**Sanitas**
**Revista arbitrada de ciencias de la salud**
**Vol. 4(especial6), 242-249, 2026**
**DOI: https://doi.org/10.62574/sanitas.v4iespecial6.035**

# Factores genéticos del osteosarcoma canino y su aplicación diagnóstica y terapéutica: revisión sistemática

# Genetic factors in canine osteosarcoma and their diagnostic and therapeutic application: a systematic review

Laura Elizabeth Harte
laurah67@uniandes.edu.ec
**Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ecuador**
https://orcid.org/0009-0008-1878-5869

Diana Gabriela Chamorro-Ortiz
dianaco50@uniandes.edu.ec
**Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ecuador**
https://orcid.org/0009-0000-9453-3219

Karen Nayeli Zuña-Paramo
karenzp03@uniandes.edu.ec
**Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ecuador**
https://orcid.org/0009-0002-8448-2563

Raúl González-Salas
ua.raulgonzalez@uniandes.edu.ec
**Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ecuador**
https://orcid.org/0000-0003-1623-3709

## RESUMEN

**Objetivo:** analizar la evidencia sobre los factores genéticos asociados con el riesgo y el pronóstico del osteosarcoma canino y su posible aplicación diagnóstica y terapéutica. **Método:** revisión sistemática según la declaración PRISMA 2020 de estudios epidemiológicos, de asociación genómica, de secuenciación y transcriptómicos publicados entre 2013 y 2023 en PubMed, SpringerLink y Google Académico. **Resultados:** se incluyeron ocho estudios. El peso superior a 40 kg y razas como el rottweiler y el gran danés aumentaron el riesgo; la región reguladora de CDKN2A/B fue el principal locus heredable. TP53 estuvo alterado en el 71-83 % de los tumores, y SETD2 y DMD fueron mutaciones recurrentes; las mutaciones de sentido erróneo de TP53 y las firmas inmunitarias se asociaron con mayor supervivencia. **Conclusión:** los marcadores genéticos podrían orientar el cribado, el pronóstico y la terapia dirigida.
**Descriptores:** osteosarcoma; perros; predisposición genética a la enfermedad. (Fuente, DeCS).

## ABSTRACT

**Objective:** To analyse the evidence on genetic factors associated with the risk and prognosis of canine osteosarcoma and their potential diagnostic and therapeutic application. **Method:** Systematic review following the PRISMA 2020 statement of epidemiological, genome-wide association, sequencing and transcriptomic studies published between 2013 and 2023 in PubMed, SpringerLink and Google Scholar. **Results:** Eight studies were included. Body weight above 40 kg and breeds such as the Rottweiler and Great Dane increased risk; the CDKN2A/B regulatory region was the main heritable locus. TP53 was altered in 71-83% of tumours, and SETD2 and DMD were recurrent mutations; TP53 missense mutations and immune signatures were associated with longer survival. **Conclusion:** Genetic markers could guide screening, prognosis and targeted therapy.
**Descriptors:** osteosarcoma; dogs; genetic predisposition to disease. (Source, DeCS).

Recibido: 04/08/2026. Revisado: 12/08/2026. Aprobado: 15/09/2026. Publicado: 01/10/2026.
**Original breve**

## INTRODUCCIÓN

El osteosarcoma es la neoplasia ósea primaria más frecuente en el perro (*Canis lupus familiaris*). Varshney et al. señalaron que representa entre el 80 % y el 90 % de los tumores óseos primarios caninos y que es más de quince veces más frecuente en los perros que en las personas, en quienes se considera un tumor raro (1). Afecta sobre todo a perros de razas grandes y gigantes.

El pronóstico continúa siendo desfavorable. Wilk y Zabielska-Koczywąs estimaron que entre el 80 % y el 90 % de los perros presenta micrometástasis pulmonares en el momento del diagnóstico, que las células tumorales se diseminan por vía hematógena y que menos del 20 % de los pacientes sobrevive más de dos años, probablemente por la enfermedad metastásica (2). Además, Luu et al. advirtieron que el tratamiento basado en la amputación y la quimioterapia apenas ha mejorado en las últimas tres décadas, por lo que propusieron desarrollar biomarcadores pronósticos y predictivos que permitan estratificar a los pacientes y anticipar su respuesta al tratamiento (3).

El osteosarcoma canino comparte numerosas características clínicas y moleculares con el osteosarcoma humano. Simpson et al. destacaron que los perros con osteosarcoma espontáneo constituyen una población de pacientes paralela a la humana, útil para estudiar los mecanismos de la enfermedad y para evaluar nuevos fármacos, aunque también existen diferencias entre ambas especies que deben tenerse en cuenta (4).

La marcada predisposición de determinadas razas sugiere un componente hereditario importante. Arendt y Dobson describieron un mayor riesgo en el rottweiler, el galgo, el lobero irlandés, el leonberger y el gran pirineo, y señalaron que las diferencias entre razas indican que una fracción sustancial del riesgo de sarcoma se explica por la genética; asimismo, compararon estos hallazgos con los síndromes hereditarios humanos de predisposición al sarcoma, como el síndrome de Li-Fraumeni, asociado con TP53, y la predisposición ligada a RB1 (5). Por ello, el objetivo de esta revisión fue analizar la evidencia sobre los factores genéticos asociados con el riesgo y el pronóstico del osteosarcoma canino y su posible aplicación al diagnóstico y al tratamiento.

## MÉTODO

Se realizó una revisión sistemática siguiendo las recomendaciones de la declaración PRISMA 2020 (6). La búsqueda se efectuó en PubMed, SpringerLink y Google Académico, con combinaciones de los términos canine osteosarcoma, osteosarcoma, genetics, genome-wide association, TP53, CDKN2A, whole-exome sequencing, gene expression y biomarkers, en español e inglés.

Se incluyeron estudios originales publicados entre 2013 y 2023 en revistas con revisión por pares, realizados en perros con osteosarcoma espontáneo, que evaluaran factores de riesgo genéticos o de raza, alteraciones somáticas del tumor o perfiles de expresión génica con valor pronóstico. Se excluyeron tesis, libros, cartas al editor, páginas web, documentos sin revisión por pares, estudios exclusivamente con líneas celulares o modelos murinos y artículos publicados en revistas con prácticas editoriales cuestionables. Se revisaron los títulos, los resúmenes y los textos completos, y de cada estudio se extrajeron el diseño, la población, el método de análisis y los hallazgos principales. Debido a la heterogeneidad de los diseños, los resultados se sintetizaron de forma narrativa en tres ejes: predisposición racial y hereditaria, alteraciones somáticas del tumor y marcadores pronósticos.

## RESULTADOS

Se incluyeron ocho estudios publicados entre 2013 y 2023: un estudio de casos y controles basado en registros clínicos, dos estudios de asociación de genoma completo, un estudio de genotipado combinado con secuenciación de ARN, dos estudios de secuenciación del tumor, un estudio genómico y transcriptómico de supervivencia y un estudio de perfiles transcriptómicos pronósticos. La Tabla 1 resume sus características:

**Tabla 1.** *Características de los estudios incluidos en la revisión.*

| Estudio | Diseño y población | Variable evaluada | Hallazgos principales |
|---|---|---|---|
| Edmunds et al., 2021 (7) | Casos y controles; 1756 casos y 905 211 controles del Reino Unido | Raza, peso y conformación corporal | Rottweiler y gran danés con odds más de 10 veces mayores; peso superior a 40 kg con OR 45,44 frente a menos de 10 kg |
| Karlsson et al., 2013 (8) | GWAS en galgos, rottweilers y loberos irlandeses | Loci de riesgo heredables | 33 loci explicaron el 55-85 % de la varianza fenotípica; principal señal en una región reguladora próxima a CDKN2A/B |
| Letko et al., 2021 (9) | GWAS; 273 casos y 365 controles leonberger | Loci de riesgo y heredabilidad | Locus de CDKN2A/B en el cromosoma 11; haplotipo de riesgo en 0,53 de los casos frente a 0,38 de los controles; heredabilidad del 20,6 % |
| Simpson et al., 2020 (10) | 379 loberos irlandeses y 1019 rottweilers; secuenciación de ARN tumoral | Repeticiones de poliglutamina del receptor androgénico y expresión génica | Sin asociación con el receptor androgénico; 1281 genes con expresión alterada, entre ellos MMP3, POSTN y DKK3 |

| Estudio | Diseño y población | Variable evaluada | Hallazgos principales |
|---|---|---|---|
| Sakthikumar et al., 2018 (11) | Secuenciación del exoma de 66 tumores de golden retriever, rottweiler y galgo | Mutaciones somáticas | TP53 alterado en el 83 % de los perros; SETD2 fue el segundo gen más mutado; 11 genes significativamente mutados |
| Gardner et al., 2019 (12) | Análisis genómico de 59 tumores | Mutaciones somáticas | Alteraciones de TP53 en el 71 %, de DMD en el 50 % y de SETD2 en el 42 % de los tumores |
| Das et al., 2021 (13) | Exoma de 26 tumores y microarreglos de 108 muestras | TP53, expresión inmunitaria y supervivencia | Mutaciones de sentido erróneo de TP53 con mayor intervalo libre de enfermedad (296 frente a 95 días); genes inmunitarios aumentados en los supervivientes largos |
| Mannheimer et al., 2023 (14) | Cohorte clínica canina con datos transcriptómicos y validación en humanos | Firmas de expresión génica | Firmas pronósticas aplicables a perros y personas; vías inmunitarias compartidas, con macrófagos y linfocitos T CD8+ |

**Fuente:** elaboración propia (2026). GWAS: estudio de asociación de genoma completo; OR: odds ratio.

### Predisposición racial y hereditaria

En el estudio de casos y controles de Edmunds et al., con 1756 casos de osteosarcoma apendicular y axial y 905 211 perros control atendidos en atención primaria del Reino Unido, el rottweiler y el gran danés presentaron odds más de diez veces superiores a las de los perros mestizos, y el rhodesian ridgeback apareció como una raza predispuesta no descrita previamente (OR 11,31). Los perros de más de 40 kg tuvieron odds 45 veces mayores que los de menos de 10 kg (7).

Karlsson et al., mediante estudios de asociación de genoma completo en galgos, rottweilers y loberos irlandeses, identificaron 33 loci heredables que explicaron entre el 55 % y el 85 % de la varianza fenotípica en cada raza; la señal principal se localizó en una región reguladora situada unas 150 kilobases antes de los genes supresores CDKN2A/B, con una frecuencia del alelo de riesgo superior al 90 % en dos razas, y modificaba un potenciador conservado que también es activo en células de osteosarcoma humano (8). Letko et al. confirmaron la importancia de esta región en el leonberger: en 273 casos y 365 controles, el haplotipo de riesgo del locus de CDKN2A/B apareció en el 53 % de los cromosomas de los casos y en el 38 % de los controles, con una heredabilidad estimada del 20,6 % (9). En cambio, Simpson et al. no encontraron asociación entre la longitud de las repeticiones de poliglutamina del receptor androgénico y el osteosarcoma en loberos irlandeses ni en

rottweilers, aunque el análisis tumoral identificó genes sobreexpresados, como MMP3, POSTN y DKK3 (10).

### Alteraciones somáticas del tumor

La secuenciación de los tumores mostró que TP53 es el gen alterado con mayor frecuencia. Sakthikumar et al. observaron mutaciones o alteraciones del número de copias de TP53 en el 83 % de 66 perros de tres razas predispuestas e identificaron a SETD2, un gen que codifica una metiltransferasa de histonas, como el segundo gen mutado con mayor frecuencia (11). De forma independiente, Gardner et al., en 59 tumores, describieron alteraciones de TP53 en el 71 % de los casos y alteraciones probablemente inactivadoras de DMD y de SETD2 en el 50 % y el 42 %, respectivamente (12).

### Marcadores pronósticos

No todas las alteraciones de TP53 tienen el mismo significado pronóstico. Das et al. encontraron que los perros con mutaciones de sentido erróneo de TP53 presentaron un intervalo libre de enfermedad mediano de 296 días, frente a 95 días en los perros con TP53 nativo o con alteraciones que anulaban el gen, y que los tumores de los supervivientes largos expresaban más genes relacionados con la respuesta inmunitaria antitumoral (13). Del mismo modo, Mannheimer et al. identificaron firmas de expresión génica con valor pronóstico tanto en perros como en pacientes humanos, y describieron alteraciones compartidas en las vías de señalización inmunitaria, con presencia de macrófagos y linfocitos T CD8+ en ambos tipos de tumores (14).

## DISCUSIÓN

Los estudios revisados confirman que el osteosarcoma canino tiene un componente genético importante, que actúa en dos niveles. En el nivel hereditario, el tamaño corporal y la raza determinan buena parte del riesgo (7), y la región reguladora de CDKN2A/B aparece de forma reiterada como el principal locus de predisposición en distintas razas (8,9). En el nivel somático, la inactivación de TP53 es casi constante y se acompaña de alteraciones recurrentes en SETD2 y DMD (11,12). Estos hallazgos concuerdan con la revisión de Arendt y Dobson, que sitúa a CDKN2A/B y a otros genes supresores de tumores en el centro de la predisposición al sarcoma en el perro (5).

Desde el punto de vista diagnóstico, la elevada frecuencia del alelo de riesgo de CDKN2A/B en algunas razas (8) limita su utilidad como prueba individual en esas poblaciones, ya que la mayoría de los perros lo portan. Por ello, los programas de cribado deberían combinar marcadores genéticos con la raza, el peso y la edad, y orientarse a la vigilancia clínica de los perros de mayor riesgo más que a predecir la enfermedad en un animal concreto.

En cuanto al pronóstico, la diferencia entre los tipos de mutación de TP53 y la asociación entre la expresión de genes inmunitarios y la supervivencia (13,14) indican que la caracterización molecular del tumor podría complementar la estadificación clínica. Esta posibilidad coincide con la propuesta de Luu et al. de desarrollar biomarcadores tisulares y de biopsia líquida, como las células tumorales circulantes, los microARN y las vesículas extracelulares, para estratificar a los pacientes (3). Dado que la mayoría de los perros presenta micrometástasis en el momento del diagnóstico (2), estos marcadores serían especialmente útiles para seleccionar a los pacientes que se beneficiarían de tratamientos adyuvantes más intensivos.

En el plano terapéutico, la medicina comparada ofrece oportunidades relevantes. En el osteosarcoma humano, Gill y Gorlick señalaron que la supervivencia apenas ha mejorado en cuatro décadas y que las nuevas estrategias se dirigen a proteínas de superficie, como B7-H3, GD2 y HER2, mediante conjugados anticuerpo-fármaco o terapias celulares, junto con la inhibición de los puntos de control inmunitario y la selección de pacientes basada en biomarcadores (15). La similitud de las vías inmunitarias entre ambas especies (14) y la elevada incidencia de la enfermedad en el perro (1,4) justifican la realización de ensayos clínicos en perros con osteosarcoma espontáneo.

Entre las limitaciones de esta revisión, la mayoría de los estudios se realizó en pocas razas, los métodos de análisis fueron heterogéneos y no fue posible una síntesis cuantitativa. Además, ningún estudio incluyó perros del Ecuador.

## CONCLUSIÓN

La evidencia disponible indica que el riesgo de osteosarcoma canino depende en gran medida de la raza y del tamaño corporal, y que la región reguladora de CDKN2A/B es el principal locus de predisposición hereditaria en varias razas. En el tumor, TP53 está alterado en la mayoría de los casos y SETD2 y DMD son mutaciones recurrentes, mientras que el tipo de mutación de TP53 y las firmas de expresión inmunitaria se asocian con la supervivencia. Estos marcadores podrían orientar el cribado de los perros de alto riesgo, la estratificación pronóstica y el desarrollo de terapias dirigidas, aunque su aplicación clínica requiere validación en poblaciones más amplias.

## FINANCIAMIENTO

No monetario.

## CONFLICTO DE INTERÉS

No existe conflicto de interés con personas o instituciones ligadas a la investigación.

## AGRADECIMIENTOS

A UNIANDES.

## REFERENCIAS

1. Varshney J, Scott MC, Largaespada DA, Subramanian S. Understanding the osteosarcoma pathobiology: a comparative oncology approach. Vet Sci. 2016;3(1):3.
2. Wilk SS, Zabielska-Koczywąs KA. Molecular mechanisms of canine osteosarcoma metastasis. Int J Mol Sci. 2021;22(7):3639.
3. Luu AK, Wood GA, Viloria-Petit AM. Recent advances in the discovery of biomarkers for canine osteosarcoma. Front Vet Sci. 2021;8:734965.
4. Simpson S, Rizvanov AA, Jeyapalan JN, de Brot S, Rutland CS. Canine osteosarcoma in comparative oncology: molecular mechanisms through to treatment discovery. Front Vet Sci. 2022;9:965391.
5. Arendt ML, Dobson JM. Sarcoma predisposition in dogs with a comparative view to human orthologous disease. Vet Sci. 2023;10(7):476.
6. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021;372:n71.
7. Edmunds GL, Smalley MJ, Beck S, Errington RJ, Gould S, Winter H, et al. Dog breeds and body conformations with predisposition to osteosarcoma in the UK: a case-control study. Canine Med Genet. 2021;8(1):2.
8. Karlsson EK, Sigurdsson S, Ivansson E, Thomas R, Elvers I, Wright J, et al. Genome-wide analyses implicate 33 loci in heritable dog osteosarcoma, including regulatory variants near CDKN2A/B. Genome Biol. 2013;14(12):R132.
9. Letko A, Minor KM, Norton EM, Marinescu VD, Drögemüller M, Ivansson E, et al. Genome-wide analyses for osteosarcoma in Leonberger dogs reveal the CDKN2A/B gene locus as a major risk locus. Genes (Basel). 2021;12(12):1964.
10. Simpson S, Dunning M, de Brot S, Alibhai A, Bailey C, Woodcock CL, et al. Molecular characterisation of canine osteosarcoma in high risk breeds. Cancers (Basel). 2020;12(9):2405.
11. Sakthikumar S, Elvers I, Kim J, Arendt ML, Thomas R, Turner-Maier J, et al. SETD2 is recurrently mutated in whole-exome sequenced canine osteosarcoma. Cancer Res. 2018;78(13):3421-31.
12. Gardner HL, Sivaprakasam K, Briones N, Zismann V, Perdigones N, Drenner K, et al. Canine osteosarcoma genome sequencing identifies recurrent mutations in DMD and the histone methyltransferase gene SETD2. Commun Biol. 2019;2:266.

13. Das S, Idate R, Regan DP, Fowles JS, Lana SE, Thamm DH, et al. Immune pathways and TP53 missense mutations are associated with longer survival in canine osteosarcoma. Commun Biol. 2021;4(1):1178.
14. Mannheimer JD, Tawa G, Gerhold D, Braisted J, Sayers CM, McEachron TA, et al. Transcriptional profiling of canine osteosarcoma identifies prognostic gene expression signatures with translational value for humans. Commun Biol. 2023;6(1):856.
15. Gill J, Gorlick R. Advancing therapy for osteosarcoma. Nat Rev Clin Oncol. 2021;18(10):609-24.

**Derechos de autor: 2026 Por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0).**

**https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/**