

FORMES DIVERSES DE PENSAR SOBRE EL CÀNCER

Què podem aprendre sobre el càncer estudiant-lo a través de l'arbre de la vida?

E. YAGMUR ERTEN I HANNA KOKKO

Quan se'ns pregunta sobre el càncer, pensem sobretot en una malaltia devastadora. Hi ha qui afegirà que l'estil de vida (per exemple, el tabaquisme) o la contaminació hi tenen alguna cosa a veure, però també qui dirà que li sol ocórrer a gent gran. El càncer és, en efecte, una de les causes de mort més comunes en humans, i la seua incidència augmenta amb l'edat. No obstant això, centrar-nos en la nostra pròpia espècie ens porta a passar per alt una dada molt elemental: el càncer no és exclusiu dels humans. De fet, és un fenomen comú a diverses branques de l'arbre de la vida. Explorar la diversitat d'estratègies utilitzades per diferents organismes per a enfrontar-se a aquesta malaltia pot proporcionar-nos nous coneixements sobre el càncer. A més, reconèixer el càncer com una pressió selectiva ens permet entendre millor l'evolució de la biodiversitat que ens envolta.

Paraules clau: càncer, paradoxa de Peto, història de la vida, multicel·lularitat, envelliment.

■ QUÈ ÉS EL CÀNCER? QUI DESENVOLUPA CÀNCER?

Una cèl·lula cutània no es troba mai amb una cèl·lula hepàtica, malgrat originar-se en el mateix òvul fertilitzat i treballar a l'uníson per a assegurar-se que el cos funciona correctament. Llevat que una cèl·lula estiga específicament destinada a la reproducció, morirà juntament amb l'organisme al qual pertany. Però, llavors, què és el que fa que treballi tant?

Una possible resposta és l'interès comú pel destí dels gens compartits, i de fet els organismes tenen diverses maneres d'assegurar-se que les seues cèl·lules cooperen entre elles (vegeu Aktipis et al., 2015). No obstant això, a vegades algunes cèl·lules esquiven aquests mecanismes de control, ja que, des d'una perspectiva numèrica, que una cèl·lula es dividisca més ràpidament que les seues veïnes representa un avantatge a curt termini. El càncer és la divisió incontrolable i la propagació d'aquestes cèl·lules en un organisme.

A escala molecular, el càncer resulta de l'acumulació de mutacions en el llinatge cel·lular que va des de l'òvul fertilitzat fins al teixit de destinació: una cèl·lula deixa d'acatar les normes que dicten quan hauria de dividir-se

i quan no. Pel fet que els mecanismes «anticàncer» estan codificats genèticament, mutacions que interrompen el funcionament d'aquests gens poden iniciar el càncer. Les mutacions no són estranyes: les còpies d'ADN de les nostres cèl·lules no solen ser idèntiques a les que hi ha en el moment de la fertilització. Si es produeix una mutació en un gen clau relacionat amb el càncer, les cèl·lules es poden tornar malignes. Prenent com a exemple el càncer colorectal, el procés pot començar

amb una mutació en un gen supressor de tumors (per exemple, el gen *APC*) que provoque el creixement incontrolat de cèl·lules fins a formar una massa (Vogelstein et al., 2013). Les mutacions posteriors en altres gens clau (com *KRAS* o *TP53*) poden fer que les cèl·lules es dividisquen

més ràpidament, la qual cosa permetrà que la massa siga de major grandària i que, finalment, envaïsca altres teixits circumdants, així com altres parts del cos més allunyades (Vogelstein et al., 2013). Encara que els gens implicats difereixen depenent del tipus de càncer i de l'organisme, així com dins del mateix tumor, el problema és general: és quasi impossible evitar que el contingut de totes les cèl·lules, al llarg de nombroses divisions cel·lulars, no canvie. Per tant, és esperable

«La incidència del càncer se subestima com a factor en la selecció natural i l'evolució»

que tots els organismes multicel·lulars siguin susceptibles a patir càncer.

Aquesta expectativa ja ha sigut confirmada: el càncer està molt estès al llarg de l'arbre de la vida. Dins del regne animal, bàsicament tots els vertebrats poden desenvolupar càncer (Aktipis et al., 2015). Si ampliem la definició de *càncer* perquè incloga qualsevol creixement incontrolable, així com els tumors que no es propaguen (és a dir, que no metastatitzen), els fenòmens similars al càncer són quasi omnipresents. Des d'invertebrats com la famosa mosca *Drosophila* fins a animals més simples com l'hidra, el càncer tendeix a aparèixer allí on el busquem (Aktipis et al., 2015). Ni tan sols les plantes n'escapen, encara que la forma en la qual aquestes tanquen les seues cèl·lules entre parets, sense circulació sanguínia, limita la propagació de qualsevol tumor.

Considerem que se subestima la incidència del càncer com a factor en la selecció natural i l'evolució. El càncer és difícil de detectar en la naturalesa. Si, per exemple, un esparver ataca un esbart d'ocells mentre s'alimenten, ser l'últim a enlairar-se és un problema per a la supervivència. Si un dels ocells no està en condicions òptimes (a causa de les etapes inicials del càncer), acabarà sent el desdijuni de l'esparver. En aquest cas, podríem classificar la causa de la mort com a depredació, però el que la selecció natural ha provocat en aquest cas és l'eliminació dels gens que feien que un individu fora més propens a desenvolupar un càncer. Aquest problema fa que siga difícil recopilar dades per a comparar la incidència del càncer en espècies salvatges. En aquest sentit, els zoològics constitueixen una valuosa font de dades sobre el càncer: com que els animals en captivitat no estan exposats a depredació i també es poden veure menys afectats pels paràsits, és més fàcil mesurar-ne la propensió al càncer. Aquestes dades alimenten el camp en expansió de l'oncologia comparativa (vegeu Abegglen et al., 2015).

■ LA PARADOXA DE PETO: QUI EVITA MILLOR EL CÀNCER?

Comparar la incidència del càncer entre espècies dona lloc a algunes idees poc intuïtives: els animals més llargs i de major grandària no són tan propensos al càncer com caldria esperar. Abans d'explicar el motiu, primer pensem en per què seria esperable que el risc de càncer augmentara amb la grandària de l'organisme i la seua esperança de vida. Per a això, fem un pas arrere i tornem a pensar en el càncer com el resultat de la multicel·lularitat. Els organismes multicel·lulars es desenvolupen



Es poden observar fenòmens similars al càncer allà on hi ha qualsevol tipus de vida. És possible que les plantes estiguen millor equipades que els animals per a enfrontar-se al creixement incontrolat de les seues cèl·lules, gràcies a les parets cel·lulars i a la modularitat. Per aquest motiu, són proves vivents de l'omnipresència de fenòmens similars al càncer, com es pot veure en aquests espècimens de margarida (esquerra) i de saguaro (dreta), tots dos amb excrescències anormals (també conegudes com *fasciació* en el cas de les plantes).

«La grandària corporal és un tret clau que influeix en molts aspectes de l'ecologia i l'evolució de les espècies»

a partir d'una única cèl·lula i necessiten divisions cel·lulars per a assolir la seua grandària «ideal». Una vegada han crescut, podríem pensar que es deté la divisió cel·lular, però això no és així: es continuen necessitant divisions cel·lulars per diverses raons que van des de la curació de ferides fins a la incapacitat del tracte intestinal per a diferenciar entre el menjar i el seu propi revestiment durant la digestió de matèria orgànica. Cada divisió cel·lular comporta el risc que es produïska una mutació carcinogènica que, si no és detectada, es transmetrà a tots els descendents de la cèl·lula. Per tant, per pur atzar és previsible que un major nombre de cèl·lules es traduïska en una major probabilitat que es produïsqen mutacions perilloses en un animal. D'igual manera, els animals més llargs tenen més temps per a acumular aquestes mutacions.

Les dades de càncer en humans abonen aquesta expectativa: ser 10 centímetres més alt augmenta el risc de contraure càncer en aproximadament un 10% (Nunney, 2018). Aquesta variació de grandària és moderada, si pensem en tot el rang de grandàries corporals del món animal. De fet, extrapolant a partir d'aquestes dades,



«No existeix un augment en la incidència de càncer en relació amb l'esperança de vida i la grandària corporal entre espècies»

podríem argumentar que els éssers humans, com que són 1.000 vegades més grans i 30 vegades més llargs que els ratolins, haurien de patir càncer de manera habitual (Peto, 1977), i els elefants o les balenes haurien de ser tan propensos al càncer que ni tan sols podrien arribar a l'edat reproductiva. I no obstant això... ho fan. Aquesta observació es coneix com «paradoxa de Peto». Per a ser més precisos, la paradoxa es refereix al fet que no existeix un augment en la incidència de càncer en relació amb l'esperança de vida i la grandària corporal entre espècies (Abegglen et al., 2015). Aquesta falta de correlació té implicacions de gran abast: els animals grans i llargs han d'haver evolucionat per a combatre un risc *a priori* major de càncer.

■ QUÈ ENS PODEN ENSENYAR ALTRES ESPÈCIES SOBRE INHIBICIÓ DEL CÀNCER?

Intrigats per la paradoxa de Peto, els investigadors s'han llançat a explorar per què els animals de gran grandària i llarga vida són tan robustos contra el càncer. Si bé seria difícil defensar l'ús de les balenes de laboratori en lloc de les rates de laboratori, altres mètodes menys agressius d'anàlisi genòmica han portat al descobriment dels possibles mecanismes que aquests animals poden haver adquirit en la seua evolució cap a una vida «major». Els elefants, per exemple, tenen 19 còpies extra del gen *TP53*, un gen crucial per a la inhibició de tumors que coordina diverses respostes enfront de l'ADN danyat, des de la interrupció de la divisió cel·lular fins a la mort cel·lular programada (Abegglen et al., 2015). Els experiments indiquen que aquestes còpies extra ajuden de debò: quan es tracta elefants amb agents per a danyar l'ADN, la seua taxa de mort cel·lular (el que es coneix com a apoptosi) augmenta respecte a la de les cèl·lules humanes (Abegglen et al., 2015). En altres paraules, pot ser que els teixits dels elefants estiguen més «alerta» que els dels humans pel que fa a jutjar la salut de les seues cèl·lules; els cossos dels elefants maten les seues cèl·lules danyades més ràpidament i reciclen el seu material com a aliment per a altres cèl·lules, en lloc de permetre que un llinatge cel·lular potencialment perillós participe en el futur del teixit.

Les rates talp glabres o farumfers ens mostren un altre cas curiós d'evasió del càncer. Tenen una vida sorprenentment llarga (fins a 32 anys en captivitat) i tenen una incidència de càncer extremadament baixa (sis casos coneguts). Això ha desconcertat els investigadors en envelliment i càncer durant molt de temps (Seluanov, Gladyshev, Vijg i Gorbunova, 2018). O així era fins que un

equip que estudiava aquesta espècie va realitzar una troballa important: les cèl·lules del farumfer es divideixen molt lentament en condicions de laboratori (Seluanov et al., 2018). Les cèl·lules normals d'un teixit deixen de dividir-se quan assoleixen una determinada densitat. Els organismes multicel·lulars utilitzen aquest mecanisme, denominat «inhibició per contacte», per a mantenir la divisió cel·lular sota control. Perdre la inhibició per contacte és una de les característiques de les cèl·lules canceroses, ja que fer-ho els permet continuar dividint-se encara que assolisquen una densitat alta. Les cèl·lules del farumfer secreten una molècula única que augmenta la seua sensibilitat a la inhibició per contacte (Seluanov et al., 2018). Aquest és un dels mecanismes que podrien estar utilitzant per a afrontar el càncer. Un altre dels mecanismes d'aquesta espècie per a mantenir sota control les seues cèl·lules és l'augment de la sensibilitat enfront de l'ADN danyat: les cèl·lules del farumfer pateixen apoptosi quan perden un dels supressors tumorals (concretament p53, RB o p19^{ARF}), mentre que en humans o ratolins la mateixa pèrdua provoca una major divisió cel·lular (Seluanov et al., 2018).

«Els cossos dels elefants maten les seues cèl·lules danyades més ràpidament i reciclen el seu material com a aliment per a altres cèl·lules»

Hem identificat una sèrie de canvis genòmics, com la variació del nombre de còpies en els gens relacionats amb el càncer (com hem explicat abans en el cas dels elefants), en els animals longeus o de gran grandària (o tots dos), incloent-hi, per exemple, les rates penades i les balenes (Tollis, Schiffman i Boddy, 2017). Comparar les seqüències genètiques i funcions d'aquests gens ja ha impulsat descobriments relacionats amb la gestió del risc de càncer en els elefants i en les rates talp glabres i, per tant, ha permès destacar vies d'investigació prometedores que també poden nodrir la investigació clínica sobre el càncer. L'estudi comparat del càncer ens dona una idea d'on buscar; la bellesa d'aquesta línia d'investigació és que comença valorant quines característiques de la vida han existit des que la multicel·lularitat va aparèixer per primera vegada, i després examina aquelles observacions que no s'ajusten al resultat esperat (una incidència de càncer similar entre espècies de diferent



Cada divisió cel·lular comporta el risc que es produïska una mutació carcinogènica. Això hauria d'implacar que un nombre major de cèl·lules comporta una major probabilitat que es produïsqen mutacions perilloses en un animal, especialment quan aquests viuen molt de temps. No obstant això, espècies com els elefants (que són alhora grans i longeus) o les rates talp glabres (que poden viure fins a 32 anys en captivitat) semblen haver desenvolupat estratègies de gestió del risc cel·lular que es tradueixen en una incidència de càncer molt escassa.



Sofia Zubiria

grandària i longevitat) per a assenyalar aquelles espècies que puguen resultar particularment interessants (les grans com les balenes, o aquelles que viuen més temps de l'esperat tenint en compte la grandària corporal, com les rates penades).

■ POT EL CÀNCER AFECTAR L'EVOLUCIÓ DE LA DIVERSITAT BIOLÒGICA?

Una simple mirada superficial a la naturalesa ens revela que les espècies varien en grandària; com s'ha assenyalat anteriorment, això té implicacions per a la gestió de la divisió cel·lular. Les diferències de grandària són importants no solament per als mecanismes relacionats amb el risc de càncer i la supressió de tumors. La grandària corporal és en realitat un tret clau que influeix en molts aspectes de l'ecologia i l'evolució de les espècies. Per exemple, els animals grans solen viure més temps, mentre que els més petits tendeixen a reproduir-se abans i a tenir més descendència. En una espècie concreta, ser més gran que els teus conespècífics sol donar un avantatge competitiu i, de fet, les espècies tendeixen a evolucionar cap a una grandària major amb el temps, en el que es coneix com la

«En els humans podria existir un desajustament entre quant de temps “esperen” els nostres gens que visca el cos i quant de temps pot viure en realitat»

regla de Cope (Kingsolver i Pfennig, 2004). Per què algunes espècies continuen sent petites és, per tant, un enigma de la biologia evolutiva (Blanckenhorn, 2000). Inevitablement, ens preguntem si el risc de càncer pot evitar que un llinatge augmente de grandària, llevat que tinga la sort d'adquirir trets com els dels elefants esmentats anteriorment.

Les proves obtingudes amb altres organismes de gran grandària suggereixen que les adaptacions per a afrontar el risc de càncer podrien ser un requisit per a avançar cap a una grandària corporal major. Utilitzant un model matemàtic, Kokko i Hochberg (2015) van mostrar que un augment en grandària es pot traduir en una reducció de l'esperança de vida a causa del càncer. No obstant això, l'organisme pot rebre un benefici net si aquests costos es veuen compensats amb escreix per altres avantatges de ser gran (per exemple, si un animal gran pot assolir una grandària major que la dels seus depredadors, o si un mascle de gran grandària guanya baralles per l'accés a oportunitats d'aparellament) o, per descomptat, si la inhibició del càncer és prou elevada. Un estudi recent proporciona una mica de suport a aquesta

última idea. L'estudi indica que un gen involucrat a facilitar la mort cel·lular (*LIF6*) en els elefants sembla haver evolucionat més o menys al mateix temps que aquest llinatge ha anat augmentant en grandària corporal (Vazquez, Sulak, Chigurupati i Lynch, 2018). Els autors suggereixen que aquesta adaptació pot haver «permès» l'evolució en grandària corporal del llinatge dels elefants (Vazquez et al., 2018). Fins i tot quan la inhibició del càncer és teòricament possible, si un organisme té una alta probabilitat de morir per causes extrínseques pot ser que no visca el temps suficient per a beneficiar-se de manera significativa d'una millor defensa contra el càncer (Kokko i Hochberg, 2015). En conseqüència, a l'hora d'estudiar l'evolució de la

diversitat ecològica és necessari tenir en compte tant el risc de càncer com el context ecològic.

diversitat ecològica és necessari tenir en compte tant el risc de càncer com el context ecològic.

■ PODEN ELS ORGANISMES ADAPTAR-SE A UN RISC DE CÀNCER CANVIANT?

Encara que l'evolució dels mecanismes d'inhibició del càncer permet a les espècies créixer en grandària i viure més temps, els organismes també experimenten

canvis relacionats amb el risc de càncer en comparació amb els seus avantpassats (Hochberg i Noble, 2017). Els humans en són un bon exemple. Gaudim d'una vida mitjana més llarga que els nostres avantpassats, en gran part gràcies a un millor control de les malalties infeccioses i a una millor alimentació. També som més grans, encara que hi ha moltes diferències entre individus. Si les circumstàncies que van prevaldre durant gran part del nostre passat evolutiu són diferents a les actuals, podria existir un desajustament entre quant de temps «esperen» els nostres gens que visca el cos i quant de temps pot viure en realitat (Brown, Cunningham i Gatenby, 2015; Hochberg i Noble, 2017). Com a resultat, pot ser que els humans moderns tinguem pitjors nivells d'inhibició del càncer del que seria òptim (Brown et al., 2015). Per descomptat, això no significa que no puguem fer res sobre aquest tema. Els hàbits saludables poden reduir el risc de càncer i la investigació de tractaments ha millorat molt les taxes de supervivència una vegada que es descobreix un tumor (Brown et al., 2015; Hochberg i Noble, 2017).

Deixant de banda la nostra espècie, els humans no som els únics que patim aquest desajustament: els canvis mediambientals provocats pels humans poden augmentar el risc de càncer per a totes les poblacions que hi estan exposades (Giraudeau, Sepp, Ujvari, Ewald i Thomas, 2018; Hochberg i Noble, 2017). Des de diferents formes de contaminació (residus industrials, contaminació lumínica i acústica) fins a canvis relacionats amb l'alimentació (per exemple, els residus de l'alimentació humana que puguen contenir toxines cancerígenes), a causa de l'activitat humana els organismes salvatges s'enfronten a noves pressions relacionades amb el càncer (Giraudeau et al., 2018). Per descomptat, el càncer no és l'únic problema per a la flora i la fauna que intenta sobreviure a l'antropocè; pot ser no està ni entre els deu primers. No obstant això, el fet que les adaptacions evolutives tendisquen a ser més lentes que els canvis ecològics suggereix que el creixent risc de càncer es podria convertir en un problema de conservació.

■ UN FINAL EN L'AIRE

La majoria de «normes» ecològiques i macroevolutives existeixen per a trencar-les, i la regla de Cope no és una excepció. No tots els llinatges evolucionen cap a una grandària major. Hi havia dinosaures immensament grans, però no tots ho eren. Alguns, de fet, es van miniaturitzar després de passar milions d'anys en un rang mitjà de grandària (per a un dinosaure). Aquest llinatge teròpode també va sobreviure al meteorit que va acabar amb els dinosaures més grans; els descendents d'aquests supervivents són els ocells que volen, salten i canten



Pixabay

Una de les conseqüències de la contaminació ambiental provocada per les activitats humanes és l'augment de problemes relacionats amb el càncer en els organismes salvatges. Aquest augment en el risc de càncer es pot convertir en un altre problema per a la conservació de la naturalesa.



Vincent Van Zalinge

Les dades suggereixen que és possible que els ocells tinguin millors defenses contra el càncer que els mamífers. Conserven adaptacions contra el càncer dels seus avantpassats, els dinosaures de grans dimensions? Com en el cas dels elefants o les rates talp glabres, estudiar el càncer entre espècies ens pot indicar nous llocs on trobar respostes.



«Els canvis mediambientals provocats pels humans poden augmentar el risc de càncer per a totes les poblacions que hi estan exposades»

al nostre planeta en l'actualitat (Lee, Cau, Naish i Dyke, 2014). Mostren els ocells moderns rastres del seu passat dinosaure, amb adaptacions anticàncer gràcies a la seua «enorme» història evolutiva? Les dades suggereixen que els ocells poden ser més resistents al càncer que els mamífers (Effron, Griner i Benirschke, 1977). Això obre les portes a moltes preguntes emocionants: poden els ocells tenir mecanismes d'inhibició del càncer diferents als que trobem en els mamífers? Aquest tipus de perspectives destaquen més que mai la importància de buscar formes diferents de pensar en el càncer. ☺

REFERÈNCIES

- Abegglen, L. M., Caulin, A. F., Chan, A., Lee, K., Robinson, R., Campbell, M. S., ... Schiffman, J. D. (2015). Potential mechanisms for cancer resistance in elephants and comparative cellular response to DNA damage in humans. *Journal of the American Medical Association*, 314(17), 1850–1860. doi: [10.1001/jama.2015.13134](https://doi.org/10.1001/jama.2015.13134)
- Aktipis, C. A., Boddy, A. M., Jansen, G., Hibner, U., Hochberg, M. E., Maley, C. C., & Wilkinson, G. S. (2015). Cancer across the tree of life: Cooperation

- and cheating in multicellularity. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 370(1673), 20140219. doi: [10.1098/rstb.2014.0219](https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0219)
- Blanckenhorn, W. U. (2000). The evolution of body size: What keeps organisms small? *The Quarterly Review of Biology*, 75(4), 385–407. doi: [10.1086/393620](https://doi.org/10.1086/393620)
- Brown, J. S., Cunningham, J. J., & Gatenby, R. A. (2015). The multiple facets of Peto's paradox: A life-history model for the evolution of cancer suppression. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 370(1673), 20140221. doi: [10.1098/rstb.2014.0221](https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0221)
- Effron, M., Griner, L., & Benirschke, K. (1977). Nature and rate of neoplasia found in captive wild mammals, birds, and reptiles at necropsy. *Journal of the National Cancer Institute*, 59(1), 185–198. doi: [10.1093/jnci/59.1.185](https://doi.org/10.1093/jnci/59.1.185)
- Giraudeau, M., Sepp, T., Ujvari, B., Ewald, P. W., & Thomas, F. (2018). Human activities might influence oncogenic processes in wild animal populations. *Nature Ecology & Evolution*, 2(7), 1065–1070. doi: [10.1038/s41559-018-0558-7](https://doi.org/10.1038/s41559-018-0558-7)
- Hochberg, M. E., & Noble, R. J. (2017). A framework for how environment contributes to cancer risk. *Ecology Letters*, 20(2), 117–134. doi: [10.1111/ele.12726](https://doi.org/10.1111/ele.12726)
- Kingsolver, J. G., & Pfennig, D. W. (2004). Individual-level selection as a cause of Cope's rule of phyletic size increase. *Evolution*, 58(7), 1608–1612. doi: [10.1554/04-003](https://doi.org/10.1554/04-003)
- Kokko, H., & Hochberg, M. E. (2015). Towards cancer-aware life-history modelling. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 370(20140234). doi: [10.1098/rstb.2014.0234](https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0234)
- Lee, M. S. Y., Cau, A., Naish, D., & Dyke, G. J. (2014). Sustained miniaturization and anatomical innovation in the dinosaurian ancestors of birds. *Science*, 345(6196), 562–566. doi: [10.1126/science.1252243](https://doi.org/10.1126/science.1252243)
- Nunney, L. (2018). Size matters: Height, cell number and a person's risk of cancer. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 285(1889), 20181743. doi: [10.1098/rspb.2018.1743](https://doi.org/10.1098/rspb.2018.1743)
- Peto, R. (1977). Epidemiology, multistage models, and short-term mutagenicity tests. En H. Hiatt, J. Watson, & J. Winsten (Eds.), *Origins of human cancer* (pp. 1403–1428). Nova York: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- Seluanov, A., Gladyshev, V. N., Vijg, J., & Gorbunova, V. (2018). Mechanisms of cancer resistance in long-lived mammals. *Nature Reviews Cancer*, 18(7), 433–441. doi: [10.1038/s41568-018-0004-9](https://doi.org/10.1038/s41568-018-0004-9)
- Tollis, M., Schiffman, J. D., & Boddy, A. M. (2017). Evolution of cancer suppression as revealed by mammalian comparative genomics. *Current Opinion in Genetics & Development*, 42, 40–47. doi: [10.1016/j.gde.2016.12.004](https://doi.org/10.1016/j.gde.2016.12.004)
- Vazquez, J. M., Sulak, M., Chigurupati, S., & Lynch, V. J. (2018). A zombie *LIF* gene in elephants is upregulated by *TP53* to induce apoptosis in response to DNA damage. *Cell Reports*, 24(7), 1765–1776. doi: [10.1016/j.celrep.2018.07.042](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.07.042)
- Vogelstein, B., Papadopoulos, N., Velculescu, V. E., Zhou, S., Diaz Jr, L. A., & Kinzler, K. W. (2013). Cancer genome landscapes. *Science*, 339(6127), 1546–1558. doi: [10.1126/science.1235122](https://doi.org/10.1126/science.1235122)

AGRAÏMENTS:

Aquest treball ha rebut el suport del Programa de Prioritat d'Investigació Universitària (University Research Priority Programme o URPP) «Evolution in Action» de la Universitat de Zuric (Suïssa).

E. YAGMUR ERTEN. Doctoranda en Biologia Evolutiva de la Universitat de Zuric (Suïssa). La seua investigació s'interessa pels models matemàtics i computacionals dedicats a estudiar qüestions evolutives. Actualment treballa modelant la història de l'evolució de la vida en relació amb el risc de càncer. Durant el seu màster en el programa MEME (Erasmus Mundus Master Programme in Evolutionary Biology), va treballar en temes relacionats amb l'evolució cultural i l'epidemiologia evolutiva. ✉ yagmur.erten@ieu.uzh.ch

HANNA KOKKO. Professora d'Ecologia Evolutiva en la Universitat de Zuric (Suïssa), a la qual va arribar en 2014 després de gaudir d'una beca Australiana Laureate. Va completar el seu doctorat en 1997 en la Universitat de Hèlsinki (Finlàndia). Sempre ha estat interessada en la lògica matemàtica que subjau en la biologia, i, des de la seua estada en l'Institut d'Estudis Avançats de Berlín en 2014, s'ha interessat pel càncer com a fenomen de la història de la vida. ✉ hanna.kokko@ieu.uzh.ch