

Гипотеза возникновения некоторых многоклеточных животных из трансмиссивной раковой опухоли

Панчин А.Ю., Алешин В.В., Панчин Ю.В.

On the Origin of Species by Means of Tumor Progression, or the Preservation of Transmissible Cancers in the Struggle for Life

A.Y. Panchin¹, V.V. Aleshin^{1,2}, Y.V. Panchin^{1,2}

¹Kharkevich Institute for Information Transmission Problems, Russian Academy
of Sciences

²A.N. Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology Moscow State University

ON

THE ORIGIN OF SPECIES

BY MEANS OF NATURAL SELECTION,

OR THE

PRESERVATION OF FAVOURED RACES IN THE STRUGGLE
FOR LIFE.

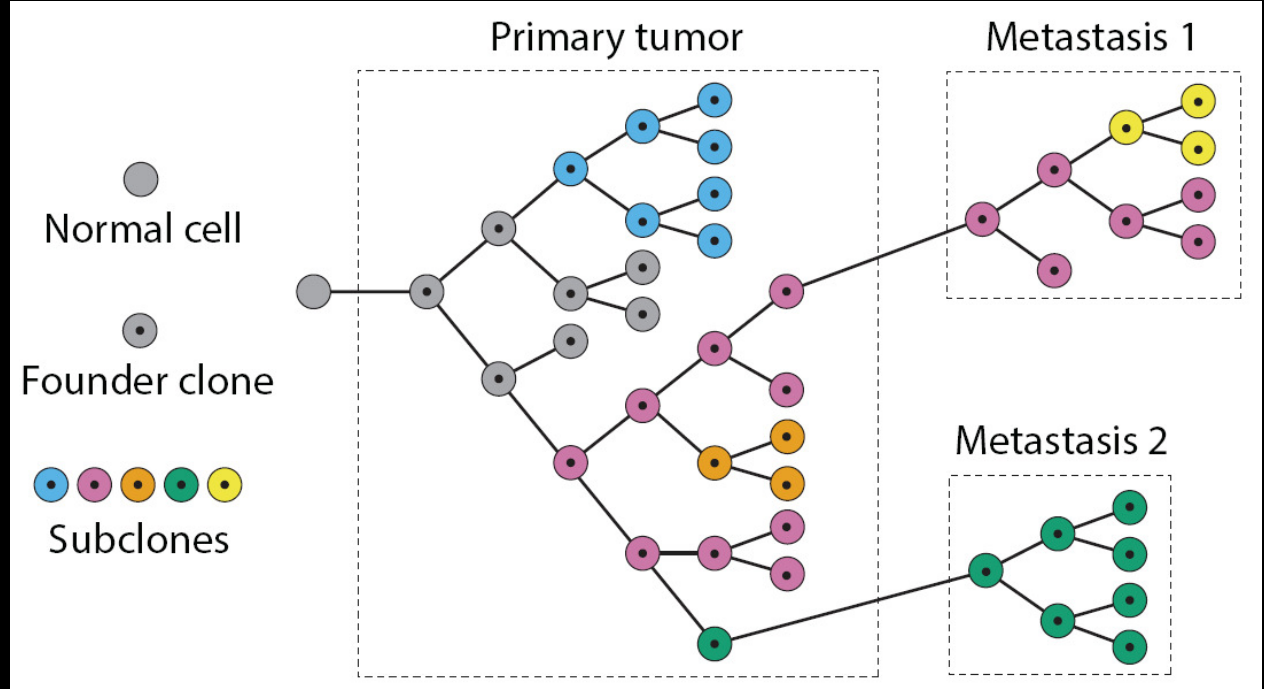
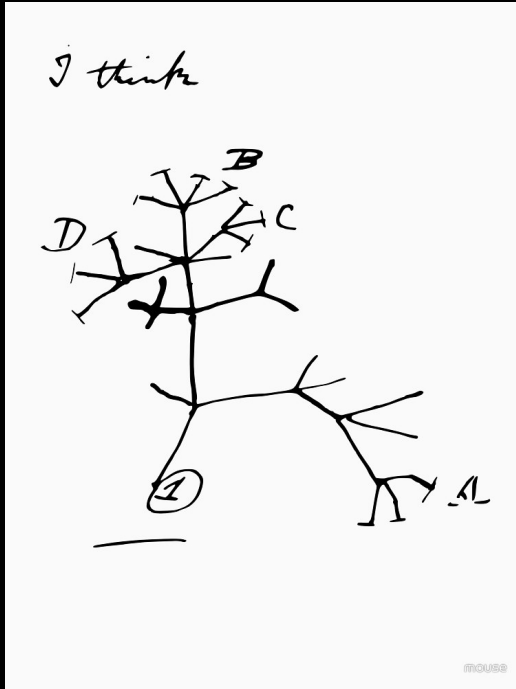
By CHARLES DARWIN, M.A.,

FELLOW OF THE ROYAL, GEOLOGICAL, LINNÆAN, ETC., SOCIETIES;
AUTHOR OF 'JOURNAL OF RESEARCHES DURING H. M. S. BEAGLE'S VOYAGE
ROUND THE WORLD.'

LONDON:

JOHN MURRAY, ALBEMARLE STREET

Рак – эволюционный процесс



ОГРАНИЧЕНИЯ В ПРОСТРАНСТВЕ, РАЗМЕРЕ И ВРЕМЕНИ

- продолжительность жизни и размер
хозяина

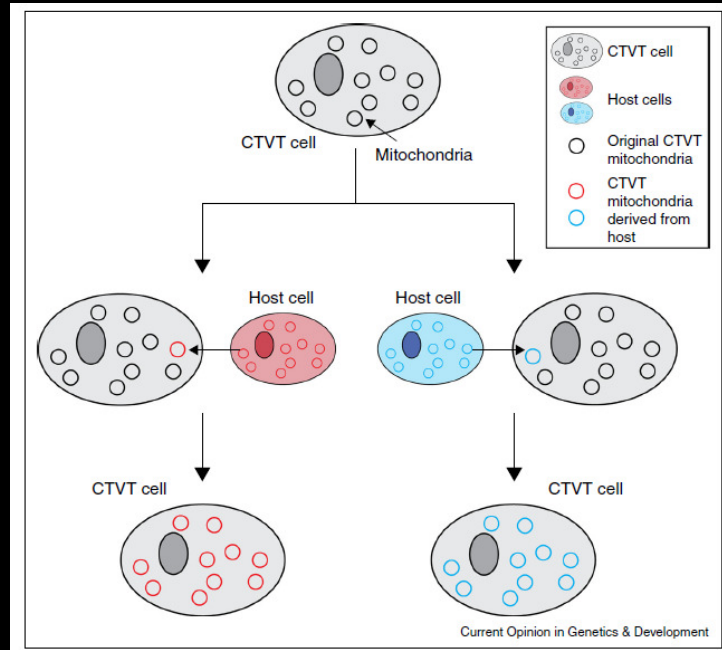
РАКОВЫЕ КЛЕТКИ ЭТО
ОДНОКЛЕТОЧНЫЕ, КОТОРЫЕ
СУЩЕСТВУЮТ В ОГРАНИЧЕННОЙ
НИШЕ ОДНОГО ТЕЛА

Рак может приводить к появлению одноклеточных паразитов



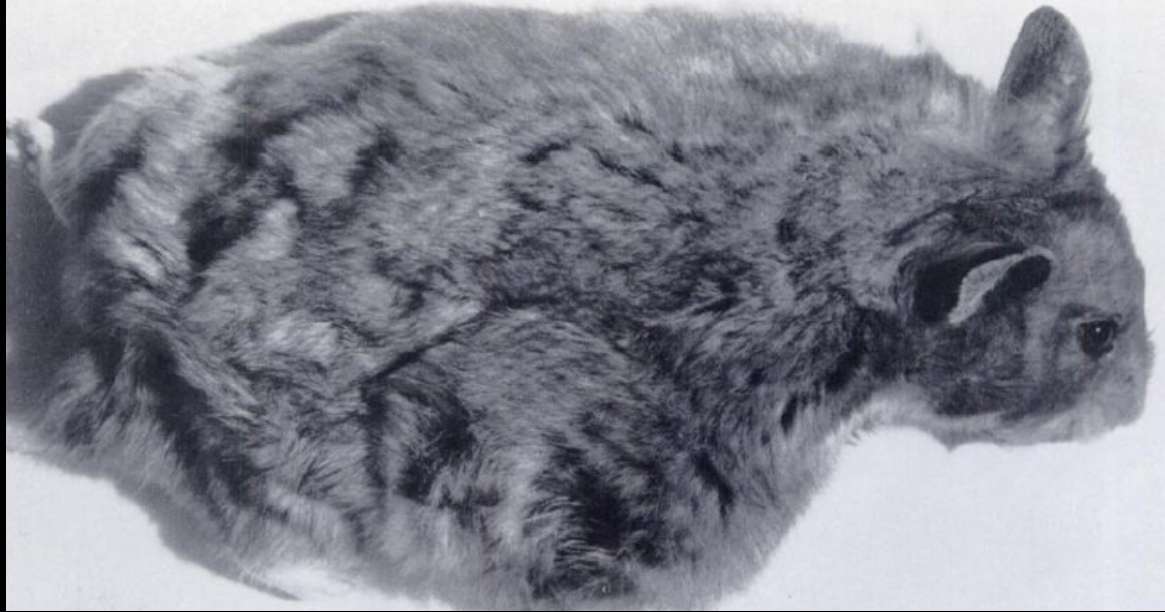
Proc Natl Acad Sci U S A. 2016. A second transmissible cancer in Tasmanian devils.
Pye RJ et al.

Рак может приводить к появлению одноклеточных паразитов



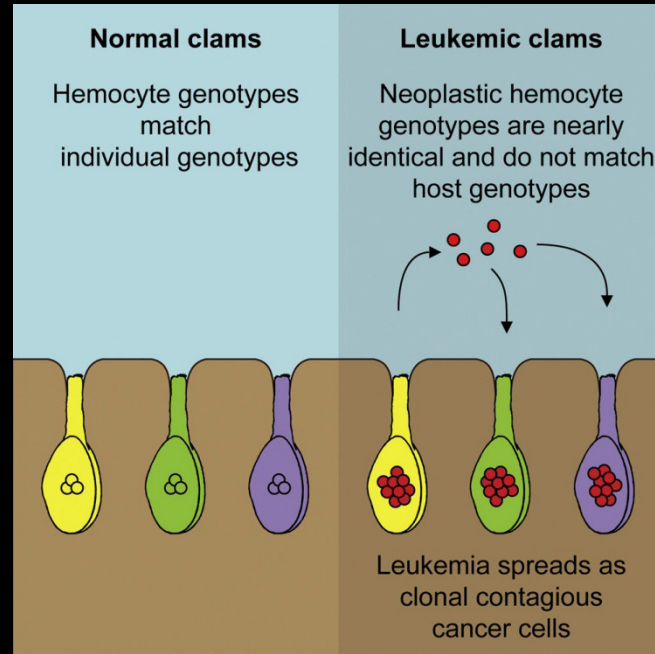
Curr Opin Genet Dev. 2015. The cancer which survived: insights from the genome of an 11000 year-old cancer. Strakova A, Murchison EP.

Рак может приводить к появлению одноклеточных паразитов



Cancer Res. 1965. An induced transmissible sarcoma in hamsters: eleven-year observation through 288 passages. Fabrizio AM.

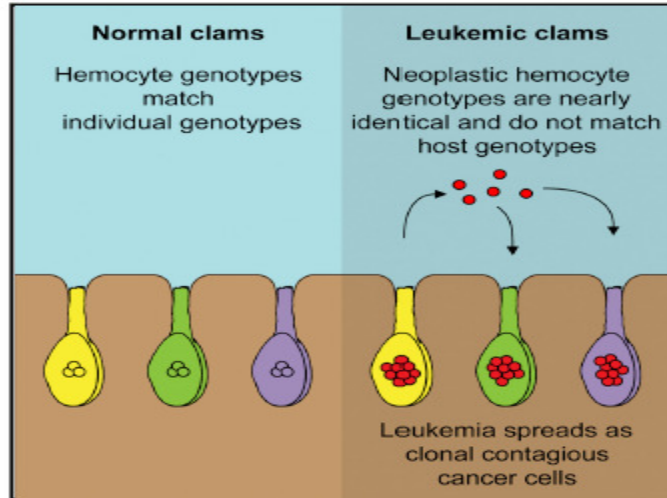
Рак может приводить к появлению одноклеточных паразитов



Cell. 2015. Horizontal transmission of clonal cancer cells causes leukemia in soft-shell clams. Metzger MJ, Reinisch C, Sherry J, Goff SP.

Horizontal Transmission of Clonal Cancer Cells Causes Leukemia in Soft-Shell Clams

Graphical Abstract



Authors

Michael J. Metzger, Carol Reinisch, James Sherry, Stephen P. Goff

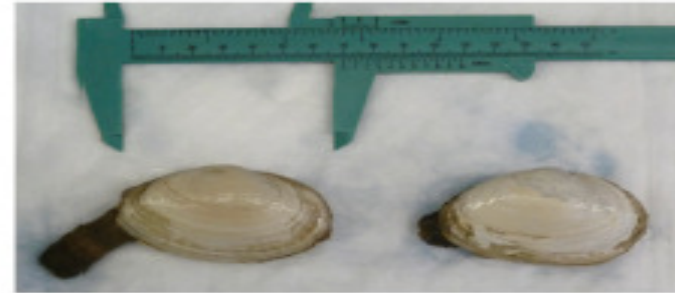
Correspondence

spg1@columbia.edu

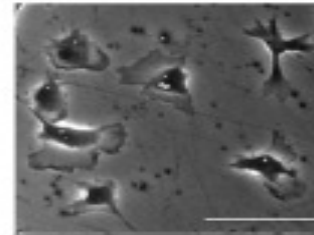
In Brief

A fatal form of cancer is spreading between animals in the marine environment as a clonal horizontally transmissible cell, likely derived from a single original clam.

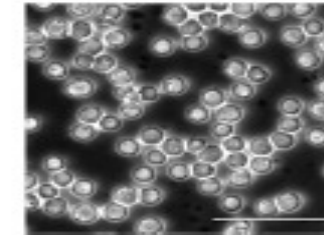
A



B



C

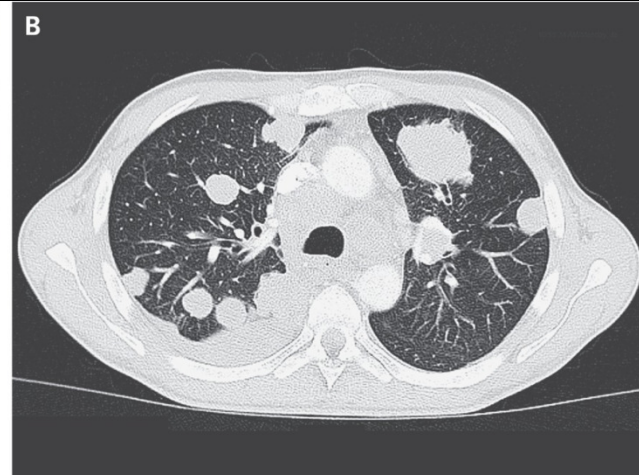


Mya arenaria, *Mytilus trossulus*,
Cerastoderma edule and
Polititapes aureus
(*Venerupis corrugata*)

Interspecies Metastasis

- Некоторые раковые клетки представляют собой одноклеточные виды, которые ~~существуют в ограниченной нише одного тела~~

Рак может приводить к появлению одноклеточных паразитов



N Engl J Med. 2016. Malignant Transformation of *Hymenolepis nana* in a Human Host.
Muehlenbachs A, Mathison BA, Olson PD.

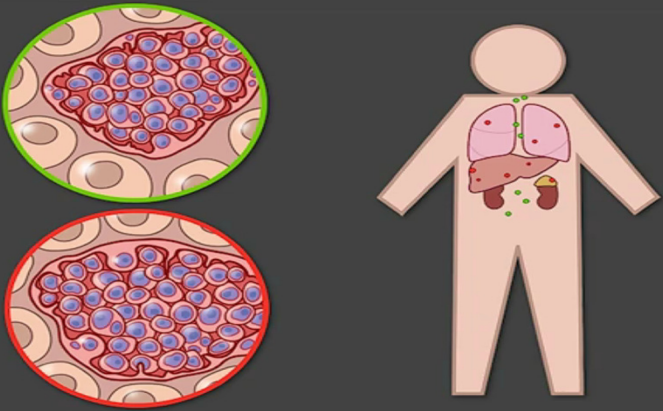
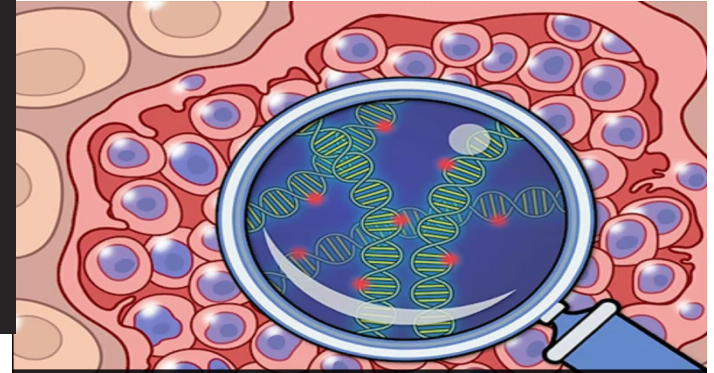
Parasite-Derived Cancer

KEY POINTS FROM

Malignant Transformation of Hymenolepis nana in a Human Host

by A. Muehlenbachs et al.

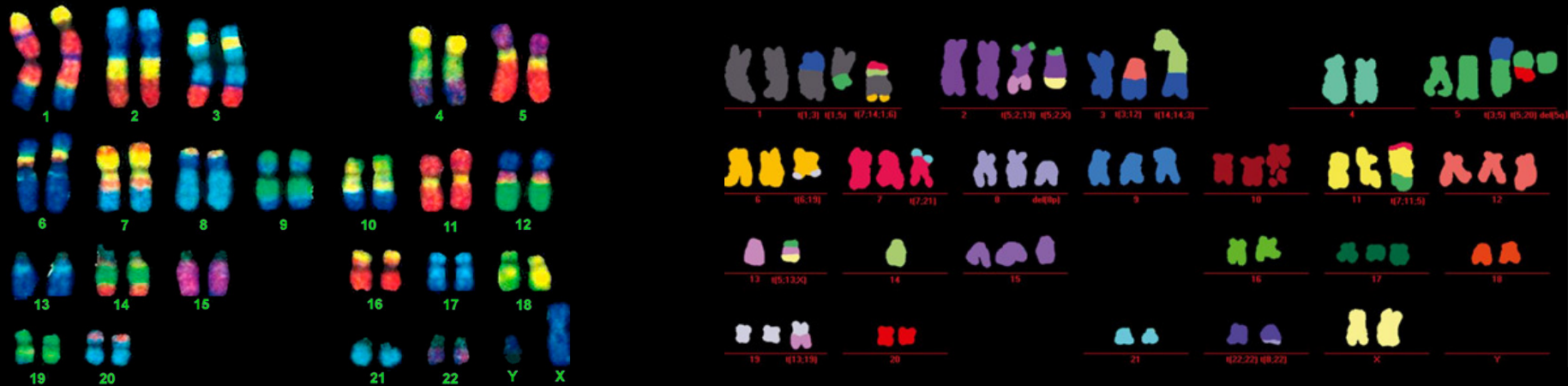
NOVEMBER 5, 2015



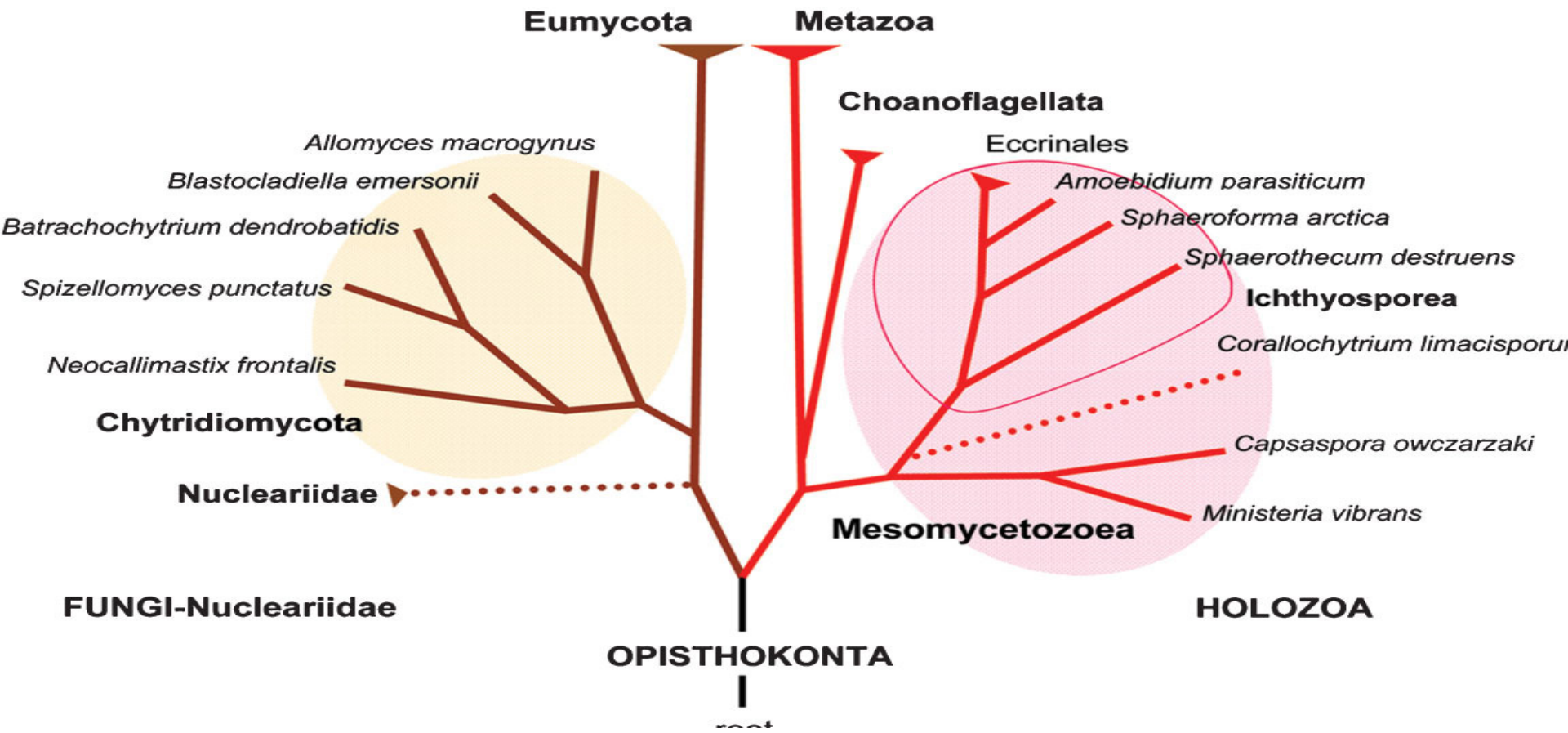
HeLa is the oldest human cell line derived from cervical cancer cells taken on 1951 from Henrietta Lacks



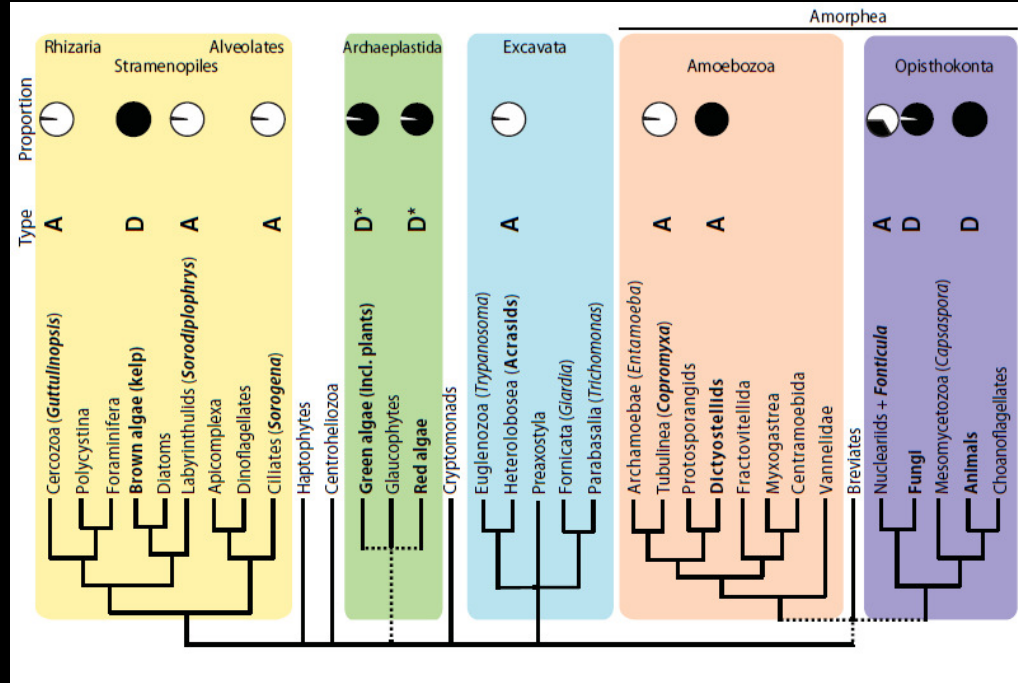
Рак может приводить к появлению одноклеточных паразитов



G3 (Bethesda). 2013. The genomic and transcriptomic landscape of a HeLa cell line.
Landry JJ et al



Многоклеточность возникла независимо несколько раз



Bioessays. 2013. Multicellularity arose several times in the evolution of eukaryotes. Parfrey LW, Lahr DJ.

SCANDALS

(speciated by cancer development animals)

Мы представляем гипотезу, что трансмиссивные опухоли существовали в прошлом и что некоторые современные таксоны животных являются потомками этих опухолей.

SCANDALS

(speciated by cancer development animals)

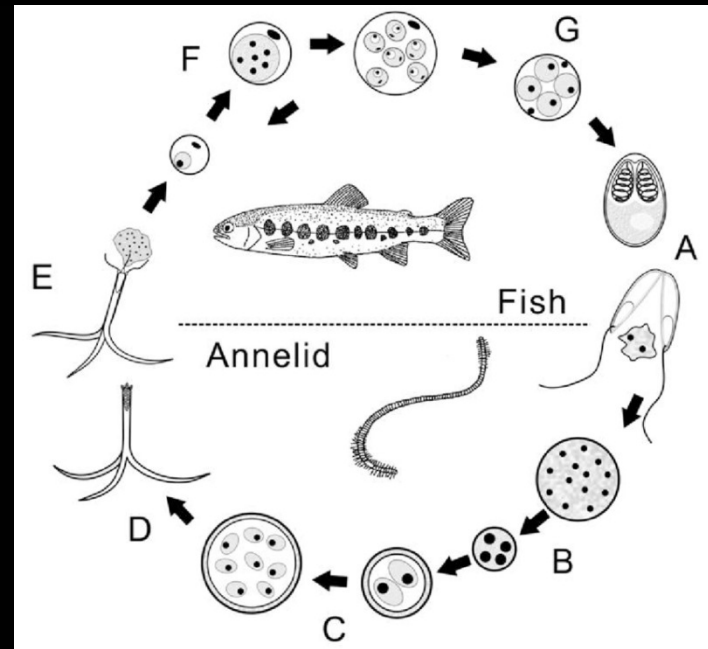
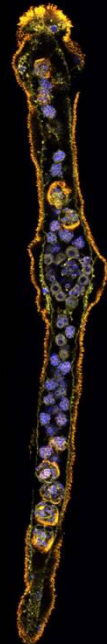
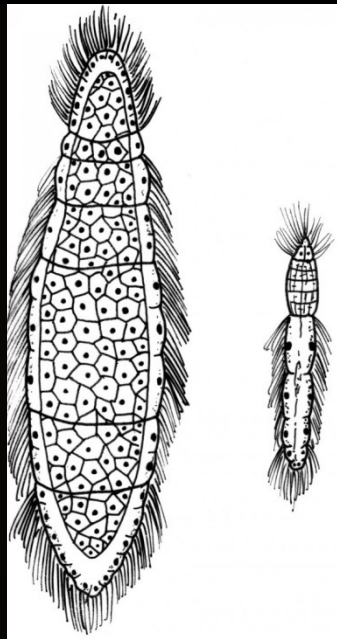
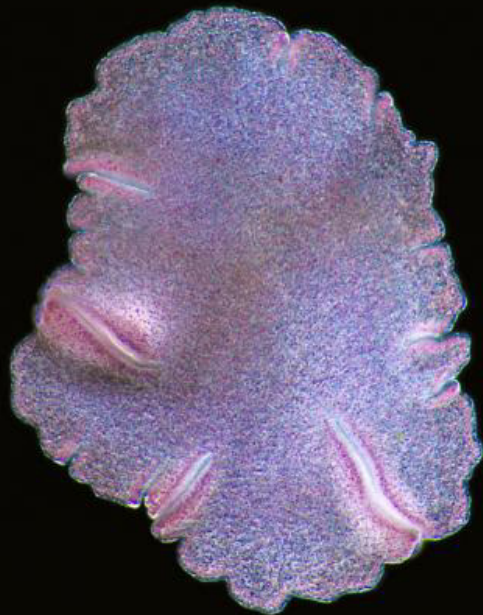
Резкое упрощение через злокачественную трансформацию и видообразование через приобретение трансмиссивности предсказывает массовую потерю систем, функций, клеточных процессов и связанных с ними генов на этой начальной стадии рака, за которой следует постепенная эволюция и адаптация к паразитическому образу жизни.

SCANDALS

(speciated by cancer development animals)

Упрощенные родственники более сложных метазой и имеют геномные изменения, типичные для раковой прогрессии (такие как делеции генов универсального апоптоза). Для нашей гипотезы мы рассмотрели несколько таксонов упрощенных животных: dicyemida, orthonectida, myxosporea and trichoplax.

Некоторые многоклеточные очень просты

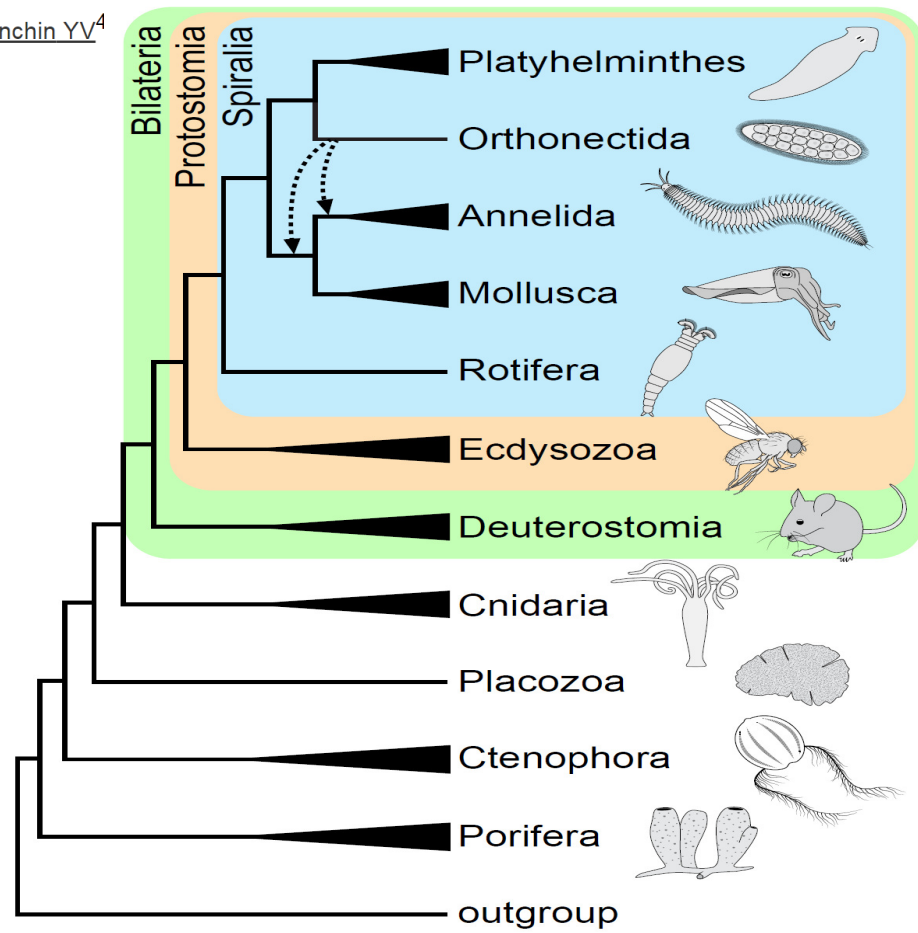
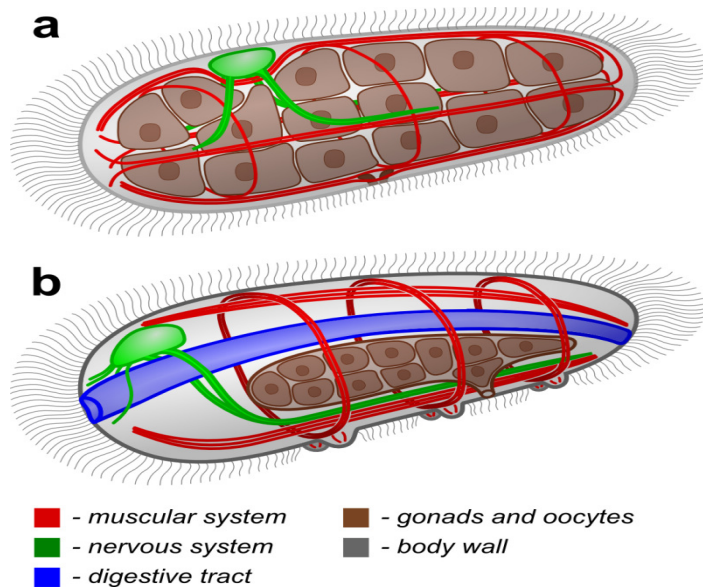


Zh Obshch Biol. 2002 May-Jun;63(3):195-208. Molecular evidence of regression in evolution of metazoa. Aleshin VV, Petrov NB

The Genome of *Intoshia linei* Affirms Orthonectids as Highly Simplified Spiralians.

Mikhailov KV¹, Slyusarev GS², Nikitin MA³, Logacheva MD¹, Penin AA¹, Aleoshin VV¹, Panchin YV⁴

ORTHONECTIDA

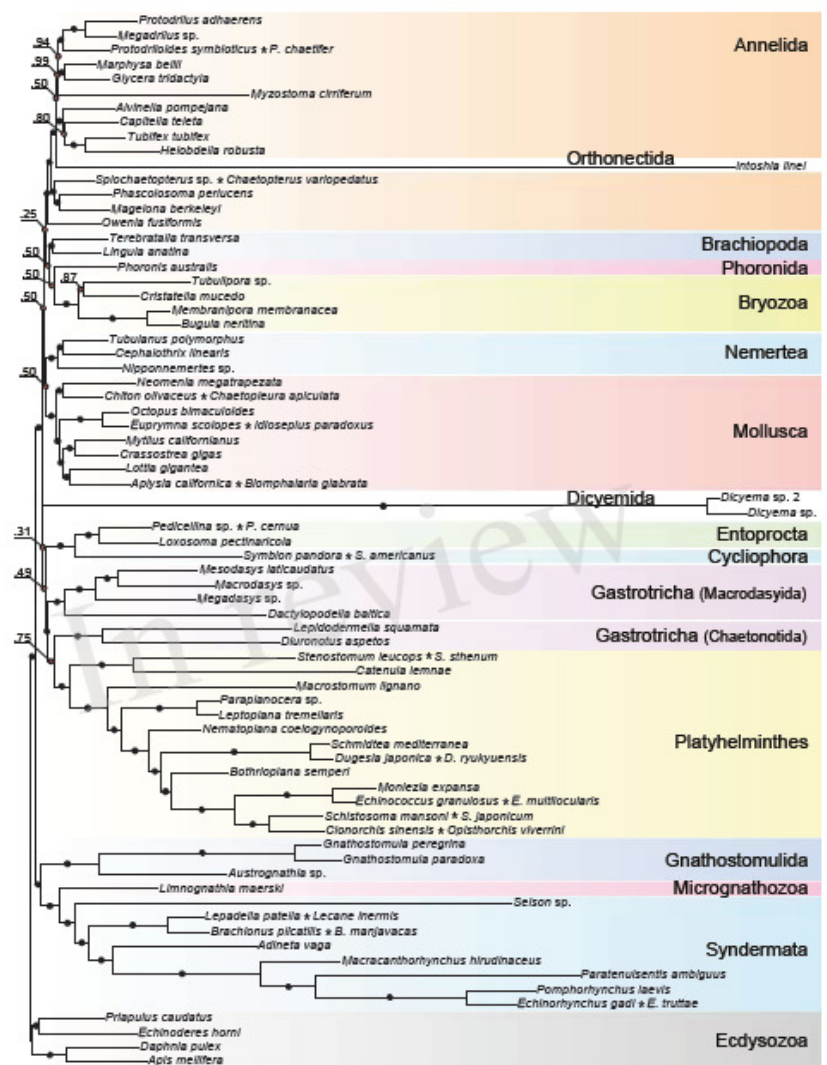
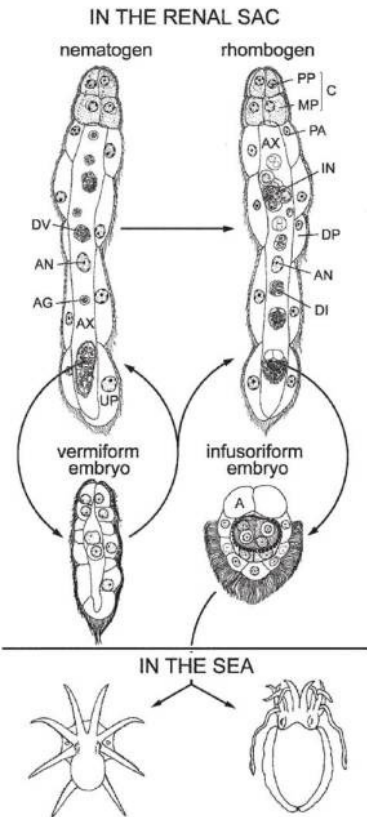


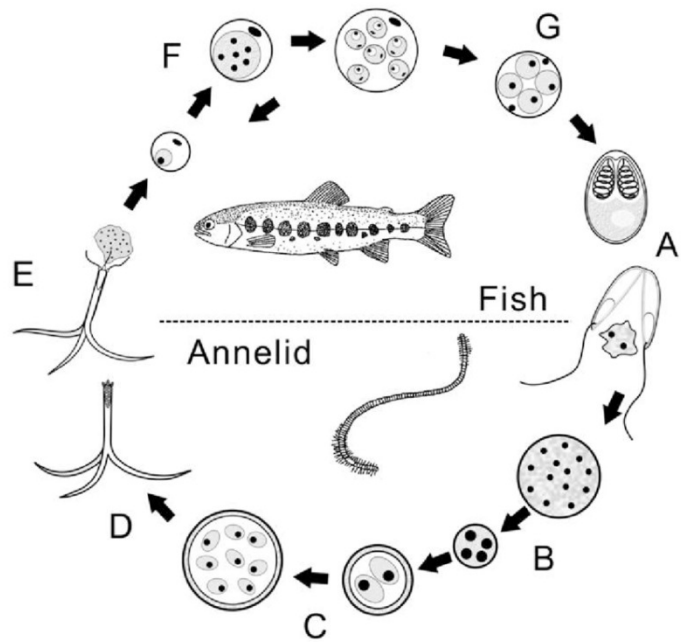
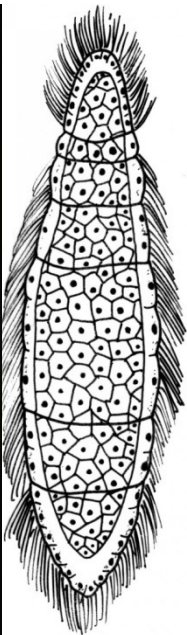
Dicyemida and Orthonectida: Two stories of body plan simplification

Oleg A. Zverkov¹, Kirill V. Mikhailov^{1,2}, Sergey V. Isaev^{1,3}, Leonid Y. Rusin^{1,4}, Maria D.

Logacheva^{1,5,6}, Alexey A. Penin^{1,3}, Leonid L. Moroz^{7,8}, Yuri V. Panchin^{1,2}, Vassily A.

Lyubetsky^{1,9}, and Vladimir V. Aleoshin^{1,2*}



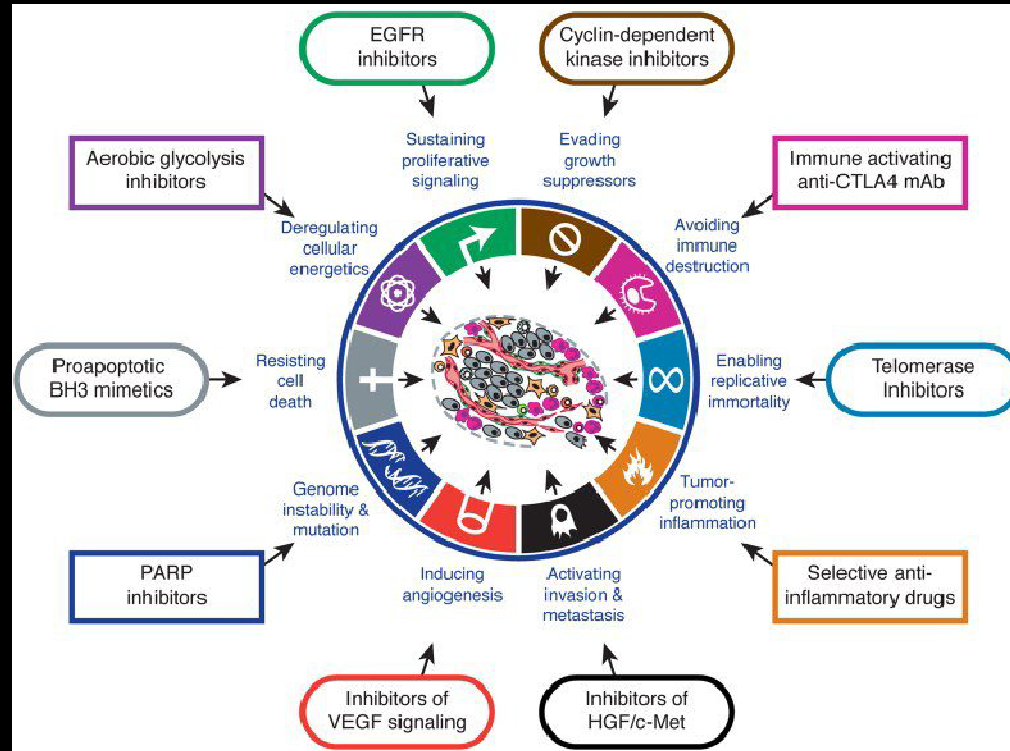


SCANDALS

(speciated by cancer development animals)

Упрощенные родственники более сложных метазой и **имеют геномные изменения, типичные для раковой прогрессии** (такие как делеции генов универсального апоптоза). Для нашей гипотезы мы рассмотрели несколько таксонов упрощенных животных: dicyemida, orthonectida, myxosporea and trichoplax.

Канцерогенез связан с поломкой определенных генов



Hallmarks of Cancer: The Next Generation

Douglas Hanahan^{1,2,*} and Robert A. Weinberg^{3,*}

Hallmarks of cancer neoplasia include proliferation of genetically altered cells that

fail to respond to normal regulatory controls of cell growth,

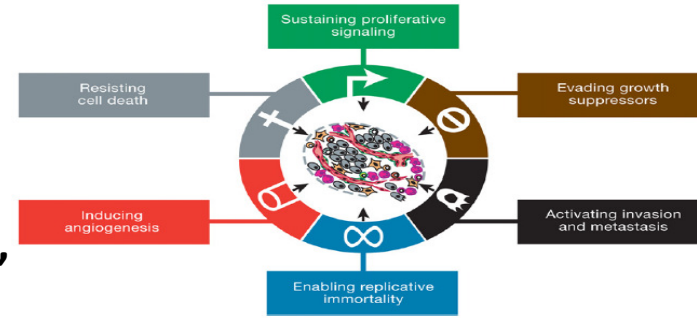
self sufficiency in growth signals,

insensitivity to antigrowth signals,

evasion of apoptosis,

unlimited potential to replicate,

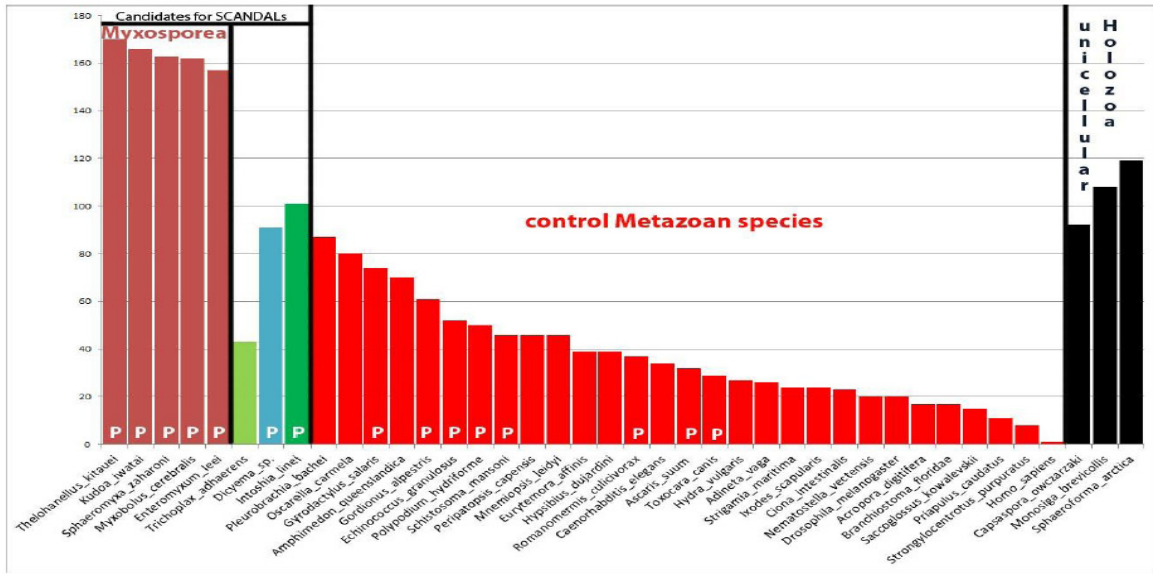
tissue invasion and metastasis

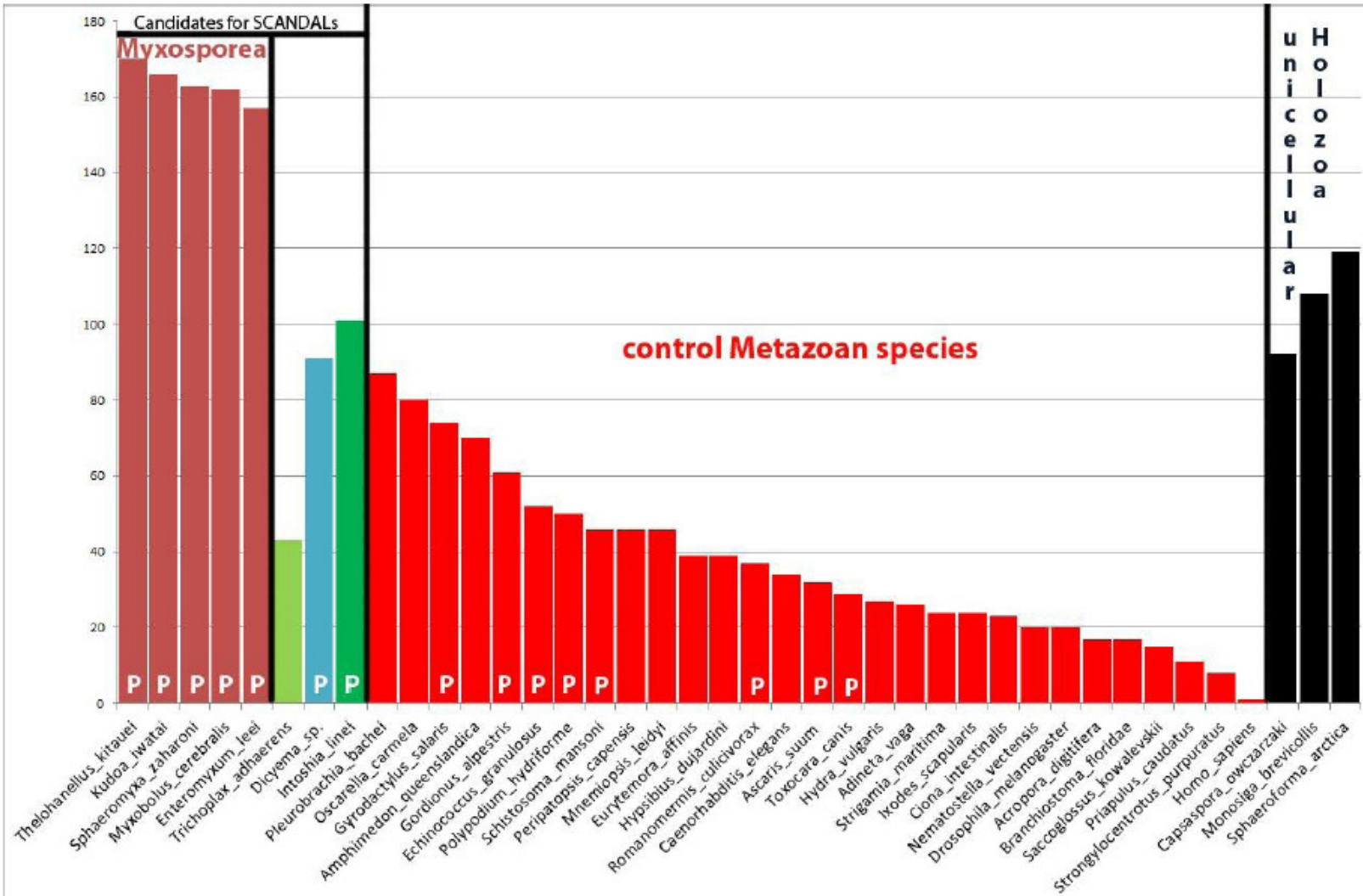


A CENSUS OF HUMAN CANCER GENES

P. Andrew Futreal, Lachlan Coin*, Mhairi Marshall*, Thomas Down*, Timothy Hubbard*, Richard Wooster*, Nazneen Rahman[‡] and Michael R. Stratton*[‡]*

A comparison of SCANDAL candidates and control species in terms of PFAM domains. We used the PFAM list from a “census of human cancer genes” and performed a PFAM search for the term “apoptosis”. We used 409 domains that were present in either of the two lists and present in 15 or more of 29 the control Metazoan species. The number of such domains absent in each species is shown on the y-axis. Parasitic species are marked by **P**.





PF00656	Caspase domain	0	29
PF00452	Apoptosis regulator proteins, Bcl-2 family	0	29
PF00619	Caspase recruitment domain	0	23
PF00648	Calpain family cysteine protease	0	29
PF01067	Calpain large subunit, domain III	0	29
PF00531	Death domain	0	28
PF06905	Fas apoptotic inhibitory molecule (FAIM1)	0	23
PF00554	Rel homology domain (RHD)	0	21
PF01534	Frizzled/Smoothed family membrane region	0	29
PF00870	P53 DNA-binding domain	0	22
PF07814	Wings apart-like protein regulation of heterochromatin	0	29
PF07699	GCC2 and GCC3	0	29
PF03133	Tubulin-tyrosine ligase family	0	29
PF02197	Regulatory subunit of type II PKA R-subunit	0	29
PF01167	Tub family	0	29
PF00784	MyTH4 domain	0	29
PF00658	Poly-adenylate binding protein, unique domain	0	29
PF05965	F/Y rich C-terminus	0	29
PF01392	Fz domain	0	29

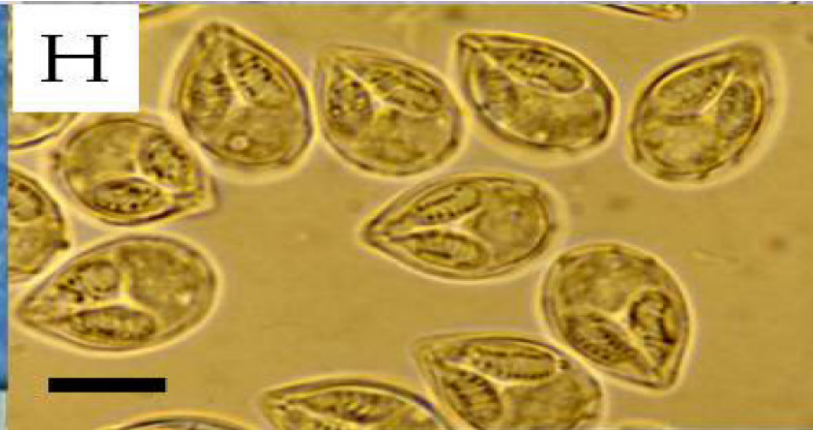
Myxosporea appear to be the most suitable candidates for a tumor ancestry.

They are simplified parasitic cnidarians that universally lack major genes

implicated in cancer progression, including all Caspase and BCL2 domains as well as any P53 homologs, suggesting the disruption of main apoptotic pathways in their early evolutionary history.

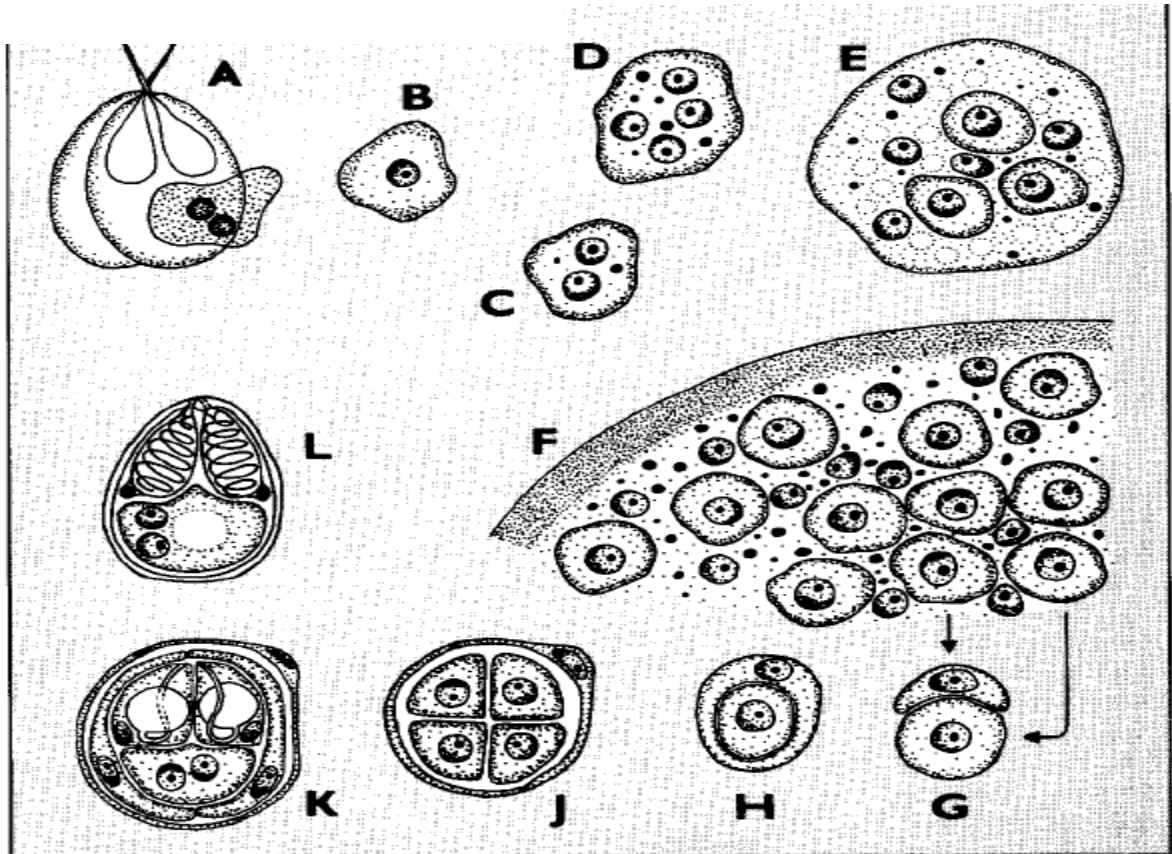
SYNCYTIAL PLASMODIUM

TRANSMISSIBLE STAGE - SPORES



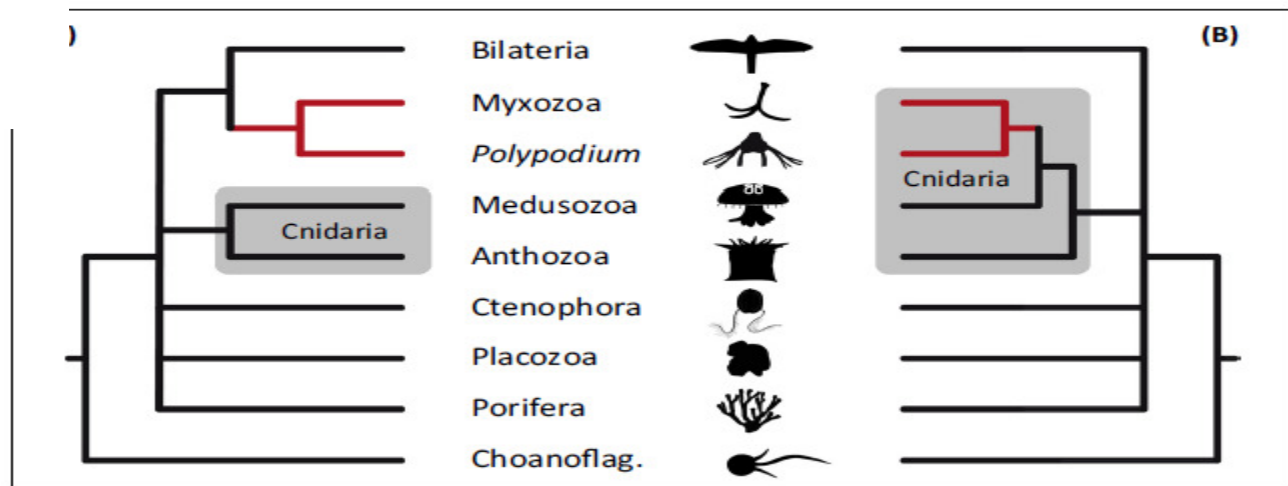
Myxosporea: a New Look at Long-known Parasites of Fish

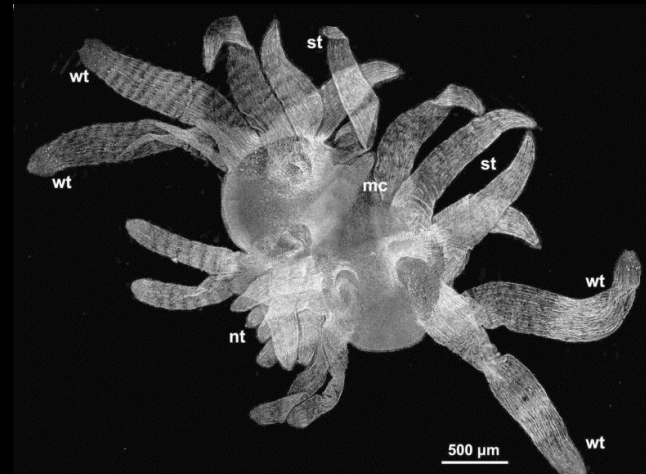
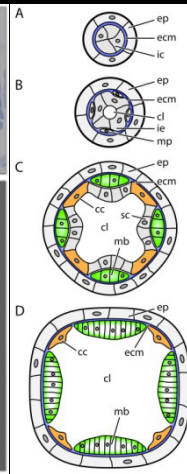
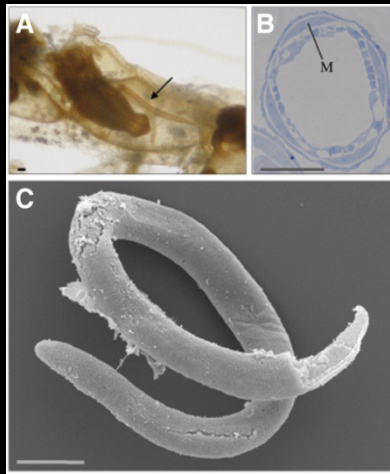
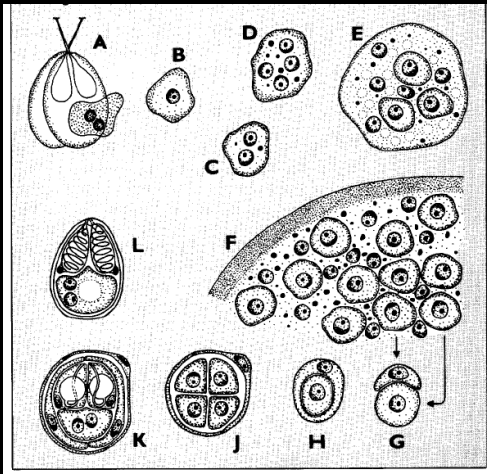
J. Lom



Myxozoa + *Polypodium*: A Common Route to Endoparasitism

Beth Okamura^{1,*} and Alexander Gruhl^{1,2}

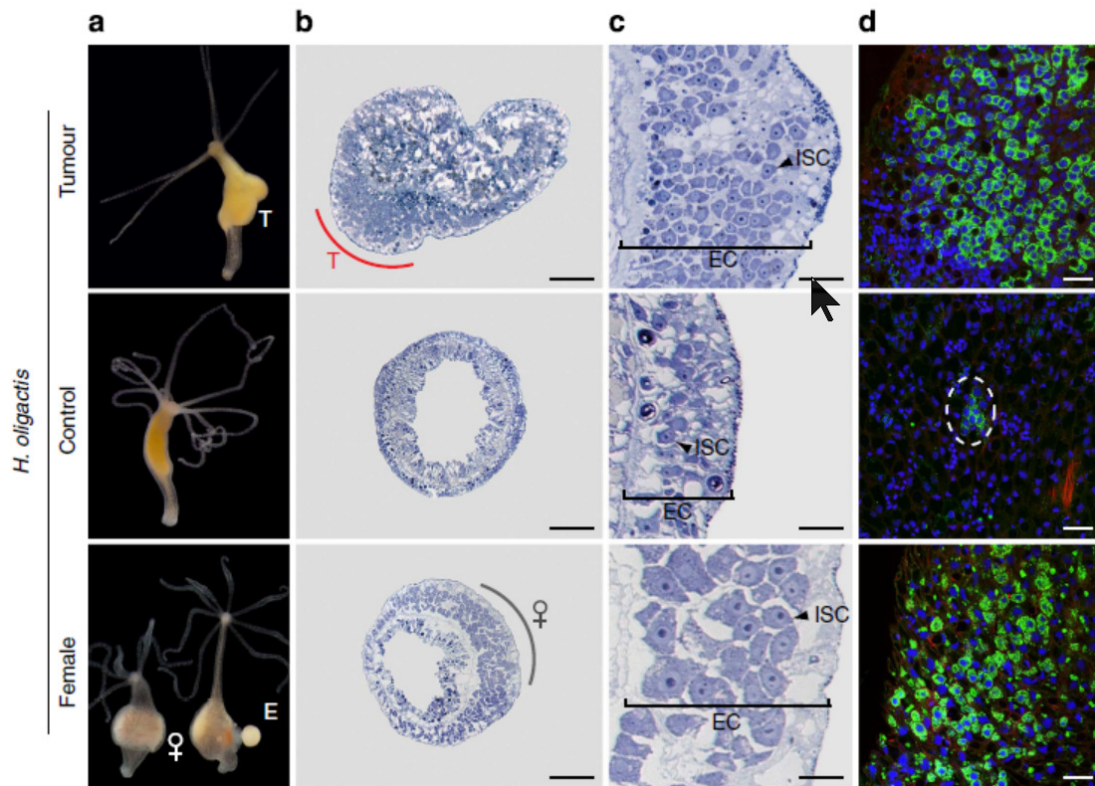




Trends Parasitol. 2016. Myxozoa + Polypodium: A Common Route to Endoparasitism. Okamura B, Gruhl A

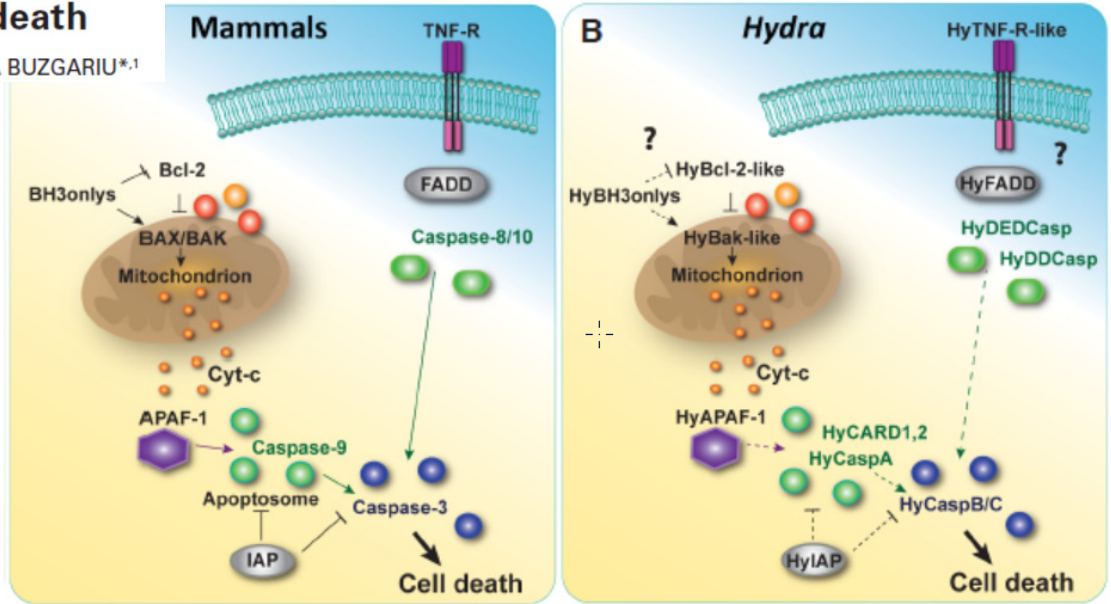
Naturally occurring tumours in the basal metazoan *Hydra*

Tomislav Domazet-Lošo^{1,2,3,*}, Alexander Klimovich^{1,*}, Boris Anokhin⁴, Friederike Anton-Erxleben¹,
Mailin J. Hamm¹, Christina Lange¹ & Thomas C.G. Bosch¹



Hydra, a versatile model to study the homeostatic and developmental functions of cell death

SILKE REITER¹, MARCO CRESCENZI², BRIGITTE GALLIOT^{*.1} and WANDA BUZGARIU^{*.1}



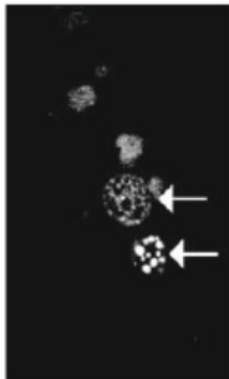
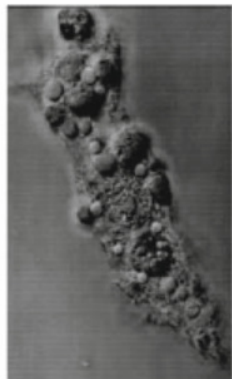
C	Caspases	Bcl-2	BH3-only	Bak-like	TNF-R	APAF	IAPs	AIF
	HyDED/Casp	Bcl2-1	BH3 only 1	Bak-1	HyTNF-R	HyAPAF-1	BIRC4	HyAIF
	HyDDCasp	Bcl2-2	BH3 only 2	Bak-2			BIRC5	
	HyCARD1	Bcl2-3	BH3 only 3				UBIRC61	
	HyCARD2	Bcl2-4	BH3 only 4				UBIRC62	
	HyCaspA	Bcl2-5						
	HyCaspB	Bcl2-6						
	HyCaspC	Bcl2-7						
	HyCaspD							

Apoptosis in pre-Bilaterians: *Hydra* as a model

Margherita Lasi · Charles N. David ·
 Angelika Böttger

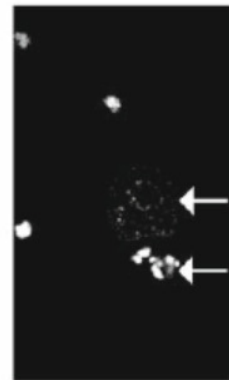
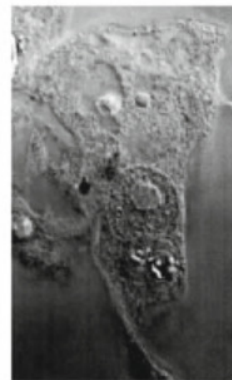
Table 1 Comparison of apoptotic proteins present in *Hydra*, *Caenorhabditis*, *Drosophila* and mammals

	Apoptotic proteins in different model organisms			
	<i>Hydra</i>	<i>Caenorhabditis</i>	<i>Drosophila</i>	<i>Homo</i>
Caspases	HyCaspA, B, C, D, E, F, G, H, I, L, M HyCARD 1, 2 HyDEDCasp HyDDCasp	Ced 3 Csp-1, Csp-2	Dredd, Dronc, Dream, Dcp-1, DRICE, Decay, Daydream	Caspase 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14
APAF-1	HyAPAF-1	Ced-4	DARK	APAF-1
Bcl-2 proteins: multi-domain	HyBcl-2-like 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 HyBak-like 1, 2	Ced-9	Debcl, Buffy	Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-W, Mcl-1, Bcl-B, Bcl-2A1, Bax, Bak, Bok
Bcl-2 proteins: BH3-only	HyBH3-only 1, 2, 3, 4	Egl-1	–	Bid, Bmf, NOXA, PUMA, Bad, Bim, Bik, Hrk
IAP	HyIAP	–	DIAP1, 2	XIAP, NAIP, c-IAP1, 2
Death receptor	HyTNFR-like receptor	–	Wengen	TNF-R 1,2 CD95, CD 40, p75 and many others
FADD	HyFADD	–	dFADD	FADD



nucleus
apo

endodermal epithelial cell with apoptotic cell in phagocytic vacuole



nucleus
apo

ectodermal epithelial cell with two apoptotic cells in phagocytic vacuoles

Гипотетические этапы эволюции миксоспореи

Паразитический полиподийоподобный организм вызвал опухоль у хозяина рыбы похоже на недавний случай, когда рак плоского червя распространился на человека-хозяина.

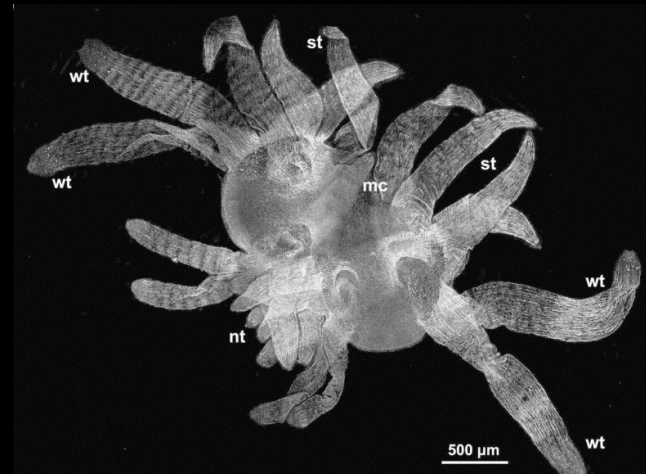
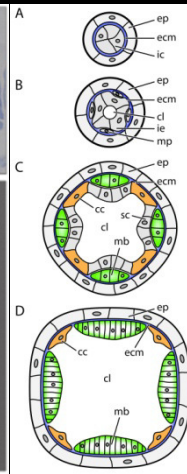
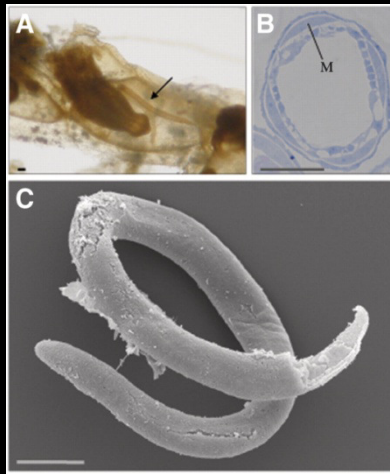
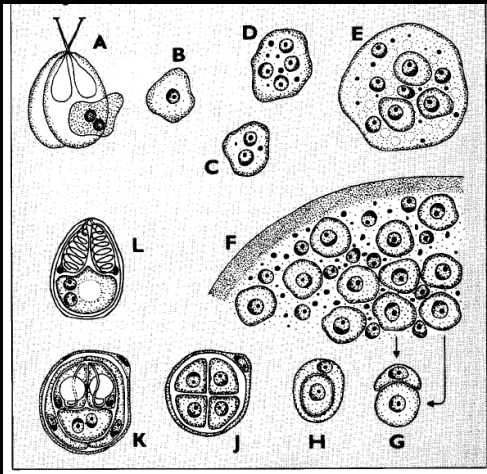
Некоторые гены, связанные с апоптозом и контролем клеточного цикла, были потеряны.

Опухоль приобрела способность к передаче, как при известных раковых заболеваниях млекопитающих и моллюсков.

Два различных эволюционных направления следовали и породили современную миксоспорею.

Одна тенденция была вызвана раковым происхождением видов *Myxosporea*: множественные гены, вовлеченные в апоптоз, подавление клеточного цикла и связанные пути, были потеряны.

Другая тенденция была направлена на **формирование многоклеточной структуры de novo**, что привело к появлению в настоящее время наблюдаемых странных организмов с стадиями всего трех клеток и причудливых клеточных агрегатов, таких как синцития с целыми клетками внутри других клеток.



Trends Parasitol. 2016. Myxozoa + Polypodium: A Common Route to Endoparasitism. Okamura B, Gruhl A

SCANDALS

(speciated by cancer development animals)

Даже если наша гипотеза об эволюции миксоспореи как СКАНДАЛОВ неверна, она может оказаться применимой к некоторым другим упрощенным метазоям. Секвенирование в будущем геномов других потенциальных СКАНДАЛОВ и возможное обнаружение новых странных видов Metazoa помогут ответить на этот вопрос.