

El Gen c-MYC en caninos: Un regulador clave en la patogénesis tumoral y posible blanco terapéutico

The c-MYC gene in canines: A key regulator in tumor pathogenesis and a potential therapeutic target

O gene c-MYC em caninos: um regulador-chave na patogênese tumoral e possível alvo terapêutico

Villanueva-Castillo, A^{1,2} <https://orcid.org/0000-0002-9430-1503>, Moreno-Mejía, RS <https://orcid.org/0009-0004-7888-9839>, ;Castillo-Sosa, CG¹ <http://orcid.org/0000-0002-5742-7772>, Pastelín-Rojas, CF, Lucio-Castillo, H² <http://orcid.org/0000-0001-7917-3075>, Matamoros González, F¹ Cruz Espinosa, A¹ Órnellas Luna, A¹

¹ Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP), Carr. Tecamachalco-Cañada Morelos Km. 7.5, El Salado, CP 75460 Tecamachalco, Puebla.

² Cuerpo Académico de Enfermedades Emergentes, Bioinformática y Dinámica Molecular. ³ Unidad Académica Multidisciplinaria Mante de la Universidad Autónoma de Tamaulipas.

Correo electrónico: arnulfo.villanueva@correo.buap.mx

DOI: <http://doi.org/10.19137/cienvet.v27.9045>

Fecha de Recibido: 22 de abril de 2025 **Fecha de Aceptado para su publicación:** 22 de septiembre de 2025

Resumen

Esta revisión tiene como objetivo analizar el papel del oncogén c-MYC en la patogénesis de neoplasias caninas y su potencial como diana terapéutica en el contexto de la oncología comparada. El oncogén c-MYC actúa como un regulador clave en procesos celulares como proliferación, diferenciación, metabolismo y apoptosis. Su desregulación, mediada principalmente por amplificaciones génicas o reordenamientos cromosómicos, se ha asociado con diversas neoplasias caninas, incluyendo Tumor Venéreo Transmisible (TVT), tumores mamarios, osteosarcomas, y carcinomas prostáticos y oculares. En el caso del TVT, la inserción de elementos LINE-1 en c-MYC lo resalta como un marcador diagnóstico relevante. La



sobreexpresión de c-MYC, vinculada con agresividad y rápida progresión tumoral, lo posiciona como un objetivo terapéutico prometedor. Si bien su inhibición directa permanece técnicamente desafiante, estrategias alternativas buscan modular su actividad a través de la inhibición de vías upstream o la interferencia en sus interacciones proteicas. En el marco de la oncología comparada, los modelos caninos representan un recurso esencial para investigar mecanismos oncogénicos comunes y evaluar estrategias terapéuticas con posibles aplicaciones traslacionales en humanos. Por tanto, el estudio de c-MYC es crucial en la investigación del cáncer tanto en medicina veterinaria como humana

Palabras clave: c-MYC, Oncogén, Neoplasias caninas, Terapia dirigida, Oncología comparada

Abstract

The c-MYC oncogene is emerging as a key regulator in the pathogenesis of canine tumors and is established as a priority therapeutic target. This gene is vital for cellular homeostasis, being involved in processes such as proliferation, differentiation, metabolism, and apoptosis. Its deregulation, frequently due to gene amplification or chromosomal rearrangements, has been associated with various canine neoplasias: transmissible venereal tumor TVT, mammary tumors, osteosarcomas, and prostate and ocular carcinomas. In the case of TVT, the insertion of LINE-1 elements in c-MYC highlights it as a relevant diagnostic marker. Abnormal c-MYC expression is associated with aggressiveness and rapid tumor progression, consolidating its potential as a diagnostic marker and therapeutic target. Although direct c-MYC inhibition presents technical challenges, current strategies seek to modulate its activity by inhibiting upstream signaling pathways or modifying its protein interactions. These advances could significantly improve the treatment of canine neoplasia. In comparative oncology, canine models are valuable for studying human tumor biology due to pathological similarities and spontaneous tumors. Analysis of c-MYC offers a platform for investigating shared oncogenic mechanisms and evaluating therapeutic interventions before their application in human medicine. Thus, the study of c-MYC is crucial in cancer research in both veterinary and human medicine

Keywords: c-MYC, Oncogene, Canine neoplasms, Targeted therapy, Comparative oncology

Resumo

Esta revisão tem como objetivo analisar o papel do oncogene c-MYC na patogênese das neoplasias caninas e seu potencial como alvo terapêutico no contexto da oncologia comparada. O oncogene c-MYC atua como um regulador-chave em processos celulares como proliferação, diferenciação,

metabolismo e apoptose. Sua desregulação, mediada principalmente por amplificações gênicas ou rearranjos cromossômicos, tem sido associada a diversas neoplasias caninas, incluindo o Tumor Venéreo Transmissível (TVT), tumores mamários, osteossarcomas e carcinomas prostáticos e oculares. No caso do TVT, a inserção de elementos LINE-1 em c-MYC o destaca como um marcador diagnóstico relevante. A superexpressão do gene c-MYC, associada à agressividade e à rápida progressão tumoral, o posiciona como um alvo terapêutico promissor. Embora sua inibição direta permaneça tecnicamente desafiadora, estratégias alternativas buscam modular sua atividade por meio da inibição de vias upstream ou da interferência em suas interações proteicas. No âmbito da oncologia comparada, os modelos caninos representam um recurso essencial para investigar mecanismos oncogênicos comuns e avaliar estratégias terapêuticas com possíveis aplicações translacionais em humanos. Portanto, o estudo de c-MYC é crucial na pesquisa do câncer, tanto na medicina veterinária quanto na humana

Palavras-chave: c-MYC, Oncogene, Neoplasia Canina, Terapia Alvo, Oncologia Comparativa

Introducción

El gen c-MYC es ampliamente reconocido como un protooncogén esencial en la regulación de procesos celulares fundamentales tales como el crecimiento, la proliferación, el metabolismo y la apoptosis.^(1,2,3) Bajo condiciones normales, la expresión de c-MYC está estrictamente controlada para asegurar el funcionamiento adecuado de las células. Sin embargo, esta regulación puede verse comprometida, ya que su desregulación es una alteración común identificada en una amplia variedad de neoplasias que afecta a diversas especies, incluidos los caninos.⁽⁴⁾

La desregulación de c-MYC puede manifestarse a través de varios mecanismos, como la amplificación del gen, el reordenamiento cromosómico o la estabilización de la proteína. Estos cambios resultan en una expresión aberrante de c-MYC que contribuye significativamente al desarrollo y progresión tumoral.⁽⁴⁾ El reconocimiento de estos mecanismos es crucial para comprender el papel de c-MYC en la oncogénesis, lo que podría abrir la puerta a enfoques terapéuticos innovadores dirigidos a modular su actividad para el tratamiento del cáncer en múltiples especies.

En el ámbito de la oncología canina, el gen c-MYC ha emergido como un componente esencial en la patogénesis de diversas neoplasias. Un ejemplo significativo es el TVT. En este caso, se ha identificado una inserción de un elemento LINE-1 en el oncogén c-MYC como una alteración

genética distintiva.^(5,6) Esta inserción no solo constituye un marcador molecular relevante para el diagnóstico del TVT⁽⁷⁾, sino que también ha sido detectada en diversas manifestaciones de la enfermedad.⁽⁸⁾ La sobreexpresión del c-MYC también se ha asociado con otros tipos de cáncer en perros, como los carcinomas mamarios,^(9,4) osteosarcomas⁽¹⁰⁾ y carcinomas prostáticos,⁽¹¹⁾ e incluso se ha detectado en tumores del párpado.⁽¹²⁾

Además, la oncoproteína c-MYC ha sido objeto de estudio en tumores de células plasmáticas caninos,^(13,14) subrayando su relevancia en la oncogénesis en esta especie. Dada la importancia de c-MYC en estos procesos, su potencial como objetivo terapéutico está siendo explorado.^(15,10) La comprensión profunda de los mecanismos de desregulación de c-MYC y las vías en las que participa es crucial no solo para optimizar el diagnóstico y tratamiento en los perros, sino también en el ámbito de la oncología comparada. En este contexto, el perro se perfila como un modelo valioso para los estudios del cáncer humano.⁽¹⁶⁾

El gen c-MYC codifica un factor de transcripción nuclear fundamental en la regulación de procesos celulares vitales en caninos, similar a otros mamíferos. Estos procesos incluyen la proliferación celular, el crecimiento, la diferenciación, el metabolismo y la apoptosis.^(9,10) En condiciones normales, la expresión de c-MYC en células caninas se mantiene en niveles bajos debido a la ausencia de señales reguladoras positivas, lo cual es esencial para la homeostasis celular y la prevención de una proliferación descontrolada.⁽¹⁸⁾ Esta regulación estricta garantiza que el equilibrio celular se mantenga, evitando así la emergencia de condiciones neoplásicas.

Función y Regulación Normal del Gen c-MYC

El control normal del protooncogén c-MYC está asociado a una respuesta rápida y transitoria frente a estímulos mitogénicos y factores de crecimiento. Bajo la influencia de estas señales, se incrementan los niveles de ARN mensajero (ARNm) y de la proteína c-MYC, facilitando así la transición del ciclo celular desde la fase de reposo (G0) hacia la fase de crecimiento inicial (G1).⁽⁴⁾ Esta elevación es típicamente breve, con una duración aproximada de 30 minutos, tras lo cual los niveles tienden a disminuir conforme la célula avanza en su ciclo celular o cuando las señales de crecimiento se atenúan.⁽⁴⁾

Es relevante señalar que en las células que han alcanzado un estado de diferenciación, la expresión de c-MYC es característicamente baja, como lo documenta Lima et al., (2016)⁽¹⁸⁾. Este patrón de regulación se evidencia particularmente en células especializadas, como las tiroideas caninas. En estas células, existen estudios que han identificado que tanto la hormona estimulante

de la tiroides (TSH) como el AMP cíclico (cAMP) desencadenan un aumento transitorio en la expresión de c-MYC. Dicho incremento es seguido por una disminución, lo que indica un proceso de regulación complejo que está vinculado directamente a fenómenos de proliferación y diferenciación.⁽¹⁹⁾

Alteraciones del Gen c-MYC en el TVT

El TVT representa una neoplasia única en el ámbito veterinario, caracterizada por su inusual capacidad de transmisión natural entre perros. Esta transmisión ocurre mediante el trasplante de células tumorales viables, generalmente facilitada durante el coito. Este fenómeno distingue al TVT de otras neoplasias, pues su propagación implica un proceso biológico singular donde las células cancerosas mantienen su viabilidad y establecen tumores en nuevos huéspedes.^(7,20)

Desde una perspectiva genética, el TVT presenta una alteración específica en el oncogén c-MYC, lo cual es una característica molecular distintiva. El c-MYC es un regulador fundamental del ciclo celular, involucrado en la proliferación, diferenciación y apoptosis de las células. Alteraciones en este oncogén pueden incidir en diversos procesos celulares críticos, favoreciendo la progresión de la neoplasia. Estudios previos han documentado la relevancia de esta alteración en la biología del TVT, destacando su papel en la regulación aberrante de los ciclos celulares afectados.^(7, 18)

Efecto de la inserción de elementos LINE-1 en el oncogén c-MYC como una alteración genética específica del TVT.

El TVT presenta una alteración genética notablemente constante, caracterizada por la inserción de un elemento LINE-1 (Long Interspersed Nuclear Element) en el oncogén c-MYC. Esta inserción ocurre aguas arriba del primer exón del gen c-MYC, inicialmente identificada y caracterizada por Katzir et al., (1985)⁽⁶⁾ mediante la técnica de Southern blotting. El análisis reveló la presencia de un fragmento de c-MYC reorganizado de aproximadamente 16.8 kilobases (kbp) en el ADN tumoral, junto a los fragmentos normales de 15 kbp y 7.5 kbp. La secuencia clonada del c-MYC reorganizado mostró que el cambio se debía a la inserción de un ADN de 1.8 kbp, clasificado como retroposón por su origen de ARNm, flanqueado por repeticiones directas de 10 pares de bases con abundante contenido en adenina.

A través de diversos estudios, se ha confirmado consistentemente la presencia de esta inserción de LINE-1 en todas las muestras de TVT analizadas, sin importar su origen geográfico o

presentación clínica. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se ha establecido como una herramienta molecular de alta especificidad y sensibilidad para el diagnóstico del TVT, incluso en casos atípicos o indiferenciados. La inserción no se detecta en células normales de perro ni en otros tipos de tumores caninos, lo que refuerza su especificidad para el TVT. ^(5,18) Además, esta inserción impacta significativamente en la expresión y función de la proteína c-MYC en el TVT, sin alterar directamente la secuencia codificante de la proteína, pero sí afectando los mecanismos transcripcionales de control en la región promotora. ^(6,7,18)

La sobreexpresión de la proteína c-MYC en el TVT ha sido corroborada mediante estudios de inmunohistoquímica, evidenciando que esta alteración podría conducir a la síntesis de una proteína c-MYC funcional reducida o ausente, acumulándose en el tejido neoplásico. Esta proteína, implicada en la regulación del ciclo celular, puede promover la proliferación celular e inhibir la transcripción de proteínas inhibidoras de quinasas como p21 y p27, y también desencadenar mecanismos apoptóticos a través de la activación indirecta de p53. En el TVT, la sobreexpresión de c-MYC junto a p53 y las proteínas relacionadas p21 y p27 sugiere una funcionalidad reducida o pérdida en el microambiente tumoral, contribuyendo a la supresión de la apoptosis y la progresión de la neoplasia. ⁽²¹⁾

El análisis inmunohistoquímico ha evidenciado la reactividad de la proteína c-MYC en diferentes patrones morfológicos del TVT, clasificados como linfocitoide, plasmacitoide y mixto, dependiendo de las características celulares. ⁽²²⁾ La sobreexpresión de c-MYC se observó de manera uniforme en los tres tipos morfológicos, sin diferencias significativas en la inmunorreactividad entre ellos, sugiriendo que la alteración en la expresión de c-MYC impulsada por la inserción de LINE-1 es una característica común en todas las variantes del TVT, fundamental para el mantenimiento del fenotipo neoplásico. ^(1,23,24)

Expresión de c-MYC en Otros Tipos de Cáncer Canino

El oncogén c-MYC es crucial en diversos procesos celulares, incluyendo la proliferación, el crecimiento, la diferenciación y la apoptosis en caninos. Su desregulación, que generalmente se presenta como una sobreexpresión, ha sido identificada como un factor clave en el desarrollo y progresión de varias neoplasias en perros. La literatura sugiere que la sobreexpresión de c-MYC está relacionada con la agresividad de ciertos tipos de cáncer, lo que enfatiza su relevancia como potencial marcador y objetivo terapéutico. Beebe et al., (2023) ⁽²⁵⁾ destacan su papel en el linfoma canino, donde la alteración en la expresión de c-MYC contribuye al crecimiento tumoral descontrolado.

En el estudio de Borge et al., 2015⁽⁹⁾ se observa la expresión aberrante de c-MYC en tumores mamarios caninos, subrayando su implicación en la carcinogénesis mamaria. Estos resultados son respaldados por Kobayashi et al., (2012, 2013)^(26,27); Fonseca-Alves et al., (2018)⁽²⁸⁾; de Nardi et al., (2022)⁽²⁹⁾ quienes analizan su impacto en el carcinoma de próstata canino, revelando cómo la activación anómala de c-MYC puede intensificar la severidad y la tasa de progresión de la enfermedad. De manera similar, Gola et al., (2022)⁽¹⁰⁾ aportan evidencia sobre su expresión en sarcomas de tejido blando, vinculando el oncogén con características histológicas y agresivas de las neoplasias.

Manzoor et al., (2017)⁽⁴⁾ proporcionan una perspectiva sobre la regulación genética y epigenética de c-MYC en el contexto de la oncología veterinaria. La comprensión de estos mecanismos es esencial para el desarrollo de estrategias terapéuticas efectivas. Considerando la influencia de c-MYC en múltiples tipos de cáncer canino, la investigación actual apunta hacia la necesidad de una evaluación más exhaustiva de su función y las posibles intervenciones dirigidas específicamente a su vía de señalización. Así, la creciente literatura confirma el papel crítico del oncogén c-MYC, subrayando su potencial no solo como un marcador diagnóstico, sino también como un blanco para futuros enfoques terapéuticos.

Carcinoma Mamario

En el ámbito del carcinoma mamario canino, diversos estudios han identificado alteraciones notables en el gen MYC y su proteína asociada. Un estudio focalizado en analizar aberraciones numéricas en copias (CNAs) de tumores mamarios caninos reveló una amplificación frecuente de la región cromosómica donde se localiza el gen MYC. Esta amplificación se destacó como una de las alteraciones significativas, sugiriendo que, al igual que en el cáncer de mama humano, podría ocurrir en etapas avanzadas de la tumorigénesis y asociarse a formas más agresivas de la enfermedad.⁽⁹⁾

Además de la amplificación del gen, se ha documentado una sobreexpresión de la proteína c-MYC en adenocarcinomas mamarios caninos. Un estudio basado en RT-qPCR reveló que el 62.5% de estos adenocarcinomas presentaban un aumento en la expresión del gen c-MYC, con algunas muestras mostrando niveles elevados de hasta 21.9 veces en comparación con el tejido normal. Curiosamente, todos los casos con sobreexpresión significativa de c-MYC correspondían a perros de la raza Pastor Alemán, destacándose un posible sesgo genético o racial en la predisposición.⁽⁹⁾ Adicionalmente, otro trabajo identificó un incremento en la expresión de la proteína c-MYC en tumores mamarios caninos, tanto benignos como malignos, utilizando técnicas de

inmunolocalización. Estos resultados sugieren un papel crucial de la desregulación de c-MYC en el desarrollo y progresión del carcinoma mamario en perros. La correspondencia observada con los patrones de amplificación y sobre expresión en el cáncer de mama humano enfatiza el uso del perro como modelo pertinente para investigar esta enfermedad. ^(23,4)

Osteosarcoma

El osteosarcoma, un tumor óseo primario agresivo, afecta tanto a humanos como a perros, y su estudio en el campo de la oncología comparada ha resaltado la importancia del osteosarcoma canino como modelo para comprender mejor la enfermedad humana. En este marco de investigación, la expresión del oncogén c-MYC ha captado la atención de los científicos debido a su papel potencial en el comportamiento del osteosarcoma. Según investigaciones, c-MYC se ha identificado como un biomarcador relevante para el pronóstico del osteosarcoma canino y un posible objetivo terapéutico. ^(30,31) Investigaciones recientes han documentado una notable amplificación de c-MYC en muestras de osteosarcoma canino.

La sobreexpresión de c-MYC no solo favorece la invasión tumoral, sino que también activa la vía de señalización MEK-ERK, crucial para la proliferación y supervivencia celular. Esto destaca el papel oncogénico de c-MYC en el osteosarcoma canino, sugiriendo que su actividad podría ser un factor esencial en el desarrollo del tumor. ^(4,32,33) Este mecanismo de acción posiciona a c-MYC como un posible blanco para intervenciones terapéuticas, y pone de manifiesto la necesidad de desarrollar estrategias que inhiban la actividad de c-MYC en el osteosarcoma canino.

La comprensión profunda del papel de c-MYC en el osteosarcoma no solamente conlleva beneficios para los perros afectados, sino también puede aportar información valiosa para el tratamiento de esta enfermedad en humanos. El enfoque en la inhibición de c-MYC constituye un área prometedora para futuras investigaciones, buscando encontrar maneras efectivas de intervenir en su actividad y, potencialmente, mejorar las estrategias de tratamiento tanto en el ámbito veterinario como en la medicina humana. ^(30,10,25)

Carcinoma Prostático

El carcinoma prostático es una neoplasia específicamente masculina, y el perro ha sido considerado un modelo potencialmente valioso para el estudio de la enfermedad prostática humana. En este marco, se investigó la expresión de c-MYC, un oncogén ampliamente estudiado

en diversos tipos de cáncer. Un estudio reciente evaluó la expresión de NKX3.1 y c-MYC en distintas lesiones prostáticas caninas. Se descubrió que la proteína c-MYC estaba sobreexpresada en muestras de carcinoma prostático en comparación con tejidos normales y con hiperplasia inflamatoria proliferativa (PIA). La sobreexpresión de c-MYC en el carcinoma prostático canino refleja lo observado en el cáncer de próstata humano, donde niveles elevados de esta proteína se vinculan al desarrollo y progresión de la enfermedad. (34, 4,11)

Además, el estudio examinó la posible regulación de c-MYC por el gen NKX3.1, un gen homeobox cuya pérdida se ha asociado con el cáncer de próstata humano. En muestras normales y de PIA caninas, se halló una correlación positiva entre NKX3.1 y c-MYC. No obstante, en muestras de carcinoma prostático, se observó una correlación negativa a nivel de transcritos: los niveles de NKX3.1 estaban disminuidos, mientras que los de MYC aumentados. Pese a esta correlación negativa en el ámbito de los transcritos cancerosos, los datos de expresión proteica indicaron que, incluso en condiciones cancerosas, las muestras con mayor expresión de c-MYC también exhibían niveles elevados de la proteína NKX3.1. Estos descubrimientos subrayan la complejidad en la regulación de c-MYC dentro del contexto del carcinoma prostático canino, e invitan a considerar el papel regulador potencial de la proteína NKX3.1 sobre c-MYC. Así, se vislumbran posibles vías moleculares compartidas entre la enfermedad prostática en caninos y humanos, abriendo puertas para futuras investigaciones comparativas que podrían esclarecer los mecanismos patogénicos del cáncer de próstata. (34,4,11)

Tumores de Párpado

Los tumores que afectan los párpados en perros presentan variabilidad en su origen histológico, destacando entre ellos las neoplasias epiteliales. Lopes et al., (2010) ⁽¹²⁾ analizaron la presencia y expresión de genes relacionados con la supresión y promoción de tumores, específicamente p53 y el oncogén c-MYC, en tumores caninos de párpado utilizando técnicas como PCR-ELISA y RT-PCR ELISA. Los resultados evidenciaron la expresión del gen c-MYC en una variedad de tumores de párpado, incluidos carcinomas de células escamosas, melanomas y epiteliomas sebáceos. (35,18,36)

Particularmente, los epiteliomas sebáceos y carcinomas de células escamosas de párpado mostraron una alta incidencia y expresión del oncogén c-MYC. Otro estudio corroboró estos hallazgos, reportando una elevada incidencia (77.7%) y nivel de expresión (80% a nivel de ARNm) del gen c-MYC en tumores de párpado caninos. Estos descubrimientos indican una posible relación entre la desregulación de c-MYC y el desarrollo de neoplasias epiteliales en los párpados

de perros, sugiriendo la necesidad de investigar con mayor profundidad el papel específico de este oncogén en la patogénesis de dichas neoplasias.⁽³⁷⁾

Tumores de Células Plasmáticas

Los tumores de células plasmáticas en perros, conocidos como plasmocitomas, pueden manifestarse de manera extramedular, es decir, fuera de la médula ósea, o como mieloma múltiple, que afecta tanto la médula ósea como otros órganos. Un estudio llevado a cabo por Frazier et al., (1993)⁽¹⁴⁾ se centró en el análisis del contenido de la oncoproteína c-MYC en estos tumores utilizando citometría de flujo. La investigación buscaba desarrollar un método para evaluar el potencial maligno de los tumores de células plasmáticas caninas.

Los resultados obtenidos revelaron una diferencia significativa en los niveles de la oncoproteína p62c-myc entre tumores benignos y malignos de células plasmáticas, siendo estos niveles generalmente más elevados en los tumores malignos. Sin embargo, se observó que una proporción de ambos tipos de neoplasias exhibía valores de p62c-myc no medibles que se encontraban por debajo de las concentraciones de fluorescencia de fondo. Esto sugiere que, aunque el contenido de la oncoproteína p62c-myc puede ser indicativo de malignidad, no todos los tumores presentan niveles detectables mediante la metodología utilizada.⁽¹⁴⁾

Frazier et al., (1993)⁽¹⁴⁾ propusieron que el análisis simultáneo de la ploidía del ADN junto con la evaluación del contenido relativo de p62c-myc podría ser un enfoque útil para determinar el potencial maligno en tumores de células plasmáticas caninos. Además, la detección de niveles elevados de c-MYC en plasmocitomas malignos refuerza la hipótesis de que la desregulación de este oncogén juega un papel importante en la agresividad de estas neoplasias, contribuyendo a la evolución hacia un estado maligno.

Sarcoma de Tejido Blando

Los sarcomas de tejido blando (STS) representan un grupo heterogéneo de tumores que tienen su origen en los tejidos conectivos. Un estudio dedicado a investigar la expresión del gen c-MYC en diversos tipos de tumores caninos reveló una regulación al alza de este gen en el 100% de las muestras de STS analizadas mediante RT-qPCR. Dicho aumento en la expresión fue particularmente notable en algunas muestras, alcanzando valores de cambio de pliegue de hasta

30.0 veces en comparación con el tejido normal, según los resultados reportados por Das & Kumar Das, (2000) ⁽³⁸⁾

En un estudio adicional enfocado en la caracterización proteómica de los fibrosarcomas caninos, se identificó la señalización MYC como una característica distintiva de estos tumores, además de observar cambios relacionados con la hiperactividad de EIF2 y alteraciones inmunitarias. La consistente regulación al alza del oncogén c-MYC en sarcomas de tejido blando caninos sugiere su papel fundamental en la patogénesis y progresión de estas neoplasias. Asimismo, la homología molecular significativa hallada entre los fibrosarcomas caninos y los sarcomas de tejido blando humanos resalta la importancia de los sarcomas caninos como un modelo valioso para el estudio de la enfermedad humana y para la identificación de posibles blancos terapéuticos relacionados con c-MYC. ^(39, 40)

La desregulación de la expresión de c-MYC, ya sea por amplificación génica o regulación al alza de la proteína, constituye un evento común en diversas formas de cáncer canino, incluyendo carcinoma mamario, osteosarcoma, carcinoma prostático, tumores de párpado, tumores de células plasmáticas y sarcoma de tejido blando. Estos hallazgos subrayan la importancia de c-MYC en la oncogénesis canina y destacan su potencial como blanco para futuras terapias dirigidas en perros con cáncer. Además, la similitud observada en la desregulación de c-MYC entre los cánceres caninos y sus equivalentes humanos refuerza el valor de la oncología comparada en el avance de la comprensión y tratamiento de estas enfermedades en ambas especies. ⁽⁴¹⁾

c-MYC como Posible Blanco Terapéutico en Oncología Canina

El oncogén c-MYC es reconocido como un regulador crítico de múltiples procesos celulares esenciales, tales como la proliferación, el crecimiento, el metabolismo y la apoptosis. ⁽¹⁾ Su desregulación y sobreexpresión son manifestaciones recurrentes en diversos tipos de cánceres caninos. Ejemplos de ello son el carcinoma mamario, osteosarcoma, carcinoma prostático, tumores de párpado, tumores de células plasmáticas y sarcoma de tejido blando. ^(14,28,8,4,10) La amplia implicación de c-MYC en la oncogénesis canina lo convierte en un objetivo terapéutico prometedor, con el potencial de impactar significativamente el curso de diversas neoplasias en perros. Aunque la inhibición directa de la proteína c-MYC presenta desafíos debido a su naturaleza "no druggable", están en curso estrategias indirectas para modular su actividad. ⁽¹⁾

Una de las aproximaciones se enfoca en inhibir vías de señalización upstream que regulan la expresión o estabilidad de c-MYC. En el carcinoma de vejiga canino, Elbadawy et al., (2021)⁽⁴²⁾

demonstraron que el inhibidor de MEK, trametinib, reduce la expresión de c-MYC en organoides de cáncer de vejiga.^(42,43) Dado que la vía MEK/ERK también se asocia con la invasión celular en osteosarcoma mediada por c-MYC⁽³²⁾, su inhibición podría ser relevante en el tratamiento de osteosarcoma canino marcado por sobreexpresión de c-MYC.^(30,10) Similarmente, en el carcinoma prostático canino, donde se observa sobreexpresión de c-MYC⁽²⁸⁾ la modulación de factores upstream como NKX3.1, que puede regular c-MYC, podría representar una vía terapéutica efectiva.⁽²⁸⁾

Otra estrategia terapéutica persigue las proteínas que interactúan con c-MYC o los complejos transcripcionales que forma. Se ha documentado que c-MYC forma un complejo de unión al ADN con la oncoproteína c-MAX.⁽⁴⁴⁾ Interrumpir esta interacción o inhibir cofactores esenciales para la función transcripcional de c-MYC podría ser efectivo para mitigar sus efectos oncogénicos. Además, se investigan inhibidores de proteínas bromodominio como CBP/p300, vinculadas con la estimulación de la actividad de c-MYC.^(45,46) Aunque un estudio preclínico mostró efectos notables en la trombopoyesis en perros,⁽⁴⁶⁾ mejorar la selectividad de estos inhibidores podría llevar a terapias más tolerables en el futuro. La inhibición de CDK9, una quinasa asociada con la transcripción de c-MYC, ha demostrado reducir sus niveles en modelos de cáncer⁽⁴⁷⁾, sugiriendo así otra vía prometedora para su modulación en cánceres caninos.

En el campo de la oncología comparada, investigar en modelos caninos que replican características moleculares de cánceres humanos, incluyendo la sobreexpresión de c-MYC, es fundamental para desarrollar y evaluar nuevas terapias.⁽³⁰⁾ Los organoides derivados de tumores caninos, como los de cáncer de vejiga⁽⁴²⁾ y pulmón⁽³³⁾, son herramientas valiosas para evaluar la eficacia de inhibidores de c-MYC o sus vías relacionadas in vitro y comprender mejor los mecanismos subyacentes. La identificación de estrategias seguras y efectivas para modular la actividad de c-MYC o sus vías dependientes podría representar un avance significativo en el tratamiento de diversos cánceres agresivos en perros, mejorando su pronóstico y calidad de vida.

(30)

Oncología Comparada: Relevancia del Estudio de c-MYC en Perros para la Comprensión de su Papel en el Cáncer Humano

La oncología comparada destaca la importancia del estudio de los cánceres naturalmente ocurridos en diferentes especies animales, particularmente en perros, como un método para profundizar en la comprensión de la biología del cáncer en humanos^(48,30) Lo perros comparten con los humanos una susceptibilidad hacia diversas formas de cáncer y desarrollan tumores de

manera espontánea en ambientes similares, además de mostrar una complejidad genética comparable.^(30,4) En el caso del oncogén c-MYC, cuyo papel en la proliferación y el metabolismo celular ya ha sido discutido⁽¹⁾, su estudio en modelos caninos proporciona perspectivas únicas y valiosas para la oncología humana. Diferentes tipos de cáncer en perros presentan alteraciones en la expresión o regulación de c-MYC, similares a las observadas en humano.^(9, 28,10,4) Un análisis reciente abordó de manera específica la referencia al estudio correspondiente, identificando adecuadamente a los autores y el año del trabajo citado: "Lopes et al. (2010)⁽¹²⁾ investigaron la presencia y expresión de genes asociados con la supresión y promoción de tumores".

Por ejemplo, en el osteosarcoma, un tumor óseo que afecta a ambas especies se ha identificado la amplificación del gen MYC, sugiriendo un papel relevante en la patogénesis de la enfermedad⁽³⁰⁾ En el carcinoma mamario canino, la amplificación del gen MYC está relacionada con formas más agresivas de la enfermedad, reflejando patrones vistos en el cáncer de mama humano.⁽⁹⁾ Asimismo, el carcinoma prostático en perros exhibe una sobreexpresión de c-MYC, explorándose regulaciones por factores como NKX3.1, mecanismos relevantes también en cáncer de próstata humano⁽²⁸⁾. En tumores específicos como el TVT, se ha identificado una inserción del elemento LINE-1 en c-MYC, lo que refuerza su papel en la oncogénesis canina.^(18,8)

Los perros, al desarrollar cánceres espontáneamente, ofrecen un modelo más fisiológicamente relevante en comparación con modelos murinos, ya que capturan mejor la complejidad del microambiente tumoral y la evolución de la enfermedad.⁽⁵⁰⁾ Investigaciones sobre c-MYC en diversos cánceres caninos podrían revelar mecanismos oncogénicos compartidos y ayudar en la validación de posibles terapias dirigidas para el cáncer humano.⁽³⁰⁾ Ensayos clínicos en perros con cánceres naturales pueden servir como un puente traslacional esencial para evaluar la seguridad y eficacia de terapias focalizadas en c-MYC antes de su aplicación en pacientes humanos.⁽³⁰⁾

El estudio de c-MYC en la oncología comparada canina es fundamental para comprender su papel en el cáncer humano. Las similitudes entre los cánceres en perros y humanos, junto con el carácter espontáneo del desarrollo tumoral en estos animales, los convierten en modelos valiosos para la investigación traslacional. Identificar mecanismos de desregulación de c-MYC y evaluar estrategias terapéuticas dirigidas a esta proteína en perros puede ofrecer información crucial para avanzar en el tratamiento del cáncer en ambas especies.⁽³⁰⁾

Conclusiones

La revisión realizada sobre el gen c-MYC en caninos destaca su papel crucial como regulador en la patogénesis de tumores y su potencial como objetivo terapéutico en oncología veterinaria. El c-MYC es un componente esencial en la homeostasis celular, implicado en procesos fundamentales como la proliferación, diferenciación, metabolismo y apoptosis. Su desregulación, a menudo por amplificaciones génicas o reordenamientos cromosómicos, ha sido vinculada con diversas neoplasias caninas, incluyendo Tumor Venéreo Transmisible TVT, tumores mamarios, osteosarcomas, y carcinomas prostáticos y oculares. En TVT, se destaca la inserción de elementos LINE-1 en c-MYC como un marcador diagnóstico de interés.

A pesar de los desafíos técnicos que presenta la inhibición directa de c-MYC, las estrategias actuales se centran en modular su actividad, ya sea inhibiendo sus vías de señalización ascendentes o alterando sus interacciones proteicas. Estos enfoques podrían mejorar significativamente el tratamiento de neoplasias en caninos. Además, en el contexto de la oncología comparada, el análisis del c-MYC en modelos caninos ofrece una plataforma valiosa para investigar mecanismos oncogénicos compartidos y evaluar intervenciones terapéuticas antes de su aplicación en medicina humana. Así, el estudio de c-MYC continúa siendo fundamental tanto en ciencias veterinarias como en médicas, representando un camino prometedor para el diagnóstico y tratamiento del cáncer en ambas especies.

Por último, este trabajo pone de manifiesto la relevancia de los modelos animales, específicamente los caninos, en la investigación de los cánceres humanos. Las similitudes patológicas y la manifestación espontánea de tumores en los perros proporcionan un marco útil para el estudio del cáncer, facilitando una mejor comprensión de la enfermedad y el desarrollo de terapias efectivas que puedan ser aplicadas en medicina humana.

Bibliografía

1. Dang CV, et al. Function of the c-Myc oncogenic transcription factor. *Experimental Cell Research*, 1999; 253(1), 63–77. Disponible en: <https://doi.org/10.1006/excr.1999.4686>
2. Miyamoto MM, Porter CA, Goodman M. c-myc gene sequences and the phylogeny of bats and other eutherian mammals. *Systematic Biology*, 2000; 49(3). Disponible en: <https://doi.org/10.1080/10635159950127367>
3. Mortlock SA, et al. Genomic Analysis of Lymphoma Risk in Bullmastiff Dogs. *Veterinary Sciences*, 2023;10(12). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/vetsci10120703>
4. Manzoor S et al. C-Myc has altered expression in canine and feline tumors. *Pakistan Journal of Zoology*, 2017; 49(6) Disponible en: <https://doi.org/10.17582/journal.pjz/2017.49.6.2147.2152>
5. Harmelin A et al. Use of a murine xenograft model for canine transmissible venereal tumor. *American Journal of Veterinary Research*, 2001; 62(6). Disponible en: <https://doi.org/10.2460/ajvr.2001.62.907>
6. Katzir N et al. “Retroposon” insertion into the cellular oncogene c-myc in canine transmissible venereal tumor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1985; 82(4), 1054–1058. Disponible en: <https://doi.org/10.1073/pnas.82.4.1054>
7. Liao K-W et al. Identification of canine transmissible venereal tumor cells using in situ polymerase chain reaction and the stable sequence of the long interspersed nuclear element. In *J Vet Diagn Invest*, 2003a (Vol. 15).
8. Ojeda J, Alfaro A, Moroni M, Camacho V, Martínez J & Noro M. Tumor venéreo transmisible diseminado sobre piel, párpados y pene en un perro. Reporte de caso. *Archivos de Medicina Veterinaria*, 2016; 48(1). Disponible en: <https://doi.org/10.4067/S0301-732X2016000100015>
9. Borge KS. Canine mammary tumours are affected by frequent copy number aberrations, Including amplification of myc and loss of pten. *PLoS ONE*, 2015;10(5). Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126371>
10. Gola C. The mitotic regulator polo-like kinase 1 as a potential therapeutic target for c-Myc-overexpressing canine osteosarcomas. *Veterinary and Comparative Oncology*, 2022; 20(4). Disponible en: <https://doi.org/10.1111/vco.12854>
11. Fonseca-Alves CE, Kobayashi PE, Laufer-Amorim R. Evaluation of NKX3.1 and C-MYC expression in canine prostatic cancer. *Research in Veterinary Science*, 2018; 118. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2018.04.001>

12. Lopes RA, Cardoso TC, Luvizotto MCR, de Andrade AL. Occurrence and expression of p53 suppressor gene and c-Myc oncogene in dog eyelid tumors. *Veterinary Ophthalmology*, 2010; 13(2), 69–75. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1463-5224.2009.00753.x>
13. Ahmad W et al. Assessment of tumor-induced pain and C-reactive protein levels in dogs with canine transmissible venereal tumors. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 2018; 42(5), 429–434. Disponible en: <https://doi.org/10.3906/vet-1805-54>
14. Frazier KS, Hines ME, Hurvitz AI, Robinson PG, Herron AJ. Analysis of DNA Aneuploidy and c-myc Oncoprotein Content of Canine Plasma Cell Tumors Using Flow Cytometry. *Veterinary Pathology*, 1993; 30(6), 505–511. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/030098589303000603>
15. Katavolos P et al. Preclinical Safety Assessment of a Highly Selective and Potent Dual Small-Molecule Inhibitor of CBP/P300 in Rats and Dogs. *Toxicologic Pathology*, 2020; 48(3). Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0192623319898469>
16. Sibuh BZ, Khanna S, Taneja P, Sarkar P, Taneja NK. Molecular docking, synthesis and anticancer activity of thiosemicarbazone derivatives against MCF-7 human breast cancer cell line. *Life Sciences*, 2021; 273. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119305>
17. Beffagna G et al. Circulating cell-free DNA in dogs with mammary tumors: Short and long fragments and integrity index. *PLoS ONE*, 2017; 12(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169454>
18. Lima CR et al. Insertion of the LINE-1 element in the C-MYC gene and immunoreactivity of C-MYC, p53, p21 and p27 proteins in different morphological patterns of the canine TVT. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinaria e Zootecnia*, 2016; 68(3). Disponible en: <https://doi.org/10.1590/1678-4162-8750>
19. Reuse S, Maenhaut C, Dumont JE. Regulation of protooncogenes c-fos and c-myc expressions by protein tyrosine kinase, protein kinase C, and cyclic AMP mitogenic pathways in dog primary thyrocytes: A positive and negative control by cyclic AMP on c-myc expression. *Experimental Cell Research*, 1990; 189(1). Disponible en: [https://doi.org/10.1016/0014-4827\(90\)90253-7](https://doi.org/10.1016/0014-4827(90)90253-7)
20. Liao K.-W et al. Identification of canine transmissible venereal tumor cells using in situ polymerase chain reaction and the stable sequence of the long interspersed nuclear element. In *J Vet Diagn Invest* (2003b) (Vol. 15).
21. Marei HE et al. p53 signaling in cancer progression and therapy. In *Cancer Cell International* (Vol. 21, Issue 1). BioMed Central Ltd. 2021; Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12935-021-02396-8>

22. Mrdenovic S et al, Targeting Burkitt lymphoma with a tumor cell-specific heptamethine carbocyanine-cisplatin conjugate. *Cancer*, 2019; 125(13). Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cncr.32033>
23. Inoue M, & Shiramizu K. Immunohistochemical detection of p53 and c-myc proteins in canine mammary tumours. *Journal of Comparative Pathology*, 1999; 120(2). Disponible en: <https://doi.org/10.1053/jcpa.1998.0268>
24. Ni T et al. PTBP1 drives c-Myc-dependent gastric cancer progression and stemness. *British Journal of Cancer*, 2023; 128(6), 1005–1018. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41416-022-02118-5>
25. Beebe E et al. Proteomic profiling of canine fibrosarcoma and adjacent peritumoral tissue. *Neoplasia (United States)*, 2023; 35. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.neo.2022.100858>
26. Kobayashi M et al. Canine intestinal mast cell tumor with c-kit exon 8 mutation responsive to imatinib therapy. *Veterinary Journal*, 2012; 193(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2011.10.027>
27. Kobayashi M et al. Imatinib-associated tumour response in a dog with a non-resectable gastrointestinal stromal tumour harbouring a c-kit exon 11 deletion mutation. *Veterinary Journal*, 2013; 198(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.05.035>
28. Fonseca-Alves CE et al. Alterations of C-MYC, NKX3.1, and E-cadherin expression in canine prostate carcinogenesis. *Microscopy Research and Technique*, 2013; 76(12). Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jemt.22292>
29. de Nardi AB et al. Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine Cutaneous and Subcutaneous Mast Cell Tumors. *Cells*, 2022; 11(4), 618. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cells11040618>
30. Varshney J, Scott MC, Largaespada DA, Subramanian S. Understanding the osteosarcoma pathobiology: A comparative oncology approach. In *Veterinary Sciences* 2016; (Vol. 3, Issue 1).
31. Lopez CM, Yu PY, Zhang X, Yilmaz AS, London CA, Fenger JM. MiR-34a regulates the invasive capacity of canine osteosarcoma cell lines. *PLoS ONE*, 2018; 13(1).
32. Han L, Fu Q, Deng C, Luo L, Xiang T, Zhao H. Immunomodulatory potential of flavonoids for the treatment of autoimmune diseases and tumour. *Scandinavian Journal of Immunology*, 2022; 95(1). <https://doi.org/10.1111/sji.13106>
33. Shiota (Sato) Y et al. Derivation of a new model of lung adenocarcinoma using canine lung cancer organoids for translational research in pulmonary medicine. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 2023; 165.

34. Fonseca-Alves CE et al. Alterations of C-MYC, NKX3.1, and E-cadherin expression in canine prostate carcinogenesis. *Microscopy Research and Technique*, 2013; 76(12). <https://doi.org/10.1002/jemt.22292>
35. Fletcher S, Prochownik EV. Small-molecule inhibitors of the Myc oncoprotein. In *Biochimica et Biophysica Acta - Gene Regulatory Mechanisms* 2015; (Vol. 1849, Issue 5, pp. 525–543). Elsevier B.V.
36. Lourenco C. et al. MYC protein interactors in gene transcription and cancer. *Nature Reviews Cancer*, 2021; 21(9), 579–591.
37. Parker T et al. Rhinoscopic Appearance and Clinical Features of a Nasal Transmissible Venereal Tumor in a Dog. *Topics in Companion Animal Medicine*, 2021; 42. <https://doi.org/10.1016/j.tcam.2020.100476>
38. Das U, Kumar Das A. Review of canine transmissible venereal sarcoma. In *Veterinary Research Communications*, 2000; Vol. 263(145).
39. Jung I et al. Relationship of endothelial area with VEGF-A, COX-2, maspin, c-KIT, and DOG-1 immunoreactivity in liposarcomas versus non-lipomatous soft tissue tumors. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2015; 8(2).
40. Ye Y, Sun WW, Xu RX, Selmic LE, Sun M. Intraoperative assessment of canine soft tissue sarcoma by deep learning enhanced optical coherence tomography. *Veterinary and Comparative Oncology*, 2021; 19(4), 624–631. <https://doi.org/10.1111/vco.12747>
41. Lumsden AL, Young RL, Pezos N, Keating DJ. Huntingtin-associated protein 1: Eutherian adaptation from a TRAK-like protein, conserved gene promoter elements, and localization in the human intestine. *BMC Evolutionary Biology*, 2016; 16(1).
42. Elbadawy M et al. Anti-tumor effect of trametinib in bladder cancer organoid and the underlying mechanism. *Cancer Biology and Therapy*, 2021; 22(5–6).
43. Abugomaa A et al. Anti-cancer activity of Chaga mushroom (*Inonotus obliquus*) 2023; 14.
44. Usher SG, Radford AD, Villiers EJ, Blackwood L. RAS, FLT3, and C-KIT mutations in immunophenotyped canine leukemias. *Experimental Hematology*, 2009; 37(1).
45. Usmanova N, Tomilin N, Zhivotovsky B, Kropotov A. Transcription factor GABP/NRF-2 controlling biogenesis of mitochondria regulates basal expression of peroxiredoxin v but the mitochondrial function of peroxiredoxin v is dispensable in the dog. *Biochimie*, 2011; 93(2). <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2010.10.002>
46. Katavolos P et al. Preclinical Safety Assessment of a Highly Selective and Potent Dual Small-Molecule Inhibitor of CBP/P300 in Rats and Dogs. *Toxicologic Pathology*, 2020; 48(3).

47. Medley K, Li Z, Lin C, Bearss DJ, Vankayalapati H. Development of BLX-3030, a potent and selective inhibitor of CDK9 for the treatment of NMYC-driven NEPCS. *Journal of Clinical Oncology*, 2023; 41(16_suppl). https://doi.org/10.1200/jco.2023.41.16_suppl.e17067
48. Schiffman JD, Breen M. Comparative oncology: what dogs and other species can teach us about humans with cancer. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 2015; 370(1673), 20140231.
49. Avery AC. The Genetic and Molecular Basis for Canine Models of Human Leukemia and Lymphoma. In *Frontiers in Oncology* 2020; 10.
50. Cowing BE, Saker KE. Polyunsaturated fatty acids and epidermal growth factor receptor/mitogen-activated protein kinase signaling in mammary cancer. In *Journal of Nutrition*, 2001; 131 (4).

Conflicto de Intereses:

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses que pudiera influir en la realización, los resultados o la interpretación del presente trabajo

CrediT:

Todos los autores contribuyeron a la concepción y el diseño del estudio. La recopilación y curaduría inicial de los datos fueron realizadas por Fátima Matamoros González, Alexis Cruz Espinosa y Arturo Órnelas Luna, mientras que Ruby Sandy Moreno-Mejía lideró la conceptualización del marco teórico. Carlos Gerardo Castillo-Sosa y Hermilo Lucio-Castillo llevaron a cabo la validación de los resultados. Arnulfo Villanueva-Castillo supervisó todas las etapas del proyecto y gestionó la adquisición de fondos necesarios para su desarrollo. Todos los autores aprobaron la versión final del manuscrito.

Agradecimientos

Expreso mi más sincero agradecimiento al Dr. Fernando Utrera Quinta, director de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, por su respaldo y orientación durante la realización de este proyecto para cuerpos académicos. Asimismo, reconozco la invaluable contribución de la Vicerrectoría de Estudios de Posgrado (VIEP) de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, cuya asistencia fue fundamental para el desarrollo y culminación de este trabajo. Su compromiso y apoyo han sido pilares esenciales para alcanzar este logro académico.

Financiamiento

Este trabajo fue posible gracias al financiamiento proporcionado por la Vicerrectoría de Estudios de Posgrado (VIEP) dentro del proyecto VIEP reg. 00435-PV/2024, de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.