

Consideraciones teóricas sobre la perspectiva ecológica-evolutiva del cáncer

Theoretical considerations on the ecological-evolutionary perspective of cancer

Armando Ernesto Pérez Cala¹

Edgar Benítez Sánchez¹

Yelina de la Caridad Dominica Esteris¹

¹Hospital Militar "Dr. Joaquín Castillo Duany". Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

El cáncer constituye un serio problema de salud a nivel mundial. La introducción de una perspectiva ecológica y evolutiva de las neoplasias malignas tiene como propósito un enfoque más sistémico y objetivo a la naturaleza de este heterogéneo grupo de enfermedades. Con el objetivo de un acercamiento a las ideas más generalizadas existentes en la actualidad sobre la perspectiva ecológica-evolutiva del cáncer, se realizó la presente revisión. El cáncer es un fenómeno universal que afecta a todas las formas de organismos pluricelulares. El riesgo de desarrollar tumores malignos se encuentra estrechamente relacionado con los patrones de historias de vida trazados por el proceso evolutivo, acorde a la necesidad adaptativa de los organismos a los diferentes nichos ecológicos que ocupan. Existe asociación entre el desarrollo evolutivo de mecanismos protectores contra tumores malignos y el costo evolutivo de estos en términos de éxito reproductivo. El éxito reproductivo parece depender del tamaño corporal, la distribución de energía hacia procesos básicos y el riesgo basal de cáncer. La selección natural favorece mecanismos efectivos, que protejan contra el cáncer siempre que permitan una optimización de otros rasgos que determinen el éxito adaptativo. Las conclusiones derivadas de estos principios ecológicos y evolutivos, deben servir para una mejor caracterización de los factores dependientes tanto de los factores biológicos como de los ambientales que influyen en el riesgo de la carcinogénesis. Más del 90 % del

incremento del riesgo basal de cáncer, incluso en especies naturales, obedecen a la actividad humana, y por tanto, pueden ser modificables.

Palabras clave: carcinogénesis evolutiva; paradoja de Peto; teorías de historias de vida; ecología del cáncer.

ABSTRACT

Cancer is a serious health problem worldwide. The introduction of an ecological and evolutionary perspective of malignant neoplasms is aimed at a more systemic and objective approach to the nature of this heterogeneous group of diseases. This paper will review current thinking in the ecological-evolutionary perspective of cancer. Cancer is a universal phenomenon that affects all forms of multicellular organisms. The risk of developing malignant tumors closely associates to the patterns of life histories traced by the evolutionary process according to the adaptive need of organisms to the different ecological niches they occupy. There is an association between the evolutionary development of protective mechanisms against malignant tumors and their evolutionary cost in terms of reproductive success. The later seems to depend on body size, distribution of energy towards basic processes and basal risk of cancer. Natural selection favors effective mechanisms that protect against cancer if they allow optimization of other traits that determine adaptive success. These ecological and evolutionary principles allow concluding that they should serve to better characterize the factors depending on both biological and environmental factors that influence the risk of carcinogenesis. More than 90% of the increase in cancer basal risk, even in natural species, is due to human activity, and therefore, modification is possible.

Keywords: evolutionary carcinogenesis; Peto's paradox; life history theory; cancer ecology.

INTRODUCCIÓN

El cáncer constituye un relevante problema sanitario a nivel global. En numerosos países ya representa la primera causa de muerte.^(1,2,3,4) La incidencia, prevalencia y mortalidad por enfermedades neoplásicas, varía de manera notable entre los países desarrollados y los subdesarrollados, con registros más desfavorables a nivel de las naciones en vías de desarrollo.^(1,2,3,4) En Cuba, durante el 2016, los tumores malignos produjeron 24.303 defunciones (13.956 hombres y 10.347 mujeres).⁽⁵⁾

A pesar de los avances terapéuticos obtenidos en las últimas décadas, en lo referente al manejo de las enfermedades neoplásicas, son entidades potencialmente mortales. Cuando un tumor maligno se hace clínicamente manifiesto, es muy probable que haya culminado con todas las fases de su evolución natural, existan subclones metastásicos microscópicos diseminados, o peor aún, subclones con células resistentes a quimioterápicos u otras drogas citotóxicas.⁽⁶⁾ La estrategia óptima sigue centrada en la prevención.

A partir de la década de los 50 del siglo pasado comenzó a surgir una nueva perspectiva del cáncer, una perspectiva ecológica-evolutiva.^(6,7) Hasta la fecha mucho se ha escrito sobre el tema, pero ya existen ideas que pueden generalizarse.

Resulta de mucho interés un acercamiento a tales generalizaciones, para una mejor comprensión de la extensión y magnitud de ese complejo grupo de enfermedades englobadas en el término de "cáncer".⁽⁷⁾

El objetivo de la presente revisión se centra precisamente en ello: Aportar los principales elementos, teóricos y empíricos que caracterizan a los tumores malignos como fenómenos ecológicos-evolutivos.

DESARROLLO

1. Evolucionados por y contra el cáncer: ¿Refleja bien al contenido que sigue?

1.1 ¿Qué es el éxito adaptativo?

Para tener éxito adaptativo, todo organismo tiene primero que nacer, crecer, desarrollarse y alcanzar edad reproductiva. Como son etapas previas que pueden lograrse o no, se habla de éxito adaptativo en términos de probabilidades. El éxito adaptativo es la probabilidad que tiene todo organismo vivo de transmitir sus genes a la descendencia.⁽⁸⁾

1.2 ¿Por qué existen mecanismos protectores contra el cáncer?

Parece una pregunta ilógica con respuesta obvia: Existen mecanismos protectores contra el cáncer, precisamente para no desarrollarlo. Sin embargo, la respuesta a la interrogante, lleva implícita un profundo principio evolutivo-ecológico que no se debe pasar por alto si desea tener un acercamiento a la esencia del cáncer: La respuesta más adecuada tendría otra connotación.

Existen organismos pluricelulares, que para mantenerse como tales, les es indispensable la cooperación y armonía ecológica de todas las células que los componen.⁽⁹⁾

El cáncer es una perturbación de la armonía y cooperación pluricelular ya que, a partir de la activación y puesta en marcha de una evolución somática anormal, una única célula comienza a multiplicarse de manera descontrolada hasta formar un tejido anómalo que beneficia y aporta éxito adaptativo a un conjunto de células mutadas, en detrimento de todo el organismo.^(9,10,11)

1.3 ¿Por qué existen entonces organismos pluricelulares que corren el riesgo de desarrollar una evolución somática anormal en el interior de sus cuerpos?

La formación de un organismo pluricelular requiere la subordinación de la conducta de una única célula a las exigencias del total. Es lógico admitir que en todo individuo pluricelular existe un verdadero conflicto derivado de: 1) las ventajas que aportarían a corto plazo, para una única célula comenzar a multiplicarse de manera superior al resto, por medio de la reproducción asexual; 2) las ventajas de inhibir dicha "tentación egoísta", porque la cooperación del conjunto favorecería a largo plazo la reproducción sexual del organismo completo.⁽¹²⁾

O sea, el conflicto de las ventajas de una célula, contra las ventajas de todo un individuo. La aparición de la multicelularidad se produjo gracias al agrupamiento de

varias células que poseían la capacidad de vivir y reproducirse de manera aislada e independiente. Su integración inhibió el potencial auto reproductivo de cada una de ellas, pero no ha sido capaz de eliminarlo.⁽¹²⁾

Esto ha hecho la evolución en los individuos pluricelulares: Sacrificar las ventajas de la reproducción asexual de una sola célula a corto plazo, en pos de garantizar las ventajas de todo el organismo a largo plazo a través de la reproducción sexual.^(12,13,14)

1.4 ¿Cuáles son dichos mecanismos protectores?

La vida, en su forma unicelular y simple apareció hará unos 4.000 millones de años. Resulta sorprendente que haya existido durante dos tercios de ese tiempo, cumpliendo con sus requerimientos de supervivencia en esa forma sencilla. Las exigencias ambientales propiciaron la aparición de la multicelularidad y la selección natural operó positivamente sobre aquellos organismos que poseían mejores mecanismos para mantener la cooperación y armonía, entre los millones de células que los constituían, los que de manera general pueden resumirse del siguiente modo: 1) disminución de la población celular efectiva; 2) arquitectura de los tejidos; 3) existencia de genes supresores de tumores; y 4) sistema inmune más eficaz.^(15,16,17)

La selección natural actúa sobre una población efectiva, aquella fracción poblacional que es capaz de reproducirse. En este aspecto es exigente y elimina a los embriones que porten caracteres desventajosos; no contribuirán a aumentar la población efectiva. En cuanto a los individuos de edades avanzadas, la selección natural se torna "ciega" y deja de influir sobre ellos, porque tampoco forman parte de la población efectiva, ya que han sobrepasado su edad reproductiva.⁽¹⁸⁾

A nivel del cuerpo de un organismo pluricelular, ¿Quién constituye su población efectiva?, pues las células madres. Esas poseen la propiedad de originar varias estirpes celulares a partir de sus divisiones y a la vez capaces de auto renovarse. Se convierten en "blanco perfecto" para la puesta en marcha de una evolución somática. Los organismos multicelulares han desarrollado varias estrategias para disminuir sus poblaciones celulares efectivas, entre las que se destacan: 1) la propia disminución del número de células madres. Los organismos pluricelulares están constituidos por proporciones mayores de células somáticas completamente diferenciadas o en vías de estarlo en comparación con los "focos" de células madres que sirven de reserva; 2) las células madres poseen poca tolerancia a las mutaciones, y ante eventos mínimos que alteren su material genético, mueren; 3) cuando se dividen, conservan su molécula original de ADN (ADN matriz), transmiten las copias de este a las descendientes. Con ello, los errores que acontecen durante el proceso, son heredados por las células hijas, a quienes corresponde lidiar con ellos.⁽¹⁵⁾

Uno de los tantos hechos de la evolución, que causan admiración, es la propia arquitectura de los tejidos en los organismos pluricelulares.⁽¹⁶⁾ Se encuentran conformados por compartimientos celulares, con las respectivas células madres y sus descendientes, bien delimitados por barreras físicas de otros compartimientos celulares.⁽¹⁶⁾ La propia existencia de estos compartimientos constituye una eficaz estrategia supresora de evolución somática. Quedan definidos como las unidades proliferativas de los organismos pluricelulares. El fenómeno puede explicarse a través de la metáfora de "distribuir el problema", de mantener la integridad de los organismos en varios "sub-problemas", que serían las unidades proliferativas.^(16,17)

Lo anterior puede ilustrarse con un ejemplo. Los compartimientos celulares en el intestino humano, se encuentran estructurados en forma de criptas, donde las células madres, escasas, se localizan en el fondo, mientras sus descendientes, más numerosas, van "escalando" por las laderas hasta alcanzar la cima, donde, ya envejecidas, mueren y se descaman. Las criptas intestinales están expuestas a una ingente cantidad de mutágenos (bacterias y toxinas de su metabolismo, toxinas derivadas de algunos alimentos ingeridos, etc.) y no es infrecuente que sus células sufran mutaciones. Pero la estructura de la cripta funciona como un verdadero "lavador" de mutaciones, ya que a las células mutadas no les queda otro camino que llegar a la cima, y ser eliminadas.⁽¹⁷⁾

En última instancia son los genes y sus productos, las proteínas, quienes regulan la conducta celular. En cada una de las células existen genes conocidos como proto-oncogenes, cuya función esencial es estimular la proliferación y supervivencia celular. Sin embargo, cuando dichos proto-oncogenes sufren alteraciones, se convierten en oncogenes y "disparan" la multiplicación celular de manera descontrolada.⁽¹⁹⁾

Afortunadamente, además de proto-oncogenes, existen otros que controlan, regulan, e incluso se oponen a la actividad de aquellos. Se les conoce como genes supresores o anti-oncogenes.⁽¹⁷⁾

Al igual que los proto-oncogenes, los anti-oncogenes son tan diversos y forman parte de programas genéticos tan complejamente interrelacionados, que caracterizarlos escapa a los propósitos del presente trabajo. Sería suficiente ejemplificar uno de ellos.

El gen TP53 codifica una proteína que lleva su mismo nombre, proteína TP53. Cuando el ADN de una célula sufre algún tipo de lesión, la proteína TP53 se activa y de inmediato "ordena" la detención del ciclo vital de la célula.⁽¹⁷⁾ Esta será incapaz de dividirse hasta tanto TP53 no sea "informada" de que el daño al ADN ha sido reparado. Entonces, este verdadero "policia molecular" permitirá que la célula cumpla con su ciclo vital.^(17,19) Si el daño no puede corregirse, TP53 pone en marcha el proceso de suicidio celular programado y la célula enferma es eliminada.^(17,19)

El sistema inmune es una increíble y sofisticada red de células especializadas en la vigilancia y defensa de los organismos pluricelulares, tanto de agentes extraños, como de células propias con comportamiento anómalo, e incluso de otras que entran en el proceso fisiológico de envejecimiento celular.⁽²⁰⁾ Numerosos autores defienden la teoría, de que el sistema inmune surgió a lo largo de la evolución, justamente para mantener la cooperación y el equilibrio armónico entre las diversas poblaciones celulares que conforman a los seres multicelulares.^(20,21)

El surgimiento y evolución de los organismos pluricelulares significó un indudable salto de complejidad en la organización de la materia viva. La selección natural operó de modo positivo solo sobre aquellos organismos con los mecanismos más eficaces para mantener la cooperación entre las numerosas células que las componen. Dichos mecanismos actúan de manera "coercitiva" para que el conflicto célula vs organismo exista al nivel "más bajo posible" y garantice el éxito reproductivo del organismo pluricelular. Pero las probabilidades de que este conflicto desemboque en una evolución somática inapropiada, no son inexistentes.

Existe, por tanto, todo el derecho a preguntarse, ¿cáncer para todo el que sea pluricelular?

2. ¿Cáncer para todo el mundo?

Cuando se hace referencia al cáncer como fenómeno que perturba la cooperación en la multicelularidad, se hace necesario hablar de acontecimientos "parecidos al cáncer", a los que se conceptúan como: Alteraciones de la cooperación celular que devienen en una proliferación descontrolada y una diferenciación alterada, que desarmoniza la arquitectura multicelular.⁽¹⁹⁾ El fenómeno se ha registrado desde las esponjas, los hongos, las bacterias que forman colonias o biofilm y las algas.^(22,23)

Las neoplasias han sido reportadas en equinodermos, hemicordados, planarias, lombrices de tierra y en moluscos. En ostras y mejillones la prevalencia va del 3,3 % al 50 %.⁽²²⁾ En crustáceos y arácnidos, insectos como *Drosophila*, donde se han registrado tumores que remedan a los linfomas, leucemias, tumores neuroepiteliales y tumores gastrointestinales que metastizan y matan al hospedero.⁽²²⁾

Se ha documentado en anémonas, hidras y corales. El epiteloma calicoblástico posee atributos cancerosos como la proliferación descontrolada, la invasión tisular, la angiogénesis y la disminución de la aptitud reproductiva en grandes masas de los corales en Filipinas.^(22,24)

El cáncer ha sido atestiguado en todos los cordados. Las aves y reptiles poseen menores tasas de tumores que los mamíferos (1,9 % en aves, 2,2 % en reptiles, y 2,8 % en mamíferos).^(25,26,27,28,29)

Las plantas también desarrollan formas de cáncer, en las parecen ser menos letales, porque en estas la inestabilidad genética típica de las neoplasias, favorece una mayor diversidad morfológica y funcional, que les sería de provecho en ambientes adversos y constantemente cambiantes.⁽²²⁾

El cáncer o sus "fenómenos análogos" constituyen elementos inherentes a la propia multicelularidad y su distribución es sencillamente universal.

Se hace patente una idea: Mientras más compleja sea la multicelularidad, mayor riesgo existe de desarrollar un tumor.

Un concepto lo más cercano posible a lo que se refiere como multicelularidad compleja, se obtiene a partir del siguiente axioma: Un organismo pluricelular posee mayor complejidad mientras más número de células tenga y más tiempo dure.⁽³⁰⁾ Cuando mayor es el número de células, más difícil se hará para el organismo mantener la cooperación entre estas. Del mismo modo, a mayor longevidad, mayor tiempo de exposición a los agentes mutágenos ambientales, o mayor acumulación de mutaciones durante los procesos normales de replicación del ADN, indispensables para la renovación celular. Mientras mayor tamaño corporal y longevidad, mayor complejidad, mayor conflicto célula vs organismo y por consiguiente mayor riesgo de desarrollar cáncer.⁽³⁰⁾ La lógica parece impecable, pero, ¿es así realmente?

2.1 La paradoja de Peto

Un ser humano promedio, de 70 kg de peso, posee aproximadamente 60.000 millones de células y tiene un riesgo promedio de sufrir cáncer de un 30 %. La ballena azul, por su parte, pesa más de 30.000 kg, posee 1.000 veces más células que el humano, dura un promedio de 200 años, pero no se ha demostrado que posea una mayor tasa de neoplasias, cuando de acuerdo con la lógica antes enunciada debiese tener 1.000 oportunidades más de desarrollarlas.⁽³⁰⁾

A este fenómeno se le ha llamado "Paradoja de *Peto*", en honor al autor que la propuso en 1975 y se hace extensiva a los animales que superan al hombre en tamaño corporal y lo sobrepasan o igualan en longevidad. De igual modo, a animales mucho más pequeños, en los que habría de esperar menores tasas de cánceres gracias a su pequeño tamaño y corta vida, sin embargo, la frecuencia de tumores malignos es bastante cercana al humano.⁽³⁰⁾

El número de trabajos que pretende resolver la paradoja de *Peto* es enorme y el debate permanece abierto en la actualidad.^(31,32,33)

La paradoja parece tener convincentes explicaciones, o sea, los grandes organismos pluricelulares de larga vida, igualan su riesgo de padecer cáncer al de los organismos pequeños y de corta duración, al mejorar sus mecanismos de supresión tumoral.⁽³¹⁾ Sin embargo, se da el caso "discordante" de que por ejemplo, las ratas topo desnudas, con peso aproximado de 35 gramos, poseen una excepcional esperanza de vida de unos 30 años y han demostrado una resistencia única al cáncer.⁽²²⁾

Las investigaciones sobre el genoma de numerosos mamíferos, no han demostrado fuerte correlación entre el tamaño corporal y el número de copias por célula de genes supresores, ya que se ha evidenciado tal redundancia, tanto en organismos grandes como en pequeños.⁽³¹⁾

Hay quienes cuestionan la paradoja a través de argumentos tan lógicos como los que pretenden explicarla.⁽³⁴⁾ El problema radica en que cada teoría busca por separado, satisfacer la inmensa cantidad de variables implicadas en la dinámica de los organismos pluricelulares y sus mecanismos para disminuir el riesgo de cáncer. Es casi seguro que todas tengan su parte de razón. La teoría evolutiva acude en ayuda, para integrarlas a todas.

Lo ideal para todo organismo pluricelular, sería emplear toda su energía en el mantenimiento de su multicelularidad. Cada día es un enfrentamiento al medio ambiente, hay que restablecer los recursos gastados, regenerar tejidos envejecidos, reparar heridas, eliminar agentes parásitos y revisar el estado de las células.⁽³⁵⁾ Si se invirtiera toda la energía en el mantenimiento corporal, todo organismo pluricelular sería eterno, eternamente joven y con toda probabilidad libre de cáncer.

Este no es el caso en la vida real, porque todo individuo multicelular tiene que crecer, desarrollarse, reproducirse y cada una de estas funciones biológicas demanda energía. Como la energía es finita, resulta obligado, que tenga que sustraer parte de la destinada en mantenerse, para invertirla en las funciones básicas antes mencionadas.^(11,36)

El otro ideal para todo organismo pluricelular, sería distribuir de manera proporcional su energía en crecer, desarrollarse y reproducirse, administrándola con tal rigor de equidad, que siempre le quedaría la indispensable cantidad para mantenerse. Tampoco sucede así en la vida real. Son las exigencias ambientales las que imponen la prioridad, ritmo, duración e intensidad de la inversión energética en todos los seres vivos.⁽³⁵⁾

En lo que respecta al cáncer, ¿encontrará la paradoja de *Peto* una explicación satisfactoria acorde a las circunstancias evolutivas-ecológicas que determinan el desarrollo de un individuo? ¿Ser más grande, durar más, o ser más pequeño y durar menos, obedecerá a obligaciones evolutivas aun cuando ello afecte las probabilidades de desarrollar cáncer? Casi categóricamente la respuesta es: Sí.

Antes de justificar tan rotunda afirmación, se hace necesario reiterar una de las premisas antes expuestas: Como la energía de que dispone un organismo determinado es única, al distribuir una porción de esta, para que garantice una función determinada, tendrá necesariamente que restarla al total, y con ello, sustraerla de otras funciones. En otras palabras, emplearla a un costo.⁽³⁵⁾ No puede crecerse rápidamente y madurar al mismo tiempo con la misma intensidad. El empleo de energía y el costo que conlleva hacerlo en detrimento de otras funciones, es inevitable.⁽³⁵⁾

Este entramado de demandas ambientales y las estrategias que de ellas derivan, para distribuir la energía entre crecer, madurar, y mantenerse para reproducirse, es lo que se conoce como: historias de vidas.⁽³⁵⁾

La evolución no ha hecho más que "trazar" historias de vida. Ahora bien, ¿Participa el cáncer en las historias de vida?

2.2 El cáncer y las historias de vida

¿Por qué la incidencia de esta enfermedad se mantiene aproximadamente constante entre las diferentes especies a pesar de las diferencias en tamaño y longevidad, cuando debía esperarse lo contrario?

Resulta esencial tener presente que de todas las necesidades de inversión energética que tiene un organismo multicelular, la destinada al mantenimiento corporal es la que mayor relación posee con la conservación de la salud.^(35,37) El mantenimiento somático es el que garantiza en última instancia el funcionamiento óptimo de la multicelularidad, restarle energías a este proceso, trae como consecuencia fenómenos como el envejecimiento, enfermedades degenerativas, infecciosas, autoinmunes, arterioesclerosis y cáncer.⁽³⁵⁾

Sobre este último, ser más grande y durar más entrañaría mayor riesgo de padecerlo, dado que ambos rasgos llevan implícita mayor tasa de multiplicación celular. Por consiguiente, habría mayor número de células "vulnerables" a la transformación maligna. Tiempo de exposición a agentes mutágenos ambientales más prolongado por parte de tantas células, con el consecuente aumento de mutaciones y cambios epigenéticos que conduzcan a la carcinogénesis y las probabilidades de que la propia carcinogénesis cumpla de manera exitosa con sus múltiples etapas de desarrollo. Ser más pequeño y durar menos, por supuesto supondría todo lo contrario.^(36,38)

Pero existen ambos extremos de tamaños en el largo *continuum* de las formas de vida. Se hace pertinente seguir el razonamiento de *Kokko H* y sus colaboradores.⁽³⁶⁾

Poseer mayor tamaño reporta muchas ventajas: Mayor protección contra los depredadores, menor gasto energético durante el recorrido de largas distancias, mejor acceso a recursos y fuentes de alimentos y en lo referente al objetivo último de reproducirse, mayor éxito en la competición reproductiva.⁽³⁷⁾

Sin embargo, no puede negarse que crecer tanto requiere de gran inversión de energía. De ahí que resulte sumamente costoso el mantenimiento de una multicelularidad tan enorme, y una de las estrategias evolutivas para lograrlo ha sido "enlenteciendo" el ritmo de vida de los organismos grandes para "darle más tiempo" al mantenimiento.⁽³⁷⁾ La consecuencia final de esta adaptación es una longevidad alargada. Parece incuestionable que la mayor longevidad, o llevar un ritmo de vida más lento como resultado de ser "grande", exige además estrategias evolutivas encaminadas a disminuir el riesgo de cáncer. Obtener este ritmo de vida

lento en individuos de gran tamaño corporal, para mantenerse íntegros y libres de cáncer, puede lograrse a través de dos mecanismos: Enlentece la tasa de multiplicación celular a partir de todas las modalidades ya enumeradas, o incrementa las defensas anti cáncer.⁽³⁶⁾

Garantizar este ritmo de vida lento se comporta, tal y como expresa *Kokko H* y otros, como una "espada de doble filo", ya que en efecto, reduciría el riesgo de cáncer, pero al costo de demorar también el tiempo necesario para que el organismo alcance su aptitud reproductiva y se encuentre a merced de otras causas de muerte extrínsecas, precisamente antes de reproducirse. Parten del ejemplo hipotético de que si algún tipo de cáncer poseyera una incidencia del 100 % a los dos años, para un ratón de campo con un promedio de vida precisamente de este tiempo, o se reproduce antes, o con mucha probabilidad muere por causas externas antes de reproducirse, mientras que un elefante por el contrario, estará casi irremediablemente condenado a padecer de cáncer muchos antes de que haya logrado dejar descendencia, sin tener en cuenta el hecho de que, si lograra el "milagro" de superar tan absoluta incidencia del tumor, todavía le quedaría el desafío de escapar a las causas de muertes extrínsecas.⁽³⁶⁾

Para animales de gran tamaño y duración de vida prolongada, o historias de vida lentas, invertir energías tanto para disminuir las probabilidades de desarrollar cáncer, como para incrementar las defensas contra este, sería exorbitantemente costoso y evolutivamente ineficaz, más cuando individuos de pequeño tamaño y menor longevidad, o historias de vida rápidas, aun cuando carecen de ambos mecanismos, obtendrían un resultado similar con una simple estrategia: Mantenerse pequeños.⁽³⁶⁾

Según propone el modelo de estos autores, cada magnitud de crecimiento corporal aumenta de manera proporcional la tasa de mortalidad extrínseca y en lo que se refiere al cáncer, por cada un 10 % de incremento en el tamaño, el riesgo máximo de cáncer es de un 3,3 %. Parece que ser grande y durar mucho no es rentable en términos evolutivos.⁽³⁶⁾

¿Por qué entonces hay animales grandes que oscilan entre la carísima inversión de pretender "esquivar" al cáncer y al mismo tiempo corren el riesgo de padecerlo? Parece una estrategia evolutivamente ineficaz, a menos que aporte una ventaja adaptativa, en lo concerniente al éxito reproductivo.⁽³⁷⁾

Según el modelo de *Kokko H* y otros, para animales grandes e historias de vida lentas, por muy costoso que sea invertir energías para disminuir, por ejemplo, las probabilidades de desarrollar un tumor, siempre redundará en beneficio de aptitud reproductiva. Incluso reducciones modestas de un 10 %, rendiría un incremento de igual porcentaje en esperanza de vida con éxito reproductivo garantizado. A pesar de que por cada 10 % de incremento en el tamaño corporal, el riesgo máximo de cáncer es del 3,3 %, si se asume que el éxito reproductivo se acumula a través de una vida libre de cáncer, entonces un individuo que vive un 3,3 % menos debería disfrutar de un éxito reproductivo de 1.035 veces por unidad de tiempo, mayor que un individuo comparativamente más pequeño y de menor duración. Entonces, mayor riesgo de cáncer no sería impedimento para que la selección natural favoreciese a organismos de gran tamaño.⁽³⁶⁾

Otra cuestión es la competición sexual intraespecífica, la que se establece entre individuos de una misma especie. Aquí la paradoja de *Peto* no se cumple y los individuos grandes dentro de una misma especie, tienen mayor prevalencia de cáncer debido a su mayor tamaño.

2.3 ¿Grande para reproducirse y para sufrir cáncer?

Boddy AM y otros han propuesto el siguiente enunciado: La probabilidad de que un individuo sobreviva viene dada por:

$$P(t) = (1 - A(t)) (1 - B(t))^{(39)}$$

Donde $A(t)$ es la probabilidad de morir a un tiempo determinado (t) por causas distintas del cáncer (depredación, enfermedad, hambruna, etc), mientras que $B(t)$ es la probabilidad de morir por cáncer, a un tiempo determinado (t) al asumir que por lo menos, un solo linaje celular de su organismo ha experimentado todos los pasos de la carcinogénesis con éxito.⁽³⁹⁾

En resumen, estos autores proponen que un individuo puede culminar su vida reproductiva por dos motivos: 1) por causas distintas del cáncer; o 2) por cáncer.⁽³⁹⁾

Los organismos compiten por reproducirse, y entre tener éxito y correr el riesgo de cáncer, la selección natural favorecerá la distribución de energía para reproducirse, a costa del mantenimiento del cuerpo. Hay que remarcar que los autores hacen referencia a la competición sexual y centran su enfoque en que una mayor multiplicación celular favorecería el crecimiento corporal. Además, otros rasgos que favorecen positivamente la competencia sexual en los masculinos, como la presencia de ornamentos y armas (astas, cuernos, plumaje exótico, colores intensos, etc.), y una conducta agresiva, también requieren de elevada tasa de multiplicación celular (aunque parezca que la conducta agresiva no exige elevada replicación celular, se encuentra muy relacionada con la producción de testosterona, una hormona masculina que tiene efectos proliferativos).⁽³⁹⁾

Al parecer, los individuos desarrollan rasgos que aumentan su éxito reproductivo, aun cuando ello incremente el riesgo de cáncer, pero la extensión de dichos rasgos depende de la intensidad de la competición sexual dentro de la misma especie.⁽⁴⁰⁾

Los rasgos sexuales que son seleccionados positivamente, aumentan el riesgo de cáncer en machos altamente competitivos.⁽³⁹⁾ Se han registrado tumores en los cuernos de ciervos, cuya explicación más plausible radica en que mientras más grandes, fuertes y mejor "elaborada" sea la cornamenta, mayor éxito tendrán en la competición por las hembras y por supuesto, este atributo de virilidad depende de la intensidad con que crezcan y sean remodeladas las astas, proceso que depende de una intensa proliferación y recambio celulares.

Podría también citarse el ejemplo de una variedad de pez de agua dulce, el *Xiphophorus maculatus*, cuyos representantes machos, muestran una mancha negra en los costados, con el propósito de atraer sexualmente a las hembras. Los genes que se encargan de desarrollar esta distinción sexual, son proto-oncogenes, que al mutar inducen la formación de melanomas, tumor maligno que también se presenta en la piel de los humanos.⁽³⁹⁾

La relación entre la intensidad de la competición sexual intraespecífica y el cáncer no se limita a los masculinos. Se han descrito tumores de ovarios en gallinas con elevado potencial reproductivo, añadido el curioso dato de que es la única representante animal que padece una de las neoplasias presentes en hembras humanas.⁽³⁹⁾

A modo de resumen: Las condiciones ambientales dan características particulares a los distintos nichos ecológicos, y a su vez exigen que los organismos que en estos

viven, se vean en la necesidad de adaptarse. Durante la adaptación, los organismos evolucionan y es la evolución la que determina los patrones de historias de vidas, con sus particulares estrategias en la distribución e inversión energética. Esta en principio, destinada al mantenimiento corporal, puede mantenerse, aumentarse o restarse en dependencia del tipo de historia de vida trazada según la evolución. De hecho, existen individuos obligados a invertir su energía en crecer con rapidez, reproducirse y casi de inmediato morir. Estos son de historias de vida rápidas.^(41,42)

En el otro extremo, hay especies que tienen después de crecer, que pasar por un largo periodo de maduración antes de alcanzar su etapa reproductiva y luego reproducirse. Como sus descendientes heredan esta necesidad de una larga maduración, precisan por parte de sus progenitores, de prolongados cuidados, antes de lograr su independencia biológica. La inversión energética en el mantenimiento corporal es enorme pues se trata de individuos historias de vidas lentas, y necesitan continuamente renovar y supervisar el estado de su multicelularidad por largos periodos de tiempo. Esta inversión se encuentra bajo constante tensión, pues existen obligaciones tanto para conservar, como para utilizar energía.^(35,36,41,42)

La función esencial que garantiza la conservación de la multicelularidad y con ello la reducción del riesgo de desarrollar cáncer, es el mantenimiento somático. Este a su vez, es sinónimo de regulación equilibrada entre los procesos de división y muerte celular, reparación del daño tisular, reparación del daño genómico, etc. Esta función demanda un gasto energético que se incrementa de manera considerable, en los organismos grandes y de largas vidas, al punto de verse en la necesidad de ser "sacrificado" con el objetivo de garantizar otras funciones como el crecimiento, el desarrollo y en definitiva el éxito reproductivo.

Reproducirse y con ello asegurar la perpetuación genética de la especie en organismos con historias de vidas lentas, lleva implícito el riesgo de perturbar la multicelularidad. Una de sus consecuencias es el cáncer, sin obviar otras causas de mortalidad extrínseca a la que están expuestos, dada su mayor longevidad. La evolución ha seleccionado a aquellos organismos que poseen mecanismos anti-cáncer lo suficientemente efectivos, como para permitirles alcanzar edad reproductiva, e incluso favorece a genes que incrementan el potencial reproductivo aun cuando entrañen el peligro de ser oncogénicos.^(35,36)

Sin dudas, el ser humano queda incluido entre los organismos pluricelulares grandes y de historias de vida lentas. El cáncer constituye una de las variables que condicionan su desarrollo. No obstante, esta aseveración no debe conducir a falacias lógicas, o sea, la especie posee al igual que el resto de las especies que habitan el planeta, un riesgo basal de cáncer condicionado por su peculiar devenir evolutivo y desenvolvimiento ecológico, pero sin llegar a conclusiones extremas. Algunos autores aseveran que dos tercios de los tumores humanos se originan por "mala suerte", ya que dependen del número normal de divisiones de células madres a lo largo de toda la vida.^(43,44) Se impone una visión más objetiva de la carcinogénesis humana. Uno de los acercamientos más relevantes a esta visión yace en el modelo propuesto por *Noble RJ* y *Hoshberg ME*.⁽⁴⁵⁾ Ambos autores sugieren que sobre el riesgo basal de cáncer en el medio natural, actúan factores novedosos originados por la acción ambiental. Más del 90 % de dichos factores novedosos, son debidos a la actividad humana. Las conclusiones derivadas de ello, las reflexiones obligadas, las acciones a tomar, parecen más que obvias.

Conflictos de interés

Los autores plantean que no existen conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):359-86. Access. 12/09/2017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25220842>
2. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *Ca Cancer J Clin*. 2011 Apr;61:69-90.
3. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, and Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends-An Update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(1):14-35.
4. Siegel R, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67(1):7-30.
5. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2016. Habana: Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2017.
6. Greaves M, Maley CC. Clonal evolution in cancer. *Nature*. 2012 Jan 18; 481(7381):306-13.
7. Rozhok A, DeGregori J. Toward an evolutionary model of cancer: Considering the mechanisms that govern the fate of somatic mutations. *PNAS*. July 21, 2015;112(29):8914-21.
8. Crespi B, Summers K: Evolutionary biology of cancer. *Trends Ecol Evol*. 2005;20(10):545-52.
9. Aktipis CA, Nesse RM. Evolutionary foundations for cancer biology. *Evol Appl*. 2014.
10. Greaves M, Maley CC. Clonal evolution in cancer. *Nature*. 2012 Jan 18;481(7381):306-13.
11. Ujvari B, Beckmann C, Biro PA, Arnal A, Tasiemski A, Massol F, et al. Cancer and life-history traits: lessons from host-parasite interactions. *Parasitology*. 2016(143):533-41.
12. Wu C, Wang HY, Ling S, Lu X. The ecology and evolution of cancer: The ultra-microevolutionary process. *Annu Rev Genet* 2016 Nov 23;50:347-69.
13. Crespi B, Summers K: Evolutionary biology of cancer. *Trends Ecol Evol*. 2005;20(10):545-52.
14. Merlo LM, Pepper JW, Reid BJ, Maley CC: Cancer as an evolutionary and ecological process. *Nat Rev Cancer*. 2006;6(12):924-35.

15. DeGregori J: Evolved tumor suppression: why are we so good at not getting cancer? *Cancer Res.* 2011; 71(11):3739-44.
16. Roche B, Hochberg ME, Caulin AF, Maley CC, Gatenby RA, Missé D, Thomas F. Natural resistance to cancers: a Darwinian hypothesis to explain Peto's paradox. *BMC Cancer.* 2012;12(445):387-96.
17. Bissell MJ, Hines WC: Why don't we get more cancer? A proposed role of the microenvironment in restraining cancer progression. *Nat Med.* 2011; 17(3):320-29.
18. Graves M. Evolutionary determinants of cancer. *Cancer Discov.* 2015 Aug;5(8):806-20.
19. Petkova R, Chakarov S. The final checkpoint. Cancer as an adaptive evolutionary mechanism. *Med Biotech.* 2015 Dec;30(3):434-42.
20. Ewald PW, Swain Ewald HA. Infection, mutation, and cancer evolution. *Jour Molec Med.* 2012;90:535-41.
21. Robert J. Comparative study of tumorigenesis and tumor immunity in invertebrates and nonmammalian vertebrates. *Dev Comp Immunol.* 2010;34(9):915-25.
22. Aktipis CA, Boddy AM, Jansen G, Hibner U, Hochberg ME, Maley CC, Wilkinson GS. Cancer across the tree of life: cooperation and cheating in multicellularity. *Phil Trans R Soc B.* 2015;370:2014-19. Access: 12/09/2017. Available from: <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2014.0219>
23. Domazet-Loso T, Klimovich A, Anokhin B, Anton-Erxleben F, Hamm MJ, Lange C, Bosch TCG. Naturally occurring tumours in the basal metazoan Hydra. *Nature Communications.* 2014;5:1-8.
24. Metzger MJ, Reinisch C, Sherry J, Goff SP. Horizontal transmission of clonal cancer cells causes leukemia in softshell clams. *Cell.* 2015;161:255-63.
25. Shimonohara N, Holland CH, Lin TL, Wigle WL. Naturally occurring neoplasms in pigeons in a research colony: a retrospective study. *Avian Diseases.* 2012;57:133-39. Access: 12/09/2017. Available from: <http://dx.doi.org/10.1637/10244-051012-Case>
26. Vickers TW, Clifford DL, Garcelon DK, King JL, Duncan CL, Gaffney PM, Boyce WM. Pathology and epidemiology of ceruminous gland tumors among endangered Santa Catalina Island foxes (*Urocyon littoralis catalinae*) in the Channel Islands, USA. *PLoS ONE.* 2015;10(6):304-22.
27. Vittecoq M, Ducasse H, Arnal A, Møller AP, Ujvari B, Jacqueline CB, et al. Animal behaviour and cancer. *Animal Behaviour.* 2015;101:19-26.
28. Boyce WM. Ear mite removal in the Santa Catalina Island Fox (*Urocyon littoralis catalinae*): controlling risk factors for cancer development. *PLoS ONE.* 2015;10(14):144-71.
29. Hall AJ. Common cancer in a wild animal: the California sea lion (*Zalophus californianus*) as an emerging model for carcinogenesis. *Philosophical Transactions of the Royal Society B.* 2015;370(81):201-28.

30. Peto R, Roe FJC, Lee PN, Levy L, Clack J. Cancer and Aging in Mice and Men. *Brit J Cancer*. 1975;32:411-26.
31. Caulin AF, Graham TA, Wang L-S, Maley CC. Solutions to Peto's paradox revealed by mathematical modelling and cross-species cancer gene analysis. *Phil Trans R Soc B* 2015;370(28):201-22.
32. Nunney L, Muir B. Peto's paradox and the hallmarks of cancer: constructing an evolutionary framework for understanding the incidence of cancer. *Phil Trans R Soc B*. 2015;370(1673):201-11. Access: 12/09/2017. Available from: <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2015.0161>
33. Caulin AF, Maley CC. Peto's Paradox: Evolution's Prescription for Cancer Prevention. *Trends Ecol Evol*. 2011 April;26(4):175-82.
34. Ducasse H, Ujvari B, Solary E, Vittecoq M, Arnal A, Bernex F, et al. Can Peto's paradox be used as the null hypothesis to identify the role of evolution in natural resistance to cancer? A critical review. *BMC Cancer*. 2015;5(991):792-817.
35. Duesberg P, Mandrioli D, McCormack A, Nicholson JM. Is carcinogenesis a form of speciation? *Cell Cycle*. 2011;10:2100-114.
36. Kokko H, Hochberg ME. Towards cancer-aware life-history modelling. *Phil Trans R Soc B*. 2015;370(56):201-34.
37. Jackeline CB, Biro LA, Beckmman C, Moller AP, Renaud F, Sorci G, et al. Cancer: A disease at the crossroads of trade-offs. *Evol Appl*. 2017;10(3):215-25.
38. Vittecoq M, Roche B, Daoust SP, Ducasse H, Missé D, Abadie J, et al. Cancer: a missing link in ecosystem functioning? *Trends Ecol Evol*. 2013;28:628-35.
39. Boddy AM, Kokko H, Breden F, Wilkinson GS, Aktipis CA. Cancer susceptibility and reproductive trade-offs: a model of the evolution of cancer defences. *Phil Trans R Soc B*. 2015;370(86):230-31.
40. Crean AJ, Dwyer JM, Marshall DJ. Adaptive paternal effects? Experimental evidence that the paternal environment affects offspring performance. *Ecology*. 2013;(94):2575-82.
41. Thomas F, Fisher D, Fort P, Marie JP, Daoust S, Roche B, et al. Applying ecological and evolutionary theory to cancer: a long and winding road. *Evol. Appl*. 2013;6(1):1-10.
42. Miller WB, Torday JS. A systematic approach to cancer: evolution beyond selection. *Clin and Transl Med*, 2017;6(2):[aprox 77 scr.]. Access: 12/09/2017. Available from: <https://clintransmed.springeropen.com/articles/10.1186/s40169-016-0131-4>
43. Tomassetti C, Vogelstein B. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions. *Science*. 2015 January 2;347(6217):78-81.
44. Tomasetti C, Li L, Vogelstein B. Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention. *Science*. 2017 March;355:1330-34.

45. Noble RJ, Hochberg ME. A framework for how environment contributes to cancer risk. *Ecology Letters*. 2017 Feb;20(2):117-34.

Recibido: 23/04/2018
Aprobado: 19/07/2018

Armando Ernesto Pérez Cala. Hospital Militar "Dr. Joaquín Castillo Duany". Santiago de Cuba, Cuba.
Correo electrónico: armando.perez@infomed.sld.cu