Oncología comparativa: beneficios del modelo canino para la investigación del cáncer humano. Revisión de Literatura.

Estudiante

Santiago Alcaraz Cardona

Director(es)

Fabian Gregorio Mejía Franco MSc.

Trabajo de Grado

Maestría en Ciencias Biológicas

Línea de profundización en genética, biología celular y molecular

Universidad CES

Medellín

Agosto 2025

Tabla de contenido

1. Introducción general.

2. Articulo.

- Resumen
- Introducción
- Metodología
- Historia, evolución y bases biológicas del perro como modelo traslacional en oncología comparada
- Análisis comparativo en canceres específicos
- Discusión
- Resultados
- Conclusiones
- Referencias

2. Conclusiones generales.

4. Referencias bibliográficas.

1. Introducción general

La oncología comparativa ha emergido como una disciplina clave en la investigación del cáncer, al centrarse en el estudio de esta enfermedad en diferentes especies con el fin de generar conocimiento aplicable tanto a la medicina humana como veterinaria (Schiffman & Breen, 2015). No obstante, la comprensión del cáncer sigue enfrentando desafíos complejos, en gran parte debido a la interacción poco comprendida entre factores genéticos y ambientales. Los modelos experimentales tradicionales como los cultivos celulares in vitro y los modelos murinos in vivo presentan limitaciones importantes, ya que no reproducen de forma fiel la complejidad biológica ni el contexto fisiológico del cáncer humano (Sultan & Ganaie, 2018). Esta brecha ha contribuido a la baja tasa de éxito en el desarrollo de nuevas terapias oncológicas (Santiago-Rodríguez, 2024).

En este contexto, el perro doméstico se posiciona como un modelo de gran valor para la investigación biomédica. A lo largo de la historia, ha contribuido significativamente al avance de la medicina humana, desde el desarrollo de técnicas quirúrgicas en los años cincuenta hasta ensayos clínicos en oncología en décadas posteriores (Tarone et al., 2019). El cáncer canino ocurre de forma espontánea, con una presentación clínica, histopatológica y progresión comparables a las del cáncer humano (Schiffman & Breen, 2015). Además, los perros, como animales de compañía, reciben atención médica continua, lo que ha incrementado su esperanza de vida y, por ende, la incidencia de enfermedades crónicas como el cáncer (Davis & Ostrander, 2014).

Desde el punto de vista genético, el perro representa un modelo excepcional. La domesticación del lobo gris hace más de 30.000 años y la posterior selección artificial intensiva han generado poblaciones genéticamente estructuradas con una alta prevalencia de enfermedades hereditarias recesivas. Esta historia evolutiva, junto con el reducido acervo genético de muchas razas, facilita el estudio de la base genética del cáncer (Ostrander, 2012).

Ciertas razas como el bóxer, el golden retriever o el boyero de Berna presentan una alta predisposición a tumores específicos como linfomas, osteosarcomas (OSA) y hemangiosarcomas (Dobson, 2013). Además, la secuenciación del genoma canino ha revelado que más de 19.000 genes tienen ortólogos en humanos, y numerosos estudios han documentado similitudes moleculares, genómicas y transcriptómicas entre tumores de ambas especies (Davis & Ostrander, 2014; London et al., 2023).

A nivel clínico, los perros envejecen junto a los humanos, compartiendo un entorno similar, lo que los convierte en un modelo translacional particularmente útil para el estudio de enfermedades crónicas asociadas al envejecimiento, como el cáncer (Rowell et al., 2011). Tumores como el OSA, el melanoma mucoso y el linfoma no Hodgkin muestran similitudes estructurales y moleculares entre humanos y perros, incluyendo perfiles de expresión génica y patrones de inestabilidad cromosómica.

En contraste con los modelos murinos, los perros desarrollan tumores dentro de un sistema inmunológico funcional y en condiciones ambientales reales, lo que permite estudiar fenómenos clave como la heterogeneidad intratumoral o la resistencia terapéutica de forma más realista (London et al., 2023). Estas características convierten al perro en un modelo prometedor para cerrar la brecha entre los estudios preclínicos y la aplicación en humanos.

Esta revisión tiene como objetivo analizar el valor del modelo canino en la investigación oncológica, destacando las similitudes genéticas, clínicas y ambientales con los humanos. A través de este enfoque, se busca demostrar cómo la oncología comparativa puede mejorar la traslación de hallazgos científicos hacia nuevas estrategias terapéuticas efectivas

2. *Articulo*

<table>
<tr><td>Título de la revista</td><td colspan="8">Revista de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia</td></tr>
<tr><td>Consulta de instrucciones a los autores</td><td colspan="8">https://revistas.unal.edu.co/index.php/remevez/about/submissions#authorGuidelines</td></tr>
<tr><td>Sección de la revista para la cual se aplica</td><td colspan="8">Se pretende publicar el artículo en la sección de revisión de literatura.</td></tr>
<tr><td>Estado del artículo</td><td>No sometido</td><td>X</td><td>Sometido</td><td></td><td>Aceptado para pub.</td><td></td><td>Publicado</td><td></td></tr>
<tr><td>Observaciones</td><td colspan="8"></td></tr>
</table>

Oncología comparativa: beneficios del modelo canino para la investigación del cáncer humano. Revisión de Literatura.

Comparative Oncology: Benefits of the Canine Model for Human Cancer Research. Literature Review

S. Alcaraz[1] *

Maestría en Ciencias Biológicas, facultad de Ciencias y Biotecnología, Universidad CES, El Poblado, calle 10A #22 – 04. Medellín (Colombia). alcaraz.santiago@uces.edu.co

Resumen:

El cáncer es una enfermedad multifactorial y de alto impacto global, responsable de una de cada seis muertes en el mundo. Su estudio enfrenta limitaciones, ya que los modelos experimentales tradicionales no reproducen la complejidad biológica, genética e inmunológica del cáncer humano. En este contexto, el perro doméstico (Canis familiaris) se ha consolidado como un modelo espontáneo de gran valor, al compartir con el humano características clínicas, moleculares y ambientales que reflejan de manera más fiel la enfermedad.Se realizó una búsqueda sistemática en las bases PubMed, Scopus, ScienceDirect y Google Scholar (2004–2025), utilizando los descriptores dogs, cancer, comparative oncology, dog model y comparative genomics. De 210 registros iniciales, se incluyeron 50 artículos que abordaron el cáncer canino en perspectiva comparativa.La revisión evidenció mutaciones compartidas en TP53, PIK3CA, NRAS, BRAF, BRCA1 y ARID1A, además de deleciones en PTEN y CDKN2A/B, que convergen en vías PI3K/AKT, MAPK, DDR y JAK/STAT, implicadas en proliferación, apoptosis y metástasis. Los tumores caninos espontáneos reproducen la heterogeneidad, el microambiente y la respuesta inmunológica humana, lo que ha permitido probar inmunoterapias (PD-1/PD-L1) y moduladores epigenéticos (DNMT, HDAC) en condiciones fisiológicas reales.En conclusión, el modelo canino representa una plataforma traslacional robusta para la investigación oncológica. Su similitud molecular y clínica con el humano mejora la predictividad terapéutica y promueve el enfoque One Health, con beneficios bidireccionales para la medicina humana y veterinaria.

Palabras clave: Perros, medicina traslacional, genómica comparativa, Salud única.

Abstract:

Cancer is a multifactorial disease of major global impact and accounts for one in six deaths worldwide. Its study faces significant limitations, as traditional experimental models fail to reproduce the biological, genetic, and immunological complexity of human cancer. In this context, the domestic dog (Canis familiaris) has emerged as a highly valuable spontaneous model, sharing with humans clinical, molecular, and environmental characteristics that more faithfully reflect the disease.A systematic literature search was conducted in PubMed, Scopus, ScienceDirect, and Google Scholar (2004–2025) using the descriptors dogs, cancer, comparative oncology, dog model, and comparative genomics. From 210 initial records, 42 studies were included that addressed canine cancer from a comparative perspective.The review revealed shared mutations in TP53, PIK3CA, NRAS, BRAF, BRCA1, and ARID1A, as well as deletions in PTEN and CDKN2A/B, converging on the PI3K/AKT, MAPK, DDR, and JAK/STAT signaling pathways involved in proliferation, apoptosis, and metastasis. Spontaneous canine tumors reproduce the heterogeneity, tumor microenvironment, and immune response observed in humans, enabling the testing of immunotherapies (PD-1/PD-L1) and epigenetic modulators (DNMT, HDAC) under physiological conditions.In conclusion, the canine model represents a robust translational platform for cancer research. Its molecular and clinical similarities to humans enhance therapeutic predictability and promote the One Health framework, providing bidirectional benefits for both human and veterinary medicine.

Keywords: Dogs, Translational Medicine, Comparative Genomics, One Health

Introducción

El cáncer es una enfermedad de alta relevancia en salud humana, con una incidencia estimada de uno de cada tres individuos a lo largo de la vida (Oh & Cho, 2023)Su característica distintiva es la proliferación celular descontrolada, impulsada por la acumulación progresiva de mutaciones (Hanahan & Weinberg, 2011)Esta patología puede originarse en casi cualquier tejido, y su desarrollo está determinado por una compleja interacción entre factores genéticos y ambientales (Chakraborty & Rahman, 2012). Esta multifactorialidad representa un reto significativo para su comprensión y tratamiento.

Pese a los avances en biomedicina, las tasas de fracaso en el desarrollo de nuevos tratamientos oncológicos siguen siendo altas: entre el 3.4% y el 6.4% de los candidatos a fármacos alcanzan la etapa clínica con éxito (Santiago-Rodriguez, 2024). Parte de esta dificultad se debe a las limitaciones de los modelos experimentales. Los cultivos celulares ofrecen información sobre vías moleculares, pero no reproducen el entorno complejo de un tumor in vivo ,(Onaciu et al., 2020) mientras que los modelos murinos presentan diferencias fisiológicas y genéticas relevantes respecto a los humanos (Sultan & Ganaie, 2018) . Como resultado, muchas terapias prometedoras en laboratorio fracasan al trasladarse a pacientes humanos.

En este contexto, se hace necesario explorar modelos biológicos más representativos. El perro doméstico se perfila como un modelo prometedor en oncología comparativa (Alvarez, 2014). Tras los humanos, es la especie con mayor acceso a atención médica y vigilancia en salud, y presenta una incidencia de cáncer similar. Sus tumores, generalmente espontáneos y no inducidos, aparecen mayoritariamente en edades avanzadas, como en los humanos (Gardner et al., 2016). Además, comparten características clínicas, histológicas y moleculares, lo cual sugiere mecanismos fisiopatológicos comunes (Ostrander et al., 2019).

El modelo canino ofrece beneficios significativos para la investigación del cáncer. La similitud fisiológica, inmunológica y molecular con el ser humano permite estudiar la progresión tumoral, la metástasis, la angiogénesis y la respuesta terapéutica en condiciones biológicas reales (Tarone et al., 2019; Wu et al., 2023). Los tumores espontáneos en perros reproducen la heterogeneidad genética y microambiental de los tumores humanos, y su sistema inmune intacto facilita la evaluación de terapias inmunológicas como los inhibidores PD-1/PD-L1, vacunas tumorales y terapias celulares adoptivas(Overgaard et al., 2018; Tarone et al., 2019). Asimismo, las similitudes en las vías de señalización (PI3K/AKT, MAPK y DDR) y en mutaciones clave como *TP53*, *PIK3CA*, *NRAS*, *BRAF* y *BRCA1* refuerzan la aplicabilidad del perro como modelo genético comparativo (Cahill et al., 2024; Wu et al., 2023).

Sin embargo, el uso del perro como modelo traslacional también plantea limitaciones y controversias. La variabilidad entre cohortes , determinada por raza, linaje o entorno, puede influir en la incidencia y comportamiento tumoral(Sarver et al., 2022) . Existen consideraciones éticas derivadas de la participación de animales de compañía en estudios clínicos, que requieren consentimiento informado de los tutores, protocolos de bienestar y beneficios terapéuticos directos(Park et al., 2016). A ello se suman limitaciones diagnósticas y de infraestructura, como el acceso desigual a secuenciación de nueva generación (NGS) y la escasez de biobancos oncológicos veterinarios(London et al., 2023). También se reconocen discrepancias en la clasificación histopatológica entre tumores caninos y humanos, lo que dificulta la estandarización de diagnósticos (Frénel & Nguyen, 2023; Sultan & Ganaie, 2018).

Pese a estas barreras, la oncología comparativa genera beneficios en doble vía: los hallazgos obtenidos en perros contribuyen a mejorar la comprensión de la biología tumoral humana, mientras que los avances terapéuticos humanos pueden adaptarse y beneficiar a la medicina veterinaria(London et al., 2023; Schiffman & Breen, 2015). Este intercambio de conocimiento bajo el enfoque One Health fortalece la cooperación entre disciplinas y promueve un progreso conjunto hacia terapias más predictivas, sostenibles y éticas.

La oncología comparativa, disciplina que estudia el cáncer entre especies, cobra gran relevancia en este escenario (Schiffman & Breen, 2015) [Schiffman & Breen, 2015]. El perro ha sido históricamente valioso en la medicina traslacional: desde el desarrollo de trasplantes en los años 50 hasta ensayos clínicos en linfoma canino en los 70 (Alvarez, 2014). Estos antecedentes muestran cómo la investigación en perros ha contribuido al avance del tratamiento en humanos.

Esta revisión analiza el papel del perro como modelo traslacional en oncología, destacando las similitudes clínicas, genéticas y ambientales que lo convierten en una herramienta poderosa para el estudio del cáncer humano. Comprender los mecanismos de la enfermedad en esta especie puede acelerar el desarrollo de terapias más efectivas y relevantes para ambas poblaciones.

Metodología

Esta revisión cualitativa se basó en una búsqueda sistemática de literatura científica en las bases de datos PubMed, Google Scholar, Scopus y ScienceDirect, seleccionadas por su amplia cobertura y alto volumen de publicaciones biomédicas, lo que permitió una exploración exhaustiva del tema. La búsqueda se llevó a cabo entre enero de 2004 y abril de 2025, utilizando los descriptores dogs, cancer, comparative oncology, dog model, animal models y comparative genomics, tanto en inglés

como en español. Estos términos se combinaron mediante los operadores booleanos AND y OR para optimizar la sensibilidad y precisión de los resultados.

Inicialmente se identificaron 210 registros. Tras la eliminación de duplicados y la revisión de títulos y resúmenes, se seleccionaron 65 artículos potencialmente elegibles. Posteriormente, luego del cribado a texto completo y la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, se incluyeron 42 estudios en el análisis cualitativo final. Los criterios de inclusión contemplaron publicaciones revisadas por pares en inglés o español, estudios originales o revisiones que abordaran el cáncer espontáneo en perros y sus correlaciones con el cáncer humano, así como investigaciones que analizaran aspectos genómicos, epigenéticos, inmunológicos o terapéuticos de relevancia traslacional. Por otro lado, se excluyeron los trabajos exclusivamente experimentales in vitro o en modelos murinos sin componente comparativo, los resúmenes sin texto completo disponible y las publicaciones duplicadas o con información insuficiente.

Los artículos seleccionados se organizaron en una base de datos cualitativa estructurada en formato matriz, en la cual se registraron variables como autor y año de publicación, tipo de estudio y modelo evaluado, tipo de cáncer o sistema biológico analizado, genes o vías moleculares implicadas, técnicas utilizadas (NGS, transcriptómica, epigenómica, inmunoterapia, entre otras), y los principales hallazgos y aplicaciones comparativas. No se realizaron análisis estadísticos descriptivos ni meta-análisis cuantitativos debido a la heterogeneidad de los diseños, objetivos y resultados de los estudios incluidos. En consecuencia, el enfoque fue cualitativo, integrador y descriptivo, siguiendo una síntesis narrativa estructurada orientada a comparar de manera integral la evidencia disponible entre la oncología canina y humana.

Historia, evolución y bases biológicas del perro como modelo traslacional en oncología comparada

El perro doméstico ha emergido como un modelo valioso en investigación biomédica, especialmente en el estudio de enfermedades hereditarias y cáncer. Su historia evolutiva lo convierte en una especie genética y clínicamente comparable al humano. Fue uno de los primeros mamíferos en ser secuenciado genómicamente, después del humano, lo que abrió nuevas oportunidades para el análisis comparativo(Ostrander & Wayne, 2005). La domesticación temprana, iniciada hace aproximadamente 30.000 años, facilitó la convivencia con humanos y seleccionó adaptaciones como múltiples copias del gen AMY2B, asociadas con la digestión del almidón (Ehrhart et al., 2020). Posteriormente, los programas de cría en el siglo XIX crearon poblaciones cerradas, con limitada variabilidad genética y una alta frecuencia de enfermedades recesivas (Lindblad-Toh et al., 2005; Parker & Ostrander, 2005).

En la actualidad, existen más de 350 razas caninas, de las cuales alrededor de 160 están reconocidas por el American Kennel Club (Shearin & Ostrander, 2010). Esta estructura genética única ha permitido identificar asociaciones entre genes específicos y rasgos fenotípicos o enfermedades, incluyendo varias neoplasias con predisposición racial, como el osteosarcoma en razas grandes (Ehrhart et al., 2020), el sarcoma histiocítico en boyeros de Berna (Abadie et al., 2009) y el carcinoma urotelial en terriers escoceses (Fulkerson & Knapp, 2015). Otras patologías hereditarias, como la displasia de cadera o alteraciones del comportamiento, también han mostrado una base genética en esta especie(Reisner et al., 2005; Wayne & Ostrander, 2007).

En el contexto de la medicina traslacional, el perro ofrece ventajas significativas frente a modelos murinos, al compartir con el humano características fisiológicas, ambientales y clínicas más cercanas (Perlman, 2016). Actualmente se han descrito más de 800 enfermedades monogénicas en perros, con mutaciones causales identificadas en al menos 318 (Pallotti et al., 2022). Algunas patologías humanas fueron modeladas primero en perros, como el cistadenocarcinoma renal en pastores alemanes (homólogo del síndrome de Birt-Hogg-Dubé), la narcolepsia o la ictiosis (Ostrander, 2012).

La oncología comparada ha revelado múltiples similitudes entre los tumores espontáneos en perros y humanos. Se han identificado mutaciones compartidas en genes relevantes como TP53, PIK3CA, KRAS, NRAS, BRAF, KIT y EGFR (Cahill et al., 2024), lo cual fortalece el valor del modelo canino en investigación oncológica. La secuenciación del genoma canino en 2005 (Lindblad-Toh et al., 2005) permitió desarrollar estudios de asociación del genoma completo (GWAS), aprovechando el amplio desequilibrio de ligamiento en razas puras. Esto reduce sustancialmente el número de SNPs necesarios para los análisis, en comparación con los humanos (Baker et al., 2019).

Otro aspecto destacable es el sistema inmune, cuya interacción con el cáncer puede estudiarse de forma más realista en el perro que en modelos inducidos. Los perros desarrollan tumores espontáneamente, lo que permite evaluar en condiciones fisiológicas naturales la respuesta inmune, así como probar inmunoterapias emergentes (Overgaard et al., 2018; Tarone et al., 2019). De forma complementaria, el microbioma intestinal ha cobrado relevancia por su influencia en la inmunomodulación y el desarrollo tumoral. El microbioma canino guarda mayor similitud con el humano que el de otros animales de laboratorio, lo que favorece estudios traslacionales. Además,

perros y humanos muestran patrones similares de disbiosis y responden comparativamente a las intervenciones dietarías (Pallotti et al., 2022; Zitvogel et al., 2018).

A nivel molecular, la epigenética representa un campo emergente con gran impacto en oncología. Mecanismos como la metilación del ADN, las modificaciones de histonas y la acción de microARN regulan la expresión génica sin alterar la secuencia del genoma. Alteraciones epigenéticas como la hipermetilación de genes supresores tumorales o la desregulación de histonas se han asociado a diversos tipos de cáncer en ambas especies(Megquier et al., 2019). Asimismo, los microARN pueden funcionar como oncogenes o supresores tumorales, y constituyen dianas terapéuticas de creciente interés(Zhang et al., 2020) .

Por último, el envejecimiento, principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer, también ha sido abordado desde una perspectiva comparada. El incremento en la esperanza de vida, tanto en humanos como en perros, ha superado las expectativas evolutivas, permitiendo la aparición de enfermedades degenerativas y neoplásicas en edades avanzadas (Sarver et al., 2022). En ambas especies, el envejecimiento y el cáncer comparten procesos biológicos comunes, como la inestabilidad genómica, el estrés oxidativo, la inflamación crónica, la disbiosis intestinal y las alteraciones epigenéticas(Montégut et al., 2024; Pérez et al., 2022), lo que refuerza la utilidad del perro como modelo en oncología comparada.

Análisis Comparativo de Cánceres Específicos

Cáncer mamario

El cáncer de mama representa la neoplasia más común en mujeres y la segunda en perras, con una incidencia del 50 % de los tumores en hembras caninas (Oh & Cho, 2023). En ambas especies, la

expresión de receptores hormonales (ER, PR y HER2) condiciona el comportamiento biológico y la respuesta terapéutica. Las tasas de positividad para receptores de estrógeno y progesterona son comparables (60 % en mujeres, 45 % en perras), lo que permite utilizar el modelo canino para evaluar terapias endocrinas(Gardner et al., 2016).

A nivel histológico, los tumores mamarios caninos presentan subtipos ductales, tubulares, papilares y micropapilares semejantes a los humanos, aunque con diferencias en la gradación histológica y nomenclatura (Frénel & Nguyen, 2023). Molecularmente, se han identificado alteraciones coincidentes en las vías WNT–β-catenina, PI3K/AKT/mTOR y ERK/MAPK, así como mutaciones en ESR1, BRCA1/2, TP53, y pérdidas en CDKN2A, PTEN y CDH1(Oh & Cho, 2023; Sultan & Ganaie, 2018). Estas similitudes se extienden al perfil transcriptómico, donde ambos modelos muestran sobreexpresión de genes asociados a proliferación celular y evasión de apoptosis.

La correlación traslacional del modelo canino ha permitido probar estrategias terapéuticas dirigidas contra HER2 y PI3K, así como explorar la efectividad de inhibidores epigenéticos (HDAC y DNMT) en subtipos resistentes a hormonas (Zhang et al., 2020). De igual modo, los estudios comparativos de microARN en tumores mamarios revelan patrones de expresión conservados, como la sobreexpresión de miR-21 y la represión de miR-143, vinculados a invasión y metástasis tanto en mujeres como en perras (Megquier et al., 2019).

Sarcoma histiocítico (HS)

El sarcoma histiocítico (HS) es una neoplasia maligna derivada de células dendríticas o macrófagos, poco frecuente en humanos, pero con alta incidencia en ciertas razas caninas, como el boyero de Berna, el golden retriever y el rottweiler (Erich & Teske, 2024). En perros, puede representar hasta

el 25 % de las neoplasias en razas predispuestas, mientras que en humanos constituye menos del 1 % de los tumores hematopoyéticos (Takada et al., 2019). Tanto en humanos como en perros, el HS se caracteriza por una evolución agresiva, diseminación rápida y mal pronóstico. A nivel molecular, ambas especies comparten deleciones en CDKN2A/B, RB1 y PTEN, y mutaciones activadoras en PTPN11, que inducen la activación constitutiva de las vías RAS/RAF/MEK/ERK y JAK/STAT (Erich & Teske, 2024; Schiffman & Breen, 2015). Estas alteraciones explican la proliferación descontrolada y la resistencia a la apoptosis que caracteriza al HS.

La expresión de marcadores inmunológicos como CD163, CD204 y Iba-1 es compartida entre ambas especies, lo que ha permitido validar anticuerpos cruzados para diagnóstico inmunohistoquímico (Frénel & Nguyen, 2023). En perros, este modelo se utiliza actualmente para ensayar inmunoterapias y combinaciones de inhibidores de señalización, incluyendo inhibidores MEK y PI3K, con resultados prometedores extrapolables al contexto humano (London et al., 2023; Tarone et al., 2019).

Linfoma

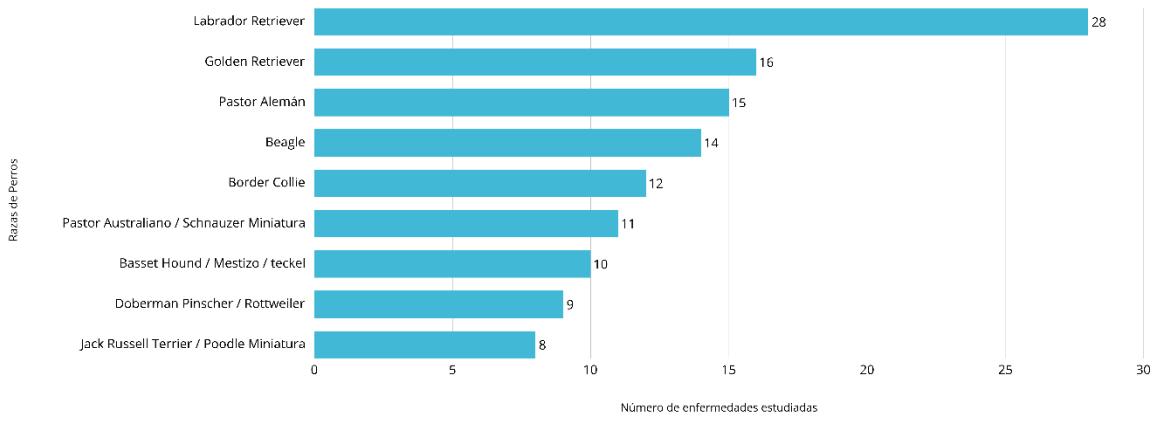
El linfoma constituye una de las neoplasias más prevalentes en perros, representando cerca del 24 % de los tumores, con especial predisposición en razas como el bóxer, golden retriever y rottweiler (Rowell et al., 2011). En humanos, el linfoma no Hodgkin (LNH), particularmente el subtipo difuso de células B grandes (DLBCL), comparte notables similitudes clínicas y moleculares con su contraparte canina (Avery, 2020).

Ambas especies presentan morfología linfoblástica similar, infiltración extranodal, y una respuesta inicial favorable a la quimioterapia, seguida de recurrencia resistente. En el linfoma canino se ha

descrito una translocación MYC–IgH, análoga a la que se observa en el linfoma de Burkitt humano, que coloca el oncogén *MYC* bajo el control del promotor de inmunoglobulinas, promoviendo proliferación desregulada (Gardner et al., 2016). A nivel genético, se observan mutaciones recurrentes en FLT3, desregulación de la vía NF-κB, y alteraciones en BCL6 y TNFAIP3, que conducen a resistencia terapéutica (Avery, 2020).

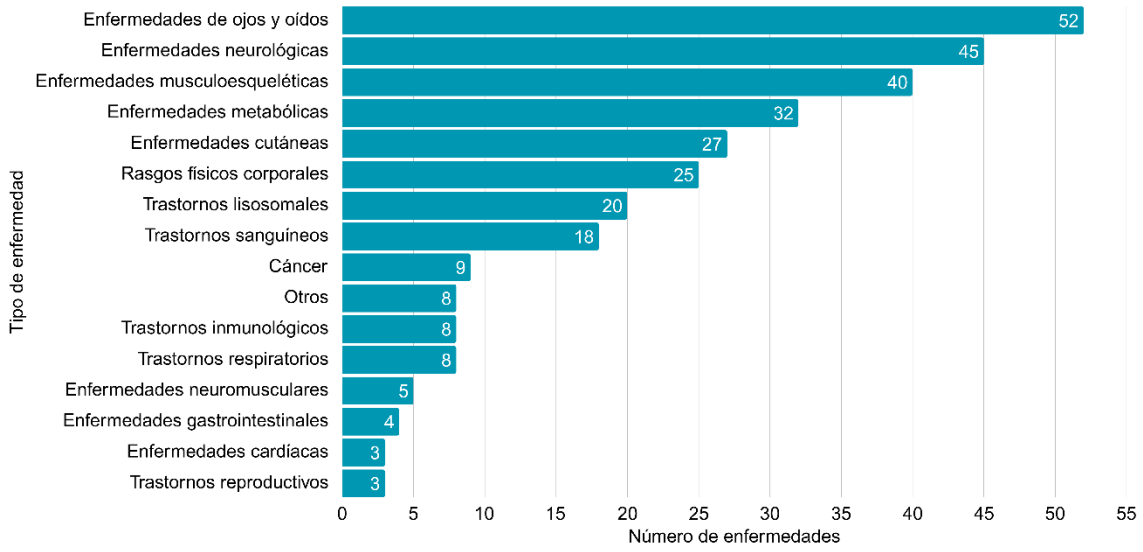
Los avances en secuenciación y clasificación molecular han permitido estratificar subtipos de linfoma canino según expresión de CD20, CD79a, MUM1 y BCL2, estableciendo correspondencia con los subtipos germinal center B-cell-like (GCB) y activated B-cell-like (ABC) en humanos (London et al., 2023). Esto ha favorecido la validación de biomarcadores y terapias dirigidas anti-CD20 (rituximab) y moduladores de NF-κB. Además, estudios de inmunogenómica muestran que los patrones de infiltrado linfocitario y expresión de PD-L1 son comparables entre especies, abriendo la puerta al uso del linfoma canino como modelo para inmunoterapia combinada (Overgaard et al., 2018; Tarone et al., 2019).

Figura 1: Esta tabla detalla el número de enfermedades genéticas asociadas a cada raza canina, que tienen una contraparte en humanos.



Fuente figura 1: Elaboración propia con base en (London et al., 2023)

Figura 2: Principales tipos de trastornos con variantes genéticas identificadas tanto en perros como en humanos.



Fuente figura 1: Elaboración propia con base en (Pallotti et al., 2022)

Discusión

El desarrollo de nuevas terapias oncológicas enfrenta una alta tasa de fracaso (Chakraborty & Rahman, 2012) , en gran medida porque los modelos preclínicos tradicionales no reproducen la complejidad del cáncer humano. Los sistemas *in vitro* carecen de la heterogeneidad celular y del microambiente tumoral, mientras que los modelos murinos presentan diferencias fisiológicas, inmunológicas y genéticas significativas (Ostrander et al., 2019; Sultan & Ganaie, 2018). Por el contrario, el perro constituye un modelo intermedio y espontáneo, que comparte con el ser humano factores ambientales, edad de aparición, progresión clínica y patrones de metástasis (Schiffman & Breen, 2015).

Los avances en genómica y biología molecular han permitido caracterizar con mayor precisión la biología del cáncer canino. Los estudios recientes demuestran la presencia de variantes estructurales y puntuales compartidas entre ambas especies, incluyendo SNV (variantes de nucleótido único) en TP53, PIK3CA, NRAS, BRAF y KIT; indels asociados a pérdida de función en BRCA1 y ARID1A; y CNV (variaciones en el número de copias) que afectan genes supresores como CDKN2A/B, PTEN y RB1 (Erich & Teske, 2024, 2024; Wu et al., 2023). También se han documentado reordenamientos cromosómicos (SV) en osteosarcoma y linfoma, responsables de amplificaciones y deleciones que alteran la expresión de oncogenes (Avery, 2020; Cahill et al., 2024). Estas coincidencias confirman la existencia de mecanismos moleculares y evolutivos compartidos entre perros y humanos.

Metodológicamente, los estudios en oncología comparada han adoptado tecnologías equivalentes a las aplicadas en investigación humana. Las plataformas de secuenciación de nueva generación (NGS) alcanzan coberturas promedio superiores a 500×, utilizando ensamblajes de referencia como canFam4, comparables en resolución al genoma humano GRCh38 (London et al., 2023). Los análisis bioinformáticos se apoyan en pipelines estandarizados para el alineamiento (BWA-MEM), detección de variantes (GATK, Mutect2), anotación (SnpEff) y filtrado funcional. Además, el desarrollo de recursos como BarkBase ha permitido correlacionar datos transcriptómicos y epigenómicos multitejido, fortaleciendo el análisis funcional del genoma canino (Megquier et al., 2019; Zhang et al., 2020).

Las diferencias observadas entre especies no disminuyen el valor del modelo, sino que precisan su ámbito de aplicación. Factores como los tiempos de generación más cortos en perros, la estructura genética de las razas con cuellos de botella evolutivos y la heterogeneidad tumoral modulada por presiones selectivas distintas explican variaciones en incidencia y comportamiento de ciertos tumores (Sarver et al., 2022; Wang et al., 2013). Por ejemplo, el hemangiosarcoma y el sarcoma histiocítico son mucho más frecuentes en perros, lo que brinda oportunidades únicas para estudiar predisposición y evolución tumoral en poblaciones naturales (Erich & Teske, 2024).

Desde una perspectiva clínica e histopatológica, los tumores caninos y humanos comparten arquitectura y marcadores inmunohistoquímicos, aunque difieren en las escalas de gradación y clasificación (Frénel & Nguyen, 2023; Sultan & Ganaie, 2018). Los carcinomas mamarios, por ejemplo, muestran subtipos moleculares comparables (luminal A/B, HER2+, triple negativo), pero la estandarización de anticuerpos y nomenclaturas aún representa un reto (Frénel & Nguyen, 2023).

Esto subraya la necesidad de armonizar criterios diagnósticos y moleculares entre medicina humana y veterinaria.

En conjunto, la evidencia disponible confirma que el perro reproduce con fidelidad las rutas centrales de señalización oncológica en PI3K/AKT, MAPK, JAK/STAT, DDR y WNT/β-catenina y presenta un sistema inmune competente que permite evaluar terapias dirigidas e inmunoterapias en condiciones fisiológicas reales (Overgaard et al., 2018; Tarone et al., 2019).

Finalmente, aunque persisten desafíos éticos y logísticos —como la creación de biobancos, la estandarización de paneles genómicos y la cooperación interinstitucional, la oncología comparativa basada en el modelo canino constituye una herramienta poderosa para acelerar la traslación clínica y fortalecer el enfoque One Health (Dolnicka et al., 2025; London et al., 2023; Park et al., 2016).

Conclusiones

Esta revisión se evidenció que los modelos experimentales tradicionales no reproducen de forma integral la complejidad biológica, genética y microambiental del cáncer humano. En contraste, el perro doméstico se consolida como un modelo espontáneo y traslacional capaz de reflejar la heterogeneidad tumoral, la evolución clonal, el entorno inmunológico y las interacciones epigenéticas bajo condiciones fisiológicas reales.

Los resultados analizados demuestran una alta concordancia molecular y genómica entre ambas especies, con mutaciones compartidas en genes clave como TP53, PIK3CA, NRAS, BRAF, BRCA1, ARID1A, PTEN y CDKN2A/B, además de la conservación de rutas de señalización oncológica (PI3K/AKT, MAPK, JAK/STAT, DDR). Estas similitudes sustentan el valor del perro

para la identificación de biomarcadores, el estudio de resistencia terapéutica y la evaluación de terapias dirigidas o inmunológicas en un contexto inmunocompetente.

No obstante, la evidencia también revela diferencias relevantes que delimitan el alcance traslacional del modelo. Factores como la estructura genética por razas, los tiempos de generación más cortos, las presiones selectivas distintas y la variabilidad en criterios histopatológicos y moleculares pueden generar discrepancias con los resultados observados en humanos. Por ejemplo, tumores como el hemangiosarcoma y el sarcoma histiocítico presentan una mayor incidencia en perros y exhiben perfiles de mutación parcialmente divergentes, lo que condiciona la extrapolación directa de los hallazgos.

Asimismo, persisten limitaciones estructurales y técnicas, como la escasa estandarización de biobancos, la desigual disponibilidad de plataformas de secuenciación, la necesidad de validación cruzada de anticuerpos para diagnóstico inmunohistoquímico y los desafíos éticos asociados a la participación de animales de compañía en ensayos clínicos.

Aun con estas limitaciones, la oncología comparativa demuestra un potencial significativo para acortar la brecha entre la investigación preclínica y la práctica clínica. Su desarrollo favorece una comprensión más profunda de la carcinogénesis, permite validar estrategias terapéuticas en entornos biológicos realistas y promueve un enfoque bidireccional bajo el paradigma One Health, en el que los beneficios alcanzan tanto a la medicina humana como a la veterinaria.

En conclusión, el perro representa un modelo biológico único, que no sustituye sino que complementa los modelos existentes, aportando una visión integradora del cáncer. Su aprovechamiento óptimo dependerá de la inversión en infraestructura genómica y bioinformática,

la cooperación interdisciplinaria y la armonización diagnóstica entre medicina humana y veterinaria. La consolidación de estas estrategias permitirá aprovechar plenamente el potencial del modelo canino para mejorar la predictividad, la eficacia terapéutica y el bienestar conjunto de ambas especies.

Conflicto de intereses:

El autor declara que no existen conflictos de interés que puedan influir en los resultados o interpretación del presente manuscrito.

Financiación:

Este trabajo no recibió financiación externa por parte de agencias públicas, privadas o instituciones académicas.

Agradecimientos:

El autor agradece a sus tutores académicos por su apoyo conceptual durante el desarrollo de este manuscrito, así como a las instituciones que facilitaron el acceso a literatura científica.

Referencias

Abadie, J., Hédan, B., Cadieu, E., De Brito, C., Devauchelle, P., Bourgain, C., Parker, H. G., Vaysse, A., Margaritte-Jeannin, P., Galibert, F., Ostrander, E. A., & André, C. (2009). Epidemiology, Pathology, and Genetics of Histiocytic Sarcoma in the Bernese Mountain Dog Breed. *Journal of Heredity*, *100*(suppl_1), S19-S27. https://doi.org/10.1093/jhered/esp039

Alvarez, C. E. (2014). Naturally Occurring Cancers in Dogs: Insights for Translational Genetics and Medicine. *ILAR Journal*, *55*(1), 16-45. https://doi.org/10.1093/ilar/ilu010

Avery, A. C. (2020). The Genetic and Molecular Basis for Canine Models of Human Leukemia and Lymphoma. *Frontiers in Oncology*, *10*. https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00023

Baker, L., Muir, P., & Sample, S. J. (2019). Genome-wide association studies and genetic testing: Understanding the science, success, and future of a rapidly developing field. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *255*(10), 1126-1136. https://doi.org/10.2460/javma.255.10.1126

Cahill, J., Smith, L. A., Gottipati, S., Torabi, T. S., & Graim, K. (2024). Bringing the genomic revolution to comparative oncology: Human and dog cancers. *Annual review of biomedical data science*, *7*(1), 107-129. https://doi.org/10.1146/annurev-biodatasci-102423-111936

Chakraborty, S., & Rahman, T. (2012). The difficulties in cancer treatment. *ecancermedicalscience*, *6*, ed16. https://doi.org/10.3332/ecancer.2012.ed16

Dolnicka, A., Fosse, V., Raciborska, A., & Śmieszek, A. (2025). Building a Therapeutic Bridge Between Dogs and Humans: A Review of Potential Cross-Species Osteosarcoma

Biomarkers. *International Journal of Molecular Sciences*, *26*(11), Article 11. https://doi.org/10.3390/ijms26115152

Ehrhart, N. P., Christensen, N. I., & Fan, T. M. (2020). 25—Tumors of the Skeletal System. En D. M. Vail, D. H. Thamm, & J. M. Liptak (Eds.), *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology (Sixth Edition)* (pp. 524-564). W.B. Saunders. https://doi.org/10.1016/B978-0-323-59496-7.00025-6

Erich, S. A., & Teske, E. (2024). One Health: Therapies Targeting Genetic Variants in Human and Canine Histiocytic and Dendritic Cell Sarcomas. *Veterinary and Comparative Oncology*, *22*(3), 322-339. https://doi.org/10.1111/vco.12988

Frénel, J.-S., & Nguyen, F. (2023). Mammary carcinoma: Comparative oncology between small animals and humans—New therapeutic tools. *Reproduction in Domestic Animals*, *58*(S2), 102-108. https://doi.org/10.1111/rda.14408

Fulkerson, C. M., & Knapp, D. W. (2015). Management of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in dogs: A review. *The Veterinary Journal*, *205*(2), 217-225. https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.01.017

Gardner, H. L., Fenger, J. M., & London, C. A. (2016). Dogs as a Model for Cancer. *Annual review of animal biosciences*, *4*, 199-222. https://doi.org/10.1146/annurev-animal-022114-110911

Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, *144*(5), 646-674. https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013

Lindblad-Toh, K., Wade, C. M., Mikkelsen, T. S., Karlsson, E. K., Jaffe, D. B., Kamal, M., Clamp, M., Chang, J. L., Kulbokas, E. J., Zody, M. C., Mauceli, E., Xie, X., Breen, M., Wayne, R. K., Ostrander, E. A., Ponting, C. P., Galibert, F., Smith, D. R., deJong, P. J., ... Lander, E. S. (2005). Genome sequence, comparative analysis and haplotype structure of the domestic dog. *Nature*, *438*(7069), Article 7069. https://doi.org/10.1038/nature04338

London, C. A., Gardner, H., Zhao, S., Knapp, D. W., Utturkar, S. M., Duval, D. L., Chambers, M. R., Ostrander, E., Trent, J. M., & Kuffel, G. (2023). Leading the pack: Best practices in comparative canine cancer genomics to inform human oncology. *Veterinary and Comparative Oncology*, *21*(4), 565-577. https://doi.org/10.1111/vco.12935

Megquier, K., Genereux, D. P., Hekman, J., Swofford, R., Turner-Maier, J., Johnson, J., Alonso, J., Li, X., Morrill, K., Anguish, L. J., Koltookian, M., Logan, B., Sharp, C. R., Ferrer, L., Lindblad-Toh, K., Meyers-Wallen, V. N., Hoffman, A., & Karlsson, E. K. (2019). BarkBase: Epigenomic Annotation of Canine Genomes. *Genes*, *10*(6), 433. https://doi.org/10.3390/genes10060433

Montégut, L., López-Otín, C., & Kroemer, G. (2024). Aging and cancer. *Molecular Cancer*, *23*, 106. https://doi.org/10.1186/s12943-024-02020-z

Oh, J. H., & Cho, J.-Y. (2023). Comparative oncology: Overcoming human cancer through companion animal studies. *Experimental & Molecular Medicine*, *55*(4), 725-734. https://doi.org/10.1038/s12276-023-00977-3

Onaciu, A., Munteanu, R., Munteanu, V. C., Gulei, D., Raduly, L., Feder, R.-I., Pirlog, R., Atanasov, A. G., Korban, S. S., Irimie, A., & Berindan-Neagoe, I. (2020). Spontaneous and Induced Animal Models for Cancer Research. *Diagnostics*, *10*(9), 660. https://doi.org/10.3390/diagnostics10090660

Ostrander, E. A. (2012). Both Ends of the Leash—The Human Links to Good Dogs with Bad Genes. *New England Journal of Medicine*, *367*(7), 636-646. https://doi.org/10.1056/NEJMra1204453

Ostrander, E. A., Dreger, D. L., & Evans, J. M. (2019). Canine Cancer Genomics: Lessons for Canine and Human Health. *Annual Review of Animal Biosciences*, *7*(Volume 7, 2019), 449-472. https://doi.org/10.1146/annurev-animal-030117-014523

Ostrander, E. A., & Wayne, R. K. (2005). The canine genome. *Genome Research*, *15*(12), 1706-1716. https://doi.org/10.1101/gr.3736605

Overgaard, N. H., Fan, T. M., Schachtschneider, K. M., Principe, D. R., Schook, L. B., & Jungersen, G. (2018). Of Mice, Dogs, Pigs, and Men: Choosing the Appropriate Model for Immuno-Oncology Research. *ILAR Journal*, *59*(3), 247-262. https://doi.org/10.1093/ilar/ily014

Pallotti, S., Piras, I. S., Marchegiani, A., Cerquetella, M., & Napolioni, V. (2022). Dog–human translational genomics: State of the art and genomic resources. *Journal of Applied Genetics*, *63*(4), 703-716. https://doi.org/10.1007/s13353-022-00721-z

Park, J. S., Withers, S. S., Modiano, J. F., Kent, M. S., Chen, M., Luna, J. I., Culp, W. T. N., Sparger, E. E., Rebhun, R. B., Monjazeb, A. M., Murphy, W. J., & Canter, R. J. (2016). Canine cancer immunotherapy studies: Linking mouse and human. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, *4*, 97. https://doi.org/10.1186/s40425-016-0200-7

Parker, H. G., & Ostrander, E. A. (2005). Canine Genomics and Genetics: Running with the Pack. *PLOS Genetics*, *1*(5), e58. https://doi.org/10.1371/journal.pgen.0010058

Pérez, R. F., Tejedor, J. R., Fernández, A. F., & Fraga, M. F. (2022). Aging and cancer epigenetics: Where do the paths fork? *Aging Cell*, *21*(10), e13709. https://doi.org/10.1111/acel.13709

Perlman, R. L. (2016). Mouse models of human disease. *Evolution, Medicine, and Public Health*, *2016*(1), 170-176. https://doi.org/10.1093/emph/eow014

Reisner, I. R., Houpt, K. A., & Shofer, F. S. (2005). National survey of owner-directed aggression in English Springer Spaniels. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *227*(10), 1594-1603. https://doi.org/10.2460/javma.2005.227.1594

Rowell, J. L., McCarthy, D. O., & Alvarez, C. E. (2011). Dog Models of Naturally Occurring Cancer. *Trends in molecular medicine*, *17*(7), 380-388. https://doi.org/10.1016/j.molmed.2011.02.004

Santiago-Rodriguez, T. M. (2024). Comparative oncology using domesticated dogs and their microbiome. *Frontiers in Veterinary Science*, *11*. https://doi.org/10.3389/fvets.2024.1378551

Sarver, A. L., Makielski, K. M., DePauw, T. A., Schulte, A. J., & Modiano, J. F. (2022). Increased risk of cancer in dogs and humans: A consequence of recent extension of lifespan beyond evolutionarily-determined limitations? *Aging and cancer*, *3*(1), 3-19. https://doi.org/10.1002/aac2.12046

Schiffman, J. D., & Breen, M. (2015). Comparative oncology: What dogs and other species can teach us about humans with cancer. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *370*(1673), 20140231. https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0231

Shearin, A. L., & Ostrander, E. A. (2010). Leading the way: Canine models of genomics and disease. *Disease Models & Mechanisms*, *3*(1-2), 27-34. https://doi.org/10.1242/dmm.004358

Sultan, F., & Ganaie, B. A. (2018). Comparative oncology: Integrating human and veterinary medicine. *Open Veterinary Journal*, *8*(1), 25-34. https://doi.org/10.4314/ovj.v8i1.5

Takada, M., Smyth, L. A., Thaiwong, T., Richter, M., Corner, S. M., Schall, P. Z., Kiupel, M., & Yuzbasiyan-Gurkan, V. (2019). Activating Mutations in PTPN11 and KRAS in Canine Histiocytic Sarcomas. *Genes*, *10*(7), 505. https://doi.org/10.3390/genes10070505

Tarone, L., Barutello, G., Iussich, S., Giacobino, D., Quaglino, E., Buracco, P., Cavallo, F., & Riccardo, F. (2019). Naturally occurring cancers in pet dogs as pre-clinical models for cancer immunotherapy. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, *68*(11), 1839-1853. https://doi.org/10.1007/s00262-019-02360-6

Wang, G., Zhai, W., Yang, H., Fan, R., Cao, X., Zhong, L., Wang, L., Liu, F., Wu, H., Cheng, L., Poyarkov, A. D., Poyarkov JR, N. A., Tang, S., Zhao, W., Gao, Y., Lv, X., Irwin, D. M., Savolainen, P., Wu, C.-I., & Zhang, Y. (2013). The genomics of selection in dogs and the parallel evolution between dogs and humans. *Nature Communications*, *4*(1), Article 1. https://doi.org/10.1038/ncomms2814

Wayne, R. K., & Ostrander, E. A. (2007). Lessons learned from the dog genome. *Trends in Genetics*, *23*(11), 557-567. https://doi.org/10.1016/j.tig.2007.08.013

Wu, K., Rodrigues, L., Post, G., Harvey, G., White, M., Miller, A., Lambert, L., Lewis, B., Lopes, C., & Zou, J. (2023). Analyses of canine cancer mutations and treatment outcomes using real-world clinico-genomics data of 2119 dogs. *Npj Precision Oncology*, *7*(1), 8. https://doi.org/10.1038/s41698-023-00346-3

Zhang, L., Lu, Q., & Chang, C. (2020). Epigenetics in Health and Disease. En *Epigenetics in Allergy and Autoimmunity* (pp. 3-55). Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-15-3449-2_1

Zitvogel, L., Ma, Y., Raoult, D., Kroemer, G., & Gajewski, T. F. (2018). The microbiome in cancer immunotherapy: Diagnostic tools and therapeutic strategies. *Science*, *359*(6382), 1366-1370. https://doi.org/10.1126/science.aar6918

3. Conclusiones generales

A lo largo de este trabajo se abordó la problemática del elevado fracaso en el desarrollo de nuevas terapias oncológicas humanas, atribuido en parte a las limitaciones de los modelos preclínicos tradicionales, como los cultivos celulares y los modelos murinos. La revisión de la literatura permitió constatar que estos sistemas, si bien útiles, no replican de manera fiel la complejidad biológica, genética, inmunológica y ambiental en la que el cáncer se manifiesta en la especie humana.

Frente a este escenario, se analizó el valor emergente del perro como modelo en la investigación oncológica, dada su capacidad para desarrollar cáncer de forma espontánea en condiciones naturales compartidas con los humanos. Esta característica lo posiciona como un puente relevante entre los estudios preclínicos y la medicina traslacional. La convergencia biológica, la similitud genética, la diversidad racial, la progresión natural del cáncer y la respuesta inmunológica comparable entre ambas especies fueron identificadas como fortalezas clave del modelo canino. La reflexión crítica derivada de este análisis evidencia que, para mejorar la eficacia en el desarrollo de nuevas terapias, es necesario adoptar una visión más integradora que incorpore modelos espontáneos como el del perro, junto con una mayor inversión en infraestructura, estudios clínicos veterinarios y generación de datos genómicos. Asimismo, se reconoce la importancia de fortalecer los vínculos entre la medicina veterinaria y humana para consolidar la oncología comparada como un campo estratégico en la investigación biomédica. Con base en lo anterior, puede afirmarse que se cumplieron los objetivos del trabajo: se analizó críticamente la utilidad del modelo canino en oncología comparada, se compararon sus características clínicas y moleculares con las humanas, y se evidenció su valor como alternativa complementaria para superar las limitaciones actuales de los

Maestría en Ciencias Biológicas, facultad de Ciencias y Biotecnología, Universidad CES, El Poblado, calle 10A #22 – 04. Medellín (Colombia). alcaraz.santiago@uces.edu.co

modelos tradicionales. Estos hallazgos refuerzan la necesidad de promover una investigación colaborativa y traslacional que reconozca el potencial del perro no solo como paciente veterinario, sino también como modelo clave para avanzar en la comprensión y tratamiento del cáncer humano.

4. Referencias bibliográficas:

Chakraborty, S., & Rahman, T. (2012). The difficulties in cancer treatment. ecancermedicalscience, 6, ed16. https://doi.org/10.3332/ecancer.2012.ed16

Davis, B. W., & Ostrander, E. A. (2014). Domestic Dogs and Cancer Research: A Breed-Based Genomics Approach. ILAR Journal, 55(1), 59. https://doi.org/10.1093/ilar/ilu017

Dobson, J. M. (2013). Breed-Predispositions to Cancer in Pedigree Dogs. ISRN Veterinary Science, 2013, 941275. https://doi.org/10.1155/2013/941275

London, C. A., Gardner, H., Zhao, S., Knapp, D. W., Utturkar, S. M., Duval, D. L., Chambers, M. R., Ostrander, E., Trent, J. M., & Kuffel, G. (2023). Leading the pack: Best practices in comparative canine cancer genomics to inform human oncology. Veterinary and Comparative Oncology, 21(4), 565-577. https://doi.org/10.1111/vco.12935

Oh, J. H., & Cho, J.-Y. (2023). Comparative oncology: Overcoming human cancer through companion animal studies. Experimental & Molecular Medicine, 55(4), 725-734. https://doi.org/10.1038/s12276-023-00977-3

Ostrander, E. A. (2012). Both Ends of the Leash—The Human Links to Good Dogs with Bad Genes. New England Journal of Medicine, 367(7), 636-646. https://doi.org/10.1056/NEJMra1204453

Pinho, S. S., Carvalho, S., Cabral, J., Reis, C. A., & Gärtner, F. (2012). Canine tumors: A spontaneous animal model of human carcinogenesis. Translational Research, 159(3), 165-172. https://doi.org/10.1016/j.trsl.2011.11.005

Rowell, J. L., McCarthy, D. O., & Alvarez, C. E. (2011). Dog Models of Naturally Occurring Cancer. Trends in molecular medicine, 17(7), 380-388. https://doi.org/10.1016/j.molmed.2011.02.004

Santiago-Rodriguez, T. M. (2024). Comparative oncology using domesticated dogs and their microbiome. Frontiers in Veterinary Science, 11. https://doi.org/10.3389/fvets.2024.1378551

Schiffman, J. D., & Breen, M. (2015). Comparative oncology: What dogs and other species can teach us about humans with cancer. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, 370(1673), 20140231. https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0231

Sultan, F., & Ganaie, B. A. (2018). Comparative oncology: Integrating human and veterinary medicine. Open Veterinary Journal, 8(1), 25-34. https://doi.org/10.4314/ovj.v8i1.5

Tarone, L., Barutello, G., Iussich, S., Giacobino, D., Quaglino, E., Buracco, P., Cavallo, F., & Riccardo, F. (2019). Naturally occurring cancers in pet dogs as pre-clinical models for cancer immunotherapy. Cancer Immunology, Immunotherapy, 68(11), 1839-1853. https://doi.org/10.1007/s00262-019-02360-6