrotransposons which can be transmitted by horizontal gene transfer between different bivalve species. The transmission of retrotransposons, as well as neoplastic hemocytes or their clusters, is possible via seawater. Of particular interest is the fact that the immune system of recipient individual does not reject the neoplastic hemocytes. In some regions of the world, leukemia-like cancer causes serious economic damage to bivalve aquacultures. The development of methods for diagnosing cancer in mollusks opens up broad prospects for their use in marine biology and can also be helpful in studying human malignant tumors.

Keywords: bivalves, hemocytes, horizontal transfer, retrotransposons, malignant leukemia