

ÁTADHATÓ („FERTŐZŐ”) DAGANATOK AZ ÁLLATVILÁGBAN ÉS AZ EMBERBEN

TRANSMISSIBLE (‘INFECTIOUS’) TUMORS IN THE ANIMAL KINGDOM AND IN HUMANS

Igaz Péter

MD, az MTA doktora, tanszékvezető egyetemi tanár, kutatócsoport vezető
Semmelweis Egyetem Általános Orvosi Kar Belgyógyászati és Onkológiai Klinika Endokrinológiai Tanszék, Budapest,
MTA–SE Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest
igaz.peter@med.semmelweis-univ.hu

ÖSSZEFOGLALÁS

A rosszindulatú daganatok főszabály szerint nem fertőznek, azaz más egyénbe nem kerülhetnek át. Kivételes esetekben ugyanakkor ez mégis előfordul, és e rövid tanulmány ezen eseteket mutatja be az állatvilágban és az emberben. Az állatvilágban e jelenség prototípusa a kutyák átadható nemi szervi daganata, ami becslések szerint több ezer éve van már jelen, és világszerte megtalálható. E klonális daganat viszonylag jóindulatú, spontán is visszafejlődhet, és csontvelői kiindulású. Az erszényesek közé tartozó erszényes, másként tasman ördögök arcdaganata kb. huszonöt éves múltra tekint vissza, sokkal rosszindulatúbb, a környéki idegrendszerből fejlődött ki, és gyakran az állat pusztulásával jár. Mindkét emlősdaganatra jellemző a daganattal szembeni kismértékű immunválasz, amiben fő szerepet játszik a saját-nem saját elkülönítésben alapvető fő hisztokompatibilitási rendszer fehérjéinek csökkent kifejeződése. A puhatestű kagylókban leírt fertőző „leukémia”, a hemociták kontrollálatlan szaporodása szintén az átadható daganatok közé tartozik, hiszen ugyanaz a molekuláris genetikai eltérés mutatható ki a különböző, egymástól távoli egyedekben. Bár extrém ritka, a rosszindulatú daganat átadása emberben is előfordul, elsősorban a terhesség, illetve szülés kapcsán, de horizontális transzfer is előfordulhat. E ritka daganatok kihívás elé állítják a klasszikus daganatparadigmát, és tanulmányozásuk új távlatokat nyithat a daganatok megismerésében és akár újabb kezelési lehetőségek fejlesztésében.

ABSTRACT

Malignant tumors are not infectious according to the cancer paradigm, i.e. they cannot be transferred to another individual. In exceptional cases, however, this might happen, and this brief review presents these cases in the animal kingdom and among humans. In animals, the prototype of this phenomenon is represented by the canine transmissible venereal tumor that is assumed to be present for several thousand years and found world-wide. This clonal tumor is relatively benign, might regress spontaneously and is of myeloid origin. The facial tumor of Tasmanian devils has a history of about 25 years, it is much more aggressive and often fatal. Both mam-

malian tumors are characterized by a reduced anti-tumor response that can be correlated to the reduced expression of major histocompatibility complex proteins that are indispensable for self-non-self discrimination. The infectious 'leukemia' described in soft shell clams characterized by the uncontrolled proliferation of hemocytes also belongs to the group of transmissible tumors as the same molecular genetic alteration can be demonstrated in distantly located clams. Although extremely rare, the interindividual transmission of a malignant tumor is also described in humans, mostly related to pregnancy and birth, but horizontal transmissions have also been described. These rare tumors challenge the classical tumor view, and their investigation might open novel perspectives in our understanding of tumor biology and even for new treatment options.

Kulcsszavak: átadható daganat, immunválasz, ember, állatvilág

Keywords: transmissible tumor, immune response, human, animal kingdom

A szív- és érrendszeri betegségek mellett a rosszindulatú daganatok képezik a felnőtt népesség vezető halálokait. A rosszindulatú daganatok egy többlépcsős, összetett folyamat nyomán alakulnak ki, amelynek során a sejtek a normális szabályozást kikerülve kontrollálatlanul szaporodni kezdenek, és a szervezet energiaforrásait felhasználva, a maguk javára fordítva mintegy parazitaként kezdenek növekedni. A daganat növekedése, kiterjedése, a nyirokrendszer és véráram útján történő áttétképződése révén – megfelelő hatékony kezelés hiányában – a gazdaszervezet pusztulásához vezethet. A daganatok kialakulásáról, a háttérben álló molekuláris változásokról, a genetikai és a mind nagyobb jelentőségűnek tartott epigenetikai (az örökítőanyag nukleotid sorrendjének megváltozása nélküli) eltérések jelentőségéről, jelátviteli utakról egyre többet tudtunk meg az utóbbi évtizedek kutatásai nyomán.

Több daganat kialakulásában is ismert, hogy fertőző ágenseknek, elsősorban vírusoknak szerepük lehet a daganatok kialakulásában. Ezek az ún. onkogén vírusok, amelyek daganatképző hatásainak megismerése felbecsülhetetlen új ismeretekkel szolgált a daganatok kialakulási folyamatának megértésében. A kialakult daganatok ugyanakkor főszabály szerint nem fertőzőek, más szervezetbe nem kerülhetnek át. Ebben elsődleges szerepe a nyilvánvaló mechanikai akadályokon kívül az immunrendszernek van, hiszen a más egyénből származó sejteket-szöveteket az immunrendszer idegenként ismeri fel, és elpusztítja azokat. Ezért szükséges a transzplantációk során is a fogadó szervezet immunműködését gátolni (immunszuppresszió). Léteznek olyan állatkísérletes modellek, ahol más fajból származó daganatos sejtvonalat ültetünk be kísérleti állatokba, de ehhez olyan állatokat kell használni, amelyekben az immunrendszer lényegében működésképtelen (ún. xenograft állatmodellek). Néhány éve írtak le egy olyan esetet, ahol egy súlyos állapotú szerzett immunhiányos betegségben (AIDS) szenvedő

férfiban egy fonálféregből származó daganat terjedt el, és képezett áttéteket, ami arra utal, hogy súlyos immunkárosodás esetén ilyen esemény még emberben is előfordulhat (Muehlenbachs et al., 2015).

Mint számos más területén is a biológiának, a daganatbiológia terén is több szokatlan jelenség ismert, és ezek egyike azon daganatok köre, amelyek a fenti „főszabálytól” eltérően egy adott faj különböző egyedei között átadhatók. Emelősökben ezen átadható daganatoknak két fő formája ismert, a kutyák átadható nemi szervi daganata, amelyre az angol rövidítése nyomán a továbbiakban CTVT-ként (CTVT, canine transmissible venereal tumor) hivatkozom, valamint a tasman ördögök arcdaganata (devil facial tumor disease, DFTD). Ezek mellett a puhatestű kagylókban is leírtak egy hasonló kórképet. Extrém ritkaságként ugyan, de daganat átadása emberek között is előfordul. Az ugyanazon faj különböző egyedei között átadott daganatok allograftnak tarthatók a transzplantációs terminológiát követve. A daganatok átadása ilyen módon akár fertőzésnek is tekinthető. A parazitáktól eltérően azonban e daganatoknál nincsenek különböző életciklusok. Evolúciós szempontból a daganatok zsákutcának tekinthetők, hiszen a szervezettel együtt elpusztulnak, ugyanakkor az átadható daganatok túlélnek a gazdaszervezetet (Aubier et al., 2020). Egy nagyon érdekes hipotézis szerint a korai többsejtű szervezetekben az ivaros (szexuális) szaporodás a feltételezett átadható daganatokkal szembeni védekezésésként, a hatékonyabb immunvédekezést lehetővé téve alakulhatott ki (Thomas et al., 2019; Aubier et al., 2020). A következőkben e nagyon érdekes tudományterület legfontosabb elemeit mutatom be.

A KUTYÁK ÁTADHATÓ NEMI SZERVI DAGANATA (CTVT)

A CTVT a kutyáknak a világon igen elterjedt daganata, ami a kutyák mellett farkasokat, sakálokat és rókákat is fertőzhet. A daganat korát 6000–11 000 év közé teszik a vizsgált molekuláris eltérések dinamikája, molekuláris órák vizsgálata alapján, így a CTVT tekinthető a világ legrégebbi sejtvonálának. A daganat klonális, azaz a különböző kutyákban is ugyanolyan genetikai jellegzetességeket mutat (Ostrander et al., 2016). A daganat és különböző fajtájú kutyák genotípusának vizsgálata alapján a daganat egy alaszakai malamuthoz hasonló kutyából indulhatott ki sok ezer évvel ezelőtt (Murchison et al., 2014).

A mindkét nemet érintő daganat csontvelői eredetű (mieloid) sejtekből (valószínűleg makrofágokból) indulhatott ki, és a kutyák között a nemi kapcsolat nyomán terjed, amit elősegít a kutyafélék viszonylag hosszú ideig tartó szexuális együttléte. A CTVT nem különösebben rosszindulatú daganat, sőt spontán is visszafejlődhet. Áttétet ritkán képez (az esetek < 7%-ában), és jól reagál ke-

moterápiára is (három alkalommal adott vincristin injekció elegendő) (Ganguly et al., 2016).

A daganatsejteken nagyon kis mértékben fejeződnek ki az MHC (fő hisztokompatibilitási komplex, major histocompatibility complex) antigénjei (MHCI kismértékben, MHCII egyáltalán nem). A daganatok és más patogének elleni immunválaszban az MHC alapvető jelentőségű, hiszen ennek révén fejeződnek ki azon fehérjérszek (peptidek), amelyek ellen az immunválasz kialakul. Az MHC csökkent kifejeződése nyomán a daganatsejteket az immunrendszer kevésbé ismeri fel idegenként. Az nem világos ugyanakkor, hogy a hiányzó MHC-kifejeződés során általában aktiválódó természetes ölösejtes (natural killer, NK) válasz miért nem indul be kellő mértékben. A későbbiekben a daganat progressziója során azonban az MHC kifejeződése fokozódik, és a kialakuló immunválasz a daganat regresszióját eredményezi (Ganguly et al., 2016).

A CTVT genomjának elemzése során számos olyan szomatikus (testi sejtet érintő) mutációt tártak fel (Murchison et al., 2014), amely elősegítheti a daganat túlélését, elsősorban az immunválasz kikerülését segítő, a programozott sejtthalt gátló, a genom integritását fenntartó mechanizmusok terén (Ostrander et al., 2016). A CTVT esetében azt a nagyon érdekes mechanizmust is leírták, hogy a daganatsejtek mintegy „ellopják” a gazdaszervezet energiagyárként funkcionáló mitokondriumait, ezzel segítve energiaellátásukat (Rebbeck et al., 2011; Ujvári et al., 2016). Ismert olyan elmélet, amely a daganatokat a mitokondriális energiafelhasználásuk fokozása alapján az öregedés elleni lázadásként értelmezi (Ertel et al., 2012).

Evolúciós szempontból úgy tűnik, hogy a CTVT egy stabil fázisba került daganatos sejtvonálnak tekinthető (Ujvári et al., 2016), amely a gazdaszervezettel mintegy parazitaként történő együttélésre képes, és a gazdaállatot jellemzően nem pusztítja el, így a faj túlélését sem veszélyezteti.

TASMAN ÖRDÖGÖK ARCDAGANATA (DFTD)

A CTVT-vel szemben, amely több ezer éve fertőzheti a kutyákat, és nem fatális megbetegedés, az erszényesek közé tartozó tasman ördögök (*Sarcophilus harrisi*) körében kb. huszonöt éve ismerték fel egy arcot érintő daganat megjelenését. A tasman ördög az erszényes farkas kihálása következtében jelenleg a legnagyobb testű ragadozó (dögeví) erszényes. E daganat az állatok között gyakori arctáji harapásokat kihasználva terjed, és a CTVT-vel ellentétben fatális kimenetelű lehet, ami a tasman ördögök egyes populációinak 80–90%-át kiirtotta, és az egész faj eltűnésével fenyegetett. A DFTD a környéki idegrendszer ún. Schwann-sejtjeiből indult ki (rosszindulatú schwannoma). A DFTD el-

terjedését segíti, hogy a tasman ördögök populációi genetikailag meglehetősen homogének (Ostrander et al., 2016).

Úgy tűnik, hogy a DFTD egy tasman ördögből indult ki, és tőle terjedt szét egész Tasmaniában, jelenleg már több sejtvonalat képezve. Hasonlóan a CTVT-hez, a megfelelő immunválasz hiányában elsődleges fontosságú az MHCI kifejeződésének hiánya, illetve emellett fontos tényező a tasman ördögök nagyon kismértékű genetikai diverzitása, miáltal a más egyénből származó sejteket immunrendszerük nem ismeri fel hatékonyan idegenként. A DFTD-ben epigenetikai tényezőknek, köztük a mikroRNS-ek megváltozott kifejeződésének tulajdonítanak fontos szerepet (Ostrander et al., 2016). Újabban az ERBB/STAT3 (epidermális növekedési faktor receptor/signal transducer and activator of transcription) jelátviteli út jelentőségét mutatták ki, amelynek gátlása helyreállította az MHCI kifejeződését, és gátolta a daganat növekedését (Kosack et al., 2019).

Szemben a CTVT-vel, a tasman ördögök arcdaganata evolúciós szempontból sokkal fiatalabb, a klonális evolúció dinamikus, növekedési fázisában lehet (Ujvári et al., 2016), és amennyiben a gazdaszervezet populációja nem pusztul ki tőle, várhatóan e daganat is idővel „megszelídül”, és stabilizálódva veszít agresszivitásából. Ez egyébként a legújabb adatok szerint már bekövetkezni látszik, hiszen a daganat „fertőzőképessége”, azaz, hogy egy fertőzött egyed hány másikkal adja át a daganatot, csökken (vagy a tasman ördögök válnak rezisztensebbé), és ez alapján a daganat kezd endémikussá válni (Patton et al., 2020). Remélhetőleg ennek nyomán e különleges faj megmenekül a kipusztulástól.

KAGYLÓLEUKÉMIA

Kb. ötven éve ismerték fel, hogy az Észak-Amerika keleti partjainál honos, a tatógókagyló-félék családjába (*Myidae*) tartozó kagylóban (*Mya arenaria*) és más kagylófajokban is egy leukémiaszerű betegség terjed. A kagylók védekező rendszerének alapvető sejtjeit képező makrofágokhoz hasonló hemociták szaporodnak kontrollálatlanul, élettani fagocita (falósejt) funkcióikat elvesztik, és a kagyló szöveteit infiltrálva a kagyló pusztulásához vezetnek. Az utóbbi évek kutatásai során, a kagylók különböző egyedeiben, a hemociták genetikai vizsgálata során ugyanazt a molekuláris eltérést mutatták ki (Steamer retrotranszpozon) egyebek mellett, ami a betegség klonális eredetére utal, vagyis a földrajzilag távoli kagylókat is ugyanaz a sejtvonaltizedeli (Metzger et al., 2015). Tekintettel arra, hogy a kagylók táplálékukat a víz szűrése során nyelik, és a hemociták a tengervízben életképesek maradhatnak, a betegség sorra fertőzhetette a kagylókat, és így e betegség is az átadható-fertőző daganatok csoportjába tartozhat. E három állati daganat összehasonlítását mutatja be az 1. táblázat.

1. táblázat. A kutyák átadható nemi szervi daganata (CTVT), a tasman ördögök arcdaganata (DFTD) és a kagylóleukémia összehasonlítása

	CTVT	DFTD	Kagylóleukémia
a betegség kora	becsült 6000–11 000 év	kb. 25 év	kb. 40 év
kimenetele	ritkán fatális	általában végzetes	végzetes
kiindulási sejt	csontvelői	Schwann-sejt	hemocita
MHCI-kifejeződés	csökkent	csökkent	*
hatása az állat populációira	nem veszélyezteti (stabil állapot)	veszélyezteti	veszélyeztetheti

* Puhatestűekben az MHC-rendszer nincs jelen, de valamilyen hasonló, saját-nem saját felismerést lehetővé tévő rendszer meglétét feltételezik.

DAGANATOK ÁTADÁSA EMBERBEN

Mint a fentiekből is láthattuk, a daganatok egyének közötti átadásának két kulcsmozzanata van: szoros kontaktus, valamint olyan mechanizmusok, amelyek a daganattal szembeni immunválaszt kiküszöbölik. Ilyen helyzetet emberben a terhesség és a gyermek születése jelenthet, és a szakirodalomban leírtak néhány esetet, ahol az anya rosszindulatú daganatos betegsége a megszületett gyermekre áterjedt. Az újszülött immunrendszerének fejletlensége kulcsszerepet játszhat e folyamatban.

A méhnyak rosszindulatú daganata a szülőcsatornában átkerülhet az újszülöttre, amelynek két esetét nemrégiben közölték japán szerzők (Arakawa et al., 2021). Mindkét esetben igazolható volt, hogy a daganat nem a gyermekből származik, hiszen mindkét fiúgyermek tüdődaganatából hiányzott a férfinemre jellemző Y-kromoszóma, másrészt a daganat genetikai jellemzői megegyeztek az anya daganatáéval (2. táblázat).

Az egyik gyermek tüdődaganata esetében a daganatsejteken az MHC-molekulák nagymértékben csökkent kifejeződését írták le, ami a fent említett állati daganatokhoz hasonló mechanizmus lehetőségét veti fel. A daganatok viselkedése a gyermekekben szokatlan volt, az egyik fiúban a daganat spontán visszafejlődését, a másikban igen lassú növekedését észlelték, ami mégis felveti a daganatok elleni alloimmun válasz szerepét e jelenségben (hasonlóan a CTVT spontán visszafejlődéséhez) (Arakawa et al., 2021).

A szerzők irodalomkutatás alapján e két esettel együtt összesen húsz esetet közöltek a világon, ahol az anyáról a gyermekére rosszindulatú daganat került át. Ezek fő csoportjait a vérképzőrendszeri rosszindulatú betegségek (limfóma,

leukémia), melanóma és egyéb szolid daganatok (tüdőrák, neuroendokrin daganatok) képezik. A daganat átterülését az esetek többségében a méhlepényen keresztüli (transzplacentáris) úton valószínűsítették (Tolar et al., 2003; Isoda et al., 2009). A méhnyak kiindulású daganatok az újszülött tüdejébe aspiráció (fél-renyelés) útján kerülhettek (Arakawa et al., 2021). További érdekes megfigyelés, hogy valamennyi ismert esetben az anya elhunyt, ugyanakkor a gyermekek közül néhányan túléltek a betegséget.

2. táblázat. Ayumu Arakawa (Arakawa Ajumu) és munkatársai (2021) által bemutatott két eset összehasonlítása, ahol az anya méhnyakrákja került át gyermekükbe

	23 hónapos fiú	6 éves fiú
kórisméhez vezető ok	köhögés	mellkasi fájdalom
gyermek daganata	neuroendokrin karcinóma	mucinosus adenokarcinóma
anya daganata	méhnyak laphámrákja neuroendokrin differenciálódással	méhnyak adenokarcinóma
anya sorsa	multiplex áttétekben elhunyt	elhunyt
molekuláris hasonlóságok a gyermek és anya daganata között	– ugyanazon KRAS- és TP53-mutációk – további azonos mutációk exom szekvenálással – Y-kromoszóma hiánya – HPV-18-pozitivitás	– ugyanazon KRAS- és STK11-mutációk – további azonos mutációk exom szekvenálással – Y-kromoszóma hiánya – HPV-16-pozitivitás
gyermek kezelése	kemoterápia, majd nivolumab, majd lebeenyeltávolítás	kemoterápia, majd teljes bal tüdő eltávolítása
gyermek betegségének kimenetele	nivolumabra reagált, műtét után daganatmentes	lassú progresszió, műtét után daganatmentes

HPV: humán papilloma vírus, KRAS: Kirsten Rat Sarcoma (RAS) protoonkogén, TP53: tumor protein 53 (tumor szupresszor), STK11: szerin-treonin kináz 11 (tumor szupresszor).

A nivolumab egy ún. immun-checkpoint gátlószer (monoklonális antitest), ami a PD-1 (programmed cell death receptor 1/programozott sejthalál receptor 1) molekulát gátolja.

E vertikális irányú (anya-gyermek) daganatátadás mellett, horizontális irányú kapcsolatok is előfordulhatnak. Rendkívül ritka esetben előfordulhat szervtranszplantáció során is daganat átadása, amit a szerveket kapó recipiensek immunszuppressziója tesz lehetővé. Ennek kapcsán írtak le egy olyan többszörös donációval járó esetet, ahol négy recipiensben alakult ki emlőrák a donor daganatos sejtvonalából (Matser et al., 2018). Leírtak azonban normális immunműködés-

sű egyénben is ilyen esetet, amelynek mechanizmusa mindazonáltal nem ismert: egy rosszindulatú fibrózus hisztiocitóma (szarkóma) műtétje során a sebész megsértette a kezét, majd néhány hónappal később egy, a műtött páciens daganatával megegyező szövettani és molekuláris jellemzőkkel bíró daganatot távolítottak el a tenyeréről (Gärtner et al., 1996).

ÖSSZEFOGLALÁS

A daganatok egyének közötti terjedése kivételes jelenség, ami nem része a daganatok általános jellegzetességeinek. E jelenség emberben extrém ritka, és döntően tudományos érdekesség, míg a másik három említett, állatok körében leírt esetben (két emlős és egy puhatestű) jóval elterjedtebb. A daganatok átadhatóságának, „fertőzőképességének” tanulmányozása a daganatok biológiájának fontos mechanizmusait tárhatja fel (például a mitokondriumok megszerzése a környező ép sejtektől a CTVT esetében), ami akár a daganatterápiás lehetőségek távlatait is bővítheti.

IRODALOM

- Arakawa, A. – Ichikawa, H. – Kubo, T. et al. (2021): Vaginal Transmission of Cancer from Mothers with Cervical Cancer to Infants. *The New England Journal of Medicine*, 384, 42–50. DOI: 10.1056/NEJMoa2030391
- Aubier, T. G. – Galipaud, M. – Erten, E. Y. et al. (2020): Transmissible Cancers and the Evolution of Sex Under the Red Queen Hypothesis. *PLOS Biology*, 18, e3000916. DOI: 10.1371/journal.pbio.3000916, <https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.3000916>
- Ertel, A. – Tsigiros, A. – Whitaker-Menezes, D. et al. (2012): Is Cancer a Metabolic Rebellion Against Host Aging? In the Quest for Immortality, Tumor Cells Try to Save Themselves by Boosting Mitochondrial Metabolism. *Cell Cycle*, 11, 253–263. DOI: 10.4161/cc.11.2.19006, <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.4161/cc.11.2.19006>
- Ganguly, B. – Das, U. – Das, A. K. (2016): Canine Transmissible Venereal Tumour: A Review. *Veterinary and Comparative Oncology*, 14, 1–12. DOI: 10.1111/vco.12060, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/vco.12060>
- Gärtner, H. V. – Seidl, C. – Luckenbach, C. et al. (1996): Genetic Analysis of a Sarcoma Accidentally Transplanted from a Patient to a Surgeon. *The New England Journal of Medicine*, 335, 1494–1496. DOI: 10.1056/nejm199611143352004, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199611143352004>
- Isoda, T. – Ford, A. M. – Tomizawa, D. et al. (2009): Immunologically Silent Cancer Clone Transmission from Mother to Offspring. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 106, 17882–17885. DOI: 10.1073/pnas.0904658106, <https://www.pnas.org/content/106/42/17882>
- Kosack, L. – Wingelhofer, B. – Popa, A. et al. (2019): The ERBB-STAT3 Axis Drives Tasmanian Devil Facial Tumor Disease. *Cancer Cell*, 35, 125–139.e129. DOI:10.1016/j.ccell.2018.11.018, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30645971/>

- Matser, Y. A. H. – Terpstra, M. L. – Nadalin, S. et al. (2018): Transmission of Breast Cancer by a Single Multiorgan Donor to 4 Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation*, 18, 1810–1814. DOI: 10.1111/ajt.14766, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/ajt.14766>
- Metzger, M. J. – Reinisch, C. – Sherry, J. et al. (2015): Horizontal Transmission of Clonal Cancer Cells Causes Leukemia in Soft-shell Clams. *Cell*, 161, 2, 255–263. DOI: 10.1016/j.cell.2015.02.042, [https://www.cell.com/fulltext/S0092-8674\(15\)00243-3](https://www.cell.com/fulltext/S0092-8674(15)00243-3)
- Muehlenbachs, A. – Bhatnagar, J. – Agudelo, C. A. et al. (2015): Malignant Transformation of *Hymenolepis nana* in a Human Host. *The New England Journal of Medicine*, 373, 1845–1852. DOI: 10.1056/NEJMoa1505892, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1505892>
- Murchison, E. P. – Wedge, D. C. – Alexandrov, L. B. et al. (2014): Transmissible [Corrected] Dog Cancer Genome Reveals the Origin and History of an Ancient Cell Lineage. *Science*, 343, 437–440. DOI: 10.1126/science.1247167, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3918581/>
- Ostrander, E. A. – Davis, B. W. – Ostrander, G. K. (2016): Transmissible Tumors: Breaking the Cancer Paradigm. *Trends in Genetics*, 32, 1–15. DOI: 10.1016/j.tig.2015.10.001, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4698198/>
- Patton, A. H. – Lawrance, M. F. – Margres, M. J. et al. (2020): A Transmissible Cancer Shifts from Emergence to Endemism in Tasmanian Devils. *Science*, 370, eabb9772. DOI: 10.1126/science.abb9772, https://www.researchgate.net/publication/347273275_A_transmissible_cancer_shifts_from_emergence_to_endemism_in_Tasmanian_Devils
- Rebbeck, C. A. – Leroi, A. M. – Burt, A. (2011): Mitochondrial Capture by a Transmissible Cancer. *Science*, 331, 303. DOI: 10.1126/science.1197696
- Thomas, F. – Madsen, T. – Giraudeau, M. et al. (2019): Transmissible Cancer and The Evolution of Sex. *PLoS Biology*, 17, e3000275. DOI: 10.1371/journal.pbio.3000275, <https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.3000275>
- Tolar, J. – Neglia, J. P. (2003): Transplacental and Other Routes of Cancer Transmission between Individuals. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 25, 430–434. DOI: 10.1097/00043426-200306000-00002
- Ujvári, B. – Papenfuss, A. T. – Belov, K. (2016): Transmissible Cancers in an Evolutionary Context. *BioEssays*, 38, S14–23. DOI: 10.1002/bies.201670904, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/bies.201670904>