

# FORMAS DIVERSAS DE PENSAR SOBRE EL CÁNCER

¿Qué podemos aprender acerca del cáncer estudiándolo a través del árbol de la vida?

E. YAGMUR ERTEN Y HANNA KOKKO

Cuando se nos pregunta sobre el cáncer, pensamos sobre todo en una enfermedad devastadora. Hay quien añadirá que el estilo de vida (por ejemplo, el tabaquismo) o la contaminación tienen algo que ver con ello, pero también quien dirá que suele ocurrirle a gente mayor. El cáncer es, en efecto, una de las causas de muerte más comunes en humanos, y su incidencia aumenta con la edad. Sin embargo, centrarnos en nuestra propia especie nos lleva a pasar por alto un dato muy elemental: el cáncer no es exclusivo de los humanos. De hecho, es un fenómeno común a varias ramas del árbol de la vida. Explorar la diversidad de estrategias utilizadas por diferentes organismos para enfrentarse a esta enfermedad puede proporcionarnos nuevos conocimientos sobre el cáncer. Además, reconocer el cáncer como una presión selectiva nos permite entender mejor la evolución de la biodiversidad que nos rodea.

Palabras clave: cáncer, paradoja de Peto, historia de la vida, multicelularidad, envejecimiento.

## ■ ¿QUÉ ES EL CÁNCER? ¿QUIÉN DESARROLLA CÁNCER?

Una célula cutánea nunca se encuentra con una célula hepática, pese a originarse en el mismo óvulo fertilizado y trabajar al unísono para asegurarse de que el cuerpo funciona correctamente. A menos que una célula esté específicamente destinada a la reproducción, morirá junto con el organismo al que pertenece. Pero, entonces, ¿qué es lo que hace que trabaje tanto?

Una posible respuesta es el interés común por el destino de los genes compartidos, y de hecho los organismos tienen varias formas de asegurarse de que sus células cooperen entre ellas (véase Aktipis et al., 2015). No obstante, en ocasiones algunas células sortean estos mecanismos de control

ya que, desde una perspectiva numérica, que una célula se divida más rápido que sus vecinas supone una ventaja a corto plazo. El cáncer es la división incontrolable y la propagación de estas células en un organismo.

A nivel molecular, el cáncer resulta de la acumulación de mutaciones en el linaje celular que va desde

el óvulo fertilizado hasta el tejido de destino: una célula deja de acatar las normas que dictan cuándo debería dividirse y cuándo no. Debido a que los mecanismos «anticáncer» están codificados genéticamente, mutaciones que interrumpen el funcionamiento de dichos genes pueden iniciar el cáncer. Las mutaciones no son raras: las copias de ADN de nuestras células no suelen ser idénticas a las que existían en el momento de la fertilización. Si se produce una mutación en un gen clave

relacionado con el cáncer, las células se pueden volver malignas. Tomando como ejemplo el cáncer colorrectal, el proceso puede empezar con una mutación en un gen supresor de tumores (por ejemplo, el gen *APC*) que provoca el crecimiento incontrolado de células hasta formar una masa

(Vogelstein et al., 2013). Las mutaciones posteriores en otros genes clave (como *KRAS* o *TP53*) pueden hacer que las células se dividan más rápido, lo cual permitirá que la masa sea de mayor tamaño y que, finalmente, invada otros tejidos circundantes, así como otras partes del cuerpo más alejadas (Vogelstein et al., 2013). Aun-

**«La incidencia del cáncer se subestima como factor en la selección natural y la evolución»**

que los genes implicados difieren dependiendo del tipo de cáncer y del organismo, así como dentro del mismo tumor, el problema es general: resulta casi imposible evitar que el contenido de todas las células, a lo largo de numerosas divisiones celulares, no cambie. Por lo tanto, es esperable que todos los organismos multicelulares sean susceptibles a padecer cáncer.

Esta expectativa ya ha sido confirmada: el cáncer está muy extendido a lo largo del árbol de la vida. Dentro del reino animal, básicamente todos los vertebrados pueden desarrollar cáncer (Aktipis et al., 2015). Si ampliamos la definición de *cáncer* para que incluya cualquier crecimiento incontrolable, así como los tumores que no se propagan (es decir, que no metastatizan), los fenómenos similares al cáncer son casi omnipresentes. Desde invertebrados como la famosa mosca *Drosophila* hasta animales más simples como la hidra, el cáncer tiende a aparecer allí donde lo buscamos (Aktipis et al., 2015). Ni siquiera las plantas escapan a él, aunque la forma en la que estas encierran sus células entre paredes, sin circulación sanguínea, limita la propagación de cualquier tumor.

Consideramos que se subestima la incidencia del cáncer como factor en la selección natural y la evolución. El cáncer resulta difícil de detectar en la naturaleza. Si, por ejemplo, un gavilán ataca a una bandada de aves mientras se alimentan, ser el último en despegar es un problema para la supervivencia. Si una de las aves no está en condiciones óptimas (debido a las etapas iniciales del cáncer), acabará siendo el desayuno del gavilán. En este caso, podríamos clasificar la causa de la muerte como depredación, pero lo que la selección natural ha provocado en este caso es la eliminación de los genes que hacían que un individuo fuera más propenso a desarrollar un cáncer. Este problema hace que sea difícil recopilar datos para comparar la incidencia de cáncer en especies salvajes. En este sentido, los zoológicos constituyen una valiosa fuente de datos sobre el cáncer: puesto que los animales en cautividad no están expuestos a depredación y también se pueden ver menos afectados por los parásitos, es más fácil medir su propensión al cáncer. Estos datos alimentan el floreciente campo de la oncología comparativa (véase Abegglen et al., 2015).

#### ■ LA PARADOJA DE PETO: ¿QUIÉN EVITA MEJOR EL CÁNCER?

Comparar la incidencia del cáncer entre especies da lugar a algunas ideas poco intuitivas: los animales más longevos y de mayor tamaño no son tan propensos al cáncer como cabría esperar. Antes de explicar el motivo,



Se pueden observar fenómenos similares al cáncer allá donde hay cualquier tipo de vida. Es posible que las plantas estén mejor equipadas que los animales para enfrentarse al crecimiento incontrolado de sus células, gracias a las paredes celulares y la modularidad. Por este motivo, son pruebas vivientes de la omnipresencia de fenómenos similares al cáncer, como se puede ver en estos especímenes de margarita (izquierda) y de saguaro (derecha), ambos con excrescencias anormales (también conocidas como *fasciación* en el caso de las plantas).

### «El tamaño corporal es un rasgo clave que influye en muchos aspectos de la ecología y la evolución de las especies»

primero pensemos en por qué sería esperable que el riesgo de cáncer aumentara con el tamaño del organismo y su esperanza de vida. Para ello, demos un paso atrás y volvamos a pensar en el cáncer como el resultado de la multicelularidad. Los organismos multicelulares se desarrollan a partir de una única célula y necesitan divisiones celulares para alcanzar su tamaño «ideal». Una vez han crecido, podríamos pensar que se detiene la división celular, pero esto no es así: se siguen necesitando divisiones celulares por varias razones que van desde la curación de heridas hasta la incapacidad del tracto intestinal para diferenciar entre la comida y su propio revestimiento durante la digestión de materia orgánica. Cada división celular conlleva el riesgo de que se produzca una mutación carcinogénica que, si no es detectada, se transmitirá a todos los descendientes de la célula. Por lo tanto, por puro azar es previsible que un mayor número de células se traduzca en una mayor probabilidad de que se produzcan mutaciones peligrosas en un



**«No existe un aumento de la incidencia de cáncer en relación con la esperanza de vida y el tamaño corporal de las especies»**

animal. De igual forma, los animales más longevos tienen más tiempo para acumular estas mutaciones.

Los datos de cáncer en humanos respaldan esta expectativa: ser 10 centímetros más alto aumenta el riesgo de contraer cáncer en aproximadamente un 10% (Nunney, 2018). Esta variación de tamaño es moderada, si pensamos en todo el rango de tamaños corporales del mundo animal. De hecho, extrapolando a partir de estos datos, podríamos argumentar que los seres humanos, al ser 1.000 veces más grandes y 30 veces más longevos que los ratones, deberían sufrir cáncer de manera habitual (Peto, 1977), y los elefantes o las ballenas tendrían que ser tan propensos al cáncer que ni siquiera podrían alcanzar la edad reproductiva. Y sin embargo... lo hacen. A esta observación se la conoce como «paradoja de Peto». Para ser más precisos, la paradoja se refiere a que no existe un aumento en la incidencia de cáncer en relación con la esperanza de vida y el tamaño corporal entre especies (Abegglen et al., 2015). Esta falta de correlación tiene implicaciones de gran alcance: los animales grandes y longevos deben haber evolucionado para combatir un riesgo *a priori* mayor de cáncer.

#### ■ ¿QUÉ NOS ENSEÑAN OTRAS ESPECIES SOBRE INHIBICIÓN DEL CÁNCER?

Intrigados por la paradoja de Peto, los investigadores se han lanzado a explorar por qué los animales de gran tamaño y larga vida son tan robustos contra el cáncer. Si bien sería difícil defender el uso de las ballenas de laboratorio en lugar de las ratas de laboratorio, otros métodos menos agresivos de análisis genómico han llevado al descubrimiento de los posibles mecanismos que estos animales pueden haber adquirido en su evolución hacia una vida «mayor». Los elefantes, por ejemplo, tienen 19 copias extra del gen *TP53*, un gen crucial para la inhibición de tumores que coordina varias respuestas frente al ADN dañado, desde la interrupción de la división celular hasta la muerte celular programada (Abegglen et al., 2015). Los experimentos indican que estas copias extra ayudan de verdad: cuando se trata a elefantes con agentes para dañar el ADN, su tasa de muerte celular (lo que se conoce como apoptosis) aumenta con respecto a la de las células humanas (Abegglen et al., 2015). En otras palabras, puede que los tejidos de los elefantes estén más «alerta» que los humanos en lo que respecta a juzgar la salud de sus células; los cuerpos de los elefantes matan a sus células dañadas más rápido y reciclan su material como alimento para otras células, en lugar de permitir que un linaje celular potencialmente peligroso participe en el futuro del tejido.

Las ratas topo desnudas nos muestran otro curioso caso de evasión del cáncer. Su vida es sorprendentemente larga (hasta 32 años en cautividad) y tienen una incidencia de cáncer extremadamente baja (seis casos conocidos). Esto ha desconcertado a los investigadores en envejecimiento y cáncer durante mucho tiempo (Seluanov, Gladyshev, Vijg y Gorbunova, 2018). O así era hasta que un equipo que estudiaba esta especie realizó un hallazgo importante: las células de la rata topo desnuda se dividen muy lentamente en condiciones de laboratorio (Seluanov et al., 2018). Las células normales de un tejido dejan de dividirse cuando alcanzan una determinada densidad. Los organismos multicelulares utilizan este mecanismo, llamado «inhibición por contacto», para mantener la división celular bajo control. Perder la inhibición por contacto es una de las características de las células cancerosas, ya que hacerlo les permite continuar dividiéndose aunque alcancen una densidad alta. Las células de la rata topo desnuda secretan una molécula única que aumenta su sensibilidad a la inhibición por contacto (Seluanov et al., 2018). Este es uno de los mecanismos que podrían estar utilizando para hacer frente al cáncer. Otro de los mecanismos de esta especie para mantener bajo control a sus células es el aumento de la sensibilidad frente al ADN dañado: las células de la rata topo desnuda sufren apoptosis cuando pierden uno de los supresores tumorales (concretamente p53, RB o p19<sup>ARF</sup>), mientras que en humanos o ratones la misma pérdida provoca una mayor división celular (Seluanov et al., 2018).

Hemos identificado una serie de cambios genómicos, como la variación del número de copias en los genes relacionados con el cáncer (como hemos explicado antes en el caso de los elefantes), en los animales longevos o de gran tamaño (o ambos), incluyendo, por ejemplo, a los murciélagos y las ballenas (Tollis, Schiffman y Boddy, 2017). Comparar las secuencias genéticas y funciones de esos genes ya ha impulsado descubrimientos relacionados con la gestión del riesgo de cáncer en los elefantes y en las ratas topo desnudas y, por lo tanto, ha permitido destacar vías de investigación prometedoras que también pueden nutrir la investigación clínica sobre el cáncer. El estudio comparado del cáncer nos da una idea de dónde buscar; la belleza de esta línea de investigación es que comienza valorando qué características de la vida han existido desde que la multicelularidad apareció por primera vez, y después examina aquellas observaciones que no se ajustan a lo esperado (una incidencia de cáncer similar entre especies de diferente tamaño y longevidad) para señalar aquellas



John Bright

Cada división celular conlleva el riesgo de que se produzca una mutación carcinogénica. Esto debería implicar que un número mayor de células conlleva una mayor probabilidad de que se produzcan mutaciones peligrosas en un animal, especialmente cuando estos viven mucho tiempo. Sin embargo, especies como los elefantes (que son a la vez grandes y longevos) o las ratas topo desnudas (que pueden vivir hasta 32 años en cautividad) parecen haber desarrollado estrategias de gestión del riesgo celular que se traducen en una incidencia de cáncer muy escasa.



Sofía Zubiria

especies que puedan resultar particularmente interesantes (las grandes como las ballenas, o aquellas que viven más de lo esperado teniendo en cuenta el tamaño corporal, como los murciélagos).

#### ■ ¿PUEDE EL CÁNCER AFECTAR A LA EVOLUCIÓN DE LA DIVERSIDAD BIOLÓGICA?

Una simple mirada superficial a la naturaleza nos revela que las especies varían en tamaño; como se ha señalado anteriormente, esto tiene implicaciones para la gestión de la división celular. Las diferencias de tamaño son importantes no solo para los mecanismos relacionados con el riesgo de cáncer y la supresión de tumores. El tamaño corporal es en realidad un rasgo clave que influye en muchos aspectos de la ecología y la evolución de las especies. Por ejemplo, los animales grandes suelen vivir más tiempo, mientras que los más pequeños tienden a reproducirse antes y tener más descendencia. En una especie concreta, ser más grande que tus conespecíficos suele dar una ventaja competitiva y, de hecho, las especies tienden a evolucionar hacia un tamaño mayor con el tiempo, en lo que se conoce

**«En los humanos podría existir un desajuste entre cuánto tiempo “esperan” nuestros genes que viva el cuerpo y cuánto tiempo puede vivir en realidad»**

como la regla de Cope (Kingsolver y Pfennig, 2004). Por qué algunas especies siguen siendo pequeñas es, por tanto, un enigma de la biología evolutiva (Blanckenhorn, 2000). Inevitablemente, nos preguntamos si el riesgo de cáncer puede evitar que un linaje aumente de tamaño, salvo que tenga la suerte de adquirir rasgos como los de los elefantes mencionados anteriormente.

Las pruebas obtenidas con otros organismos de gran tamaño sugieren que las adaptaciones frente al riesgo de cáncer podrían ser un requisito para avanzar hacia un tamaño corporal mayor. Utilizando un modelo matemático, Kokko y Hochberg (2015) mostraron que un aumento en tamaño se puede traducir en una reducción de la esperanza de vida debido al cáncer. Sin embargo, el organismo puede recibir un beneficio neto si estos costes se ven compensados con creces por otras ventajas de ser grande (por ejemplo, si un animal grande puede alcanzar un tamaño mayor que el de sus depredadores, o si un macho de gran tamaño gana peleas por el acceso a oportunidades de apareamiento) o, por supuesto, si la inhibición del cáncer es lo suficientemente elevada. Un estudio reciente proporciona algo de apoyo a esta última

idea. El estudio indica que un gen involucrado en facilitar la muerte celular (*LIF6*) en los elefantes parece haber evolucionado más o menos al mismo tiempo que este linaje había ido aumentando en tamaño corporal (Vazquez, Sulak, Chigurupati y Lynch, 2018). Los autores sugieren que esta adaptación puede haber «permitido» la evolución en tamaño corporal del linaje de los elefantes (Vazquez et al., 2018). Incluso cuando la inhibición del cáncer es teóricamente posible, si un organismo

tiene una alta probabilidad de morir por causas extrínsecas puede que no viva el tiempo suficiente como para beneficiarse de manera significativa de una mejor defensa contra el cáncer (Kokko y Hochberg, 2015). En consecuencia, a la hora de estudiar la evolución de la diversidad ecológica es necesario tener en cuenta tanto el riesgo de cáncer como el contexto ecológico.

#### ■ ¿PUEDEN LOS ORGANISMOS ADAPTARSE A UN RIESGO DE CÁNCER CAMBIANTE?

Aunque la evolución de los mecanismos de inhibición del cáncer permite a las especies crecer en tamaño y vivir más tiempo, los organismos también experimentan

cambios relacionados con el riesgo de cáncer en comparación con sus antepasados (Hochberg y Noble, 2017). Los humanos son un buen ejemplo de esto. Disfrutamos de una vida media más larga que nuestros antepasados, en gran parte gracias a un mejor control de las enfermedades infecciosas y a una mejor alimentación. También somos más grandes, aunque existen muchas diferencias entre individuos. Si las circunstancias que prevalecieron durante gran parte de nuestro pasado evolutivo son diferentes a las actuales, podría existir un desajuste entre cuánto tiempo «esperan» nuestros genes que viva el cuerpo y cuánto tiempo puede vivir en realidad (Brown, Cunningham y Gatenby, 2015; Hochberg y Noble, 2017). Como resultado, puede que los humanos modernos tengamos peores niveles de inhibición del cáncer de lo que sería óptimo (Brown et al., 2015). Por supuesto, esto no significa que no podamos hacer nada al respecto. Los hábitos saludables pueden reducir el riesgo de cáncer y la investigación de tratamientos ha mejorado mucho las tasas de supervivencia una vez que se descubre un tumor (Brown et al., 2015; Hochberg y Noble, 2017).

Dejando a un lado nuestra especie, los humanos no somos los únicos que sufrimos tal desajuste: los cambios medioambientales provocados por los humanos pueden aumentar el riesgo de cáncer para todas las poblaciones expuestas a ellos (Giraudeau, Sepp, Ujvari, Ewald y Thomas, 2018; Hochberg y Noble, 2017). Desde diferentes formas de contaminación (residuos industriales, contaminación lumínica y acústica) hasta cambios relacionados con la alimentación (por ejemplo, los residuos de la alimentación humana que puedan contener toxinas cancerígenas), debido a la actividad humana los organismos salvajes se enfrentan a nuevas presiones relacionadas con el cáncer (Giraudeau et al., 2018). Por supuesto, el cáncer no es el único problema para la flora y la fauna que intenta sobrevivir al Antropoceno; puede que no esté ni entre los diez primeros. No obstante, el hecho de que las adaptaciones evolutivas tiendan a ser más lentas que los cambios ecológicos sugiere que el creciente riesgo de cáncer se podría convertir en un problema de conservación.

#### ■ UN FINAL EN EL AIRE

La mayoría de «normas» ecológicas y macroevolutivas existen para romperlas, y la regla de Cope no es una excepción. No todos los linajes evolucionan hacia un tamaño mayor. Había dinosaurios inmensamente grandes, pero no todos lo eran. Algunos, de hecho, se miniaturizaron después de pasar millones de años en un rango medio de tamaño (para un dinosaurio). Este linaje terópodo también sobrevivió al meteorito que acabó con los



Una de las consecuencias de la contaminación ambiental provocada por las actividades humanas es el aumento de problemas relacionados con el cáncer en los organismos salvajes. Este aumento en el riesgo de cáncer se puede convertir en otro problema para la conservación de la naturaleza.



Los datos sugieren que es posible que las aves tengan mejores defensas contra el cáncer que los mamíferos. ¿Conservan adaptaciones contra el cáncer de sus antepasados, los dinosaurios de gran tamaño? Como en el caso de los elefantes o las ratas topo desnudas, estudiar el cáncer entre especies nos puede indicar nuevos lugares donde encontrar respuestas.



## «Los cambios medioambientales provocados por los humanos pueden aumentar el riesgo de cáncer para todas las poblaciones expuestas a ellos»

dinosaurios más grandes; los descendientes de estos supervivientes son las aves que vuelan, saltan y cantan en nuestro planeta en la actualidad (Lee, Cau, Naish y Dyke, 2014). ¿Muestran las aves modernas rastros de su pasado dinosaurio, con adaptaciones anticáncer gracias a su «enorme» historia evolutiva? Los datos sugieren que las aves pueden ser más resistentes al cáncer que los mamíferos (Effron, Griner y Benirschke, 1977). Esto abre las puertas a muchas preguntas emocionantes: ¿pueden las aves tener mecanismos de inhibición del cáncer diferentes a los que encontramos en los mamíferos? Este tipo de perspectivas destacan más que nunca la importancia de buscar formas diferentes de pensar en el cáncer. ☺

### REFERENCIAS

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 Journal 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). Nueva 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)

### AGRADECIMIENTOS:

Este trabajo ha recibido el apoyo del Programa de Prioridad de Investigación Universitaria (University Research Priority Programme o URPP) «Evolution in Action» de la Universidad de Zúrich (Suiza).

**E. YAGMUR ERTEN.** Doctoranda en Biología Evolutiva de la Universidad de Zúrich (Suiza). Su investigación se interesa por los modelos matemáticos y computacionales dedicados a estudiar cuestiones evolutivas. Actualmente trabaja modelando la historia de la evolución de la vida en relación con el riesgo de cáncer. Durante su máster en el programa MEME (Erasmus Mundus Master Programme in Evolutionary Biology), trabajó en temas relacionados con la evolución cultural y la epidemiología evolutiva. ✉ [yagmur.erten@ieu.uzh.ch](mailto:yagmur.erten@ieu.uzh.ch)

**HANNA KOKKO.** Profesora de Ecología Evolutiva en la Universidad de Zúrich (Suiza), a la que llegó en 2014 después de disfrutar una beca Australian Laureate. Completó su doctorado en 1997 en la Universidad de Helsinki (Finlandia). Siempre ha estado interesada en la lógica matemática que subyace en la biología, y, desde su estancia en el Instituto de Estudios Avanzados de Berlín en 2014, se ha interesado por el cáncer como fenómeno de la historia de la vida. ✉ [hanna.kokko@ieu.uzh.ch](mailto:hanna.kokko@ieu.uzh.ch)