



Universitat
de les Illes Balears

TREBALL FI DE GRAU

**ENTENENT EL CÀNCER DES D'UNA PERSPECTIVA
DE BIOLOGIA EVOLUTIVA**

Maria del Mar Andreu Bordoy

Grau de Biologia

Facultat de Ciències

Any Acadèmic 2020-21

ENTENENT EL CÀNCER DES D'UNA PERSPECTIVA DE BIOLOGIA EVOLUTIVA

Maria del Mar Andreu Bordoy

Treball de Fi de Grau

Facultat de Ciències

Universitat de les Illes Balears

Any Acadèmic 2020-21

Paraules clau del treball:

càncer, biologia evolutiva, longevitat, paradoxa de Peto

Nom Tutor/Tutora del Treball *Carlos E. Juan Clar*

Nom Tutor/Tutora (si escau)

S'autoritza la Universitat a incloure aquest treball en el Repositori Institucional per a la seva consulta en accés obert i difusió en línia, amb finalitats exclusivament acadèmiques i d'investigació

Autor		Tutor	
Sí	No	Sí	No
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Resum

El càncer és una de les malalties més rellevants del segle XXI per a l'espècie humana, milions de casos són reportats anualment posant fi a la vida de moltes persones. La longevitat prolongada i la forta exposició a agents mutàgens ens ha fet més propensos a patir-la. Es proposa un enfocament innovador del càncer recolzant-se amb la biologia evolutiva per aportar noves perspectives interessants en la cerca d'una cura. Es realitza un repàs històric de la malaltia i es comproven els factors claus en l'aparició de càncer a l'humà. S'han destriat dos possibles enfocaments de l'evolució del càncer, el primer, el de l'evolució dels mecanismes de defensa que fan front a la malaltia a les distintes espècies animals, i, el segon, el que fan referència a l'evolució del càncer al llarg de la seva extensió a l'individu que el pateix. En conclusió, es fa evident la necessitat d'augmentar el nombre d'estudis que tractin càncer i biologia evolutiva de manera conjunta. Es recalca la necessitat de centrar-se en individus filogenèticament més pròxims a nosaltres per a un millor enteniment dels mecanismes de defensa i els seus orígens. Així mateix, quant a possibles tractaments, la necessitat de considerar l'ambient on resideix el neoplasma per condicionar-ne la seva evolució.

Abstract

Cancer is one of the most relevant diseases of the 21st century for the human species. Millions of cases are reported annually ending the lives of many people. Prolonged longevity and strong exposure to mutagenic agents have made us more likely to suffer from it. An innovative approach to cancer is proposed based on evolutionary biology to provide interesting new perspectives in the search for a cure. A historical analysis of the disease is conducted and the key factors in the onset of human cancer are reviewed. Two possible approaches to the evolution of cancer have been identified: firstly, the evolution of the defense mechanisms that deal with the disease in different animal species, and secondly, the evolution of cancer throughout its spread in the individual suffering from it. In conclusion, the need to increase the number of studies dealing with cancer with an evolutionary biology perspective is clear. It emphasizes the need to focus on individuals phylogenetically closer to us for a better understanding of the defense mechanisms and their origins. Moreover, regarding possible treatments, there is a need to consider the environment where the neoplasm resides in order to condition its evolution.

ÍNDEX

Resum.....	3
Abreviacions	5
Introducció:.....	6
Càncer i biologia evolutiva:.....	6
Història del càncer dins gènere <i>Homo</i> :	7
Prevalença al càncer i principals agents mutàgens:	8
Objectiu:.....	10
Material i mètodes	11
Criteris d'inclusió dels estudis	12
Criteris d'exclusió dels estudis	12
Resultats	13
Discussió.....	18
Llongevitat.....	18
Paradoxa de Peto	19
Mecanismes de defensa	20
Mutacions, selecció natural, deriva genètica i selecció artificial	23
Duplicacions i delecions	26
Ecologia.....	27
Conclusions	27
Bibliografia.....	28

Abreviacions

ADN: Àcid desoxiribonucleic

BRCA1: gen *breast cancer one*

GPC: gens de predisposició al càncer

NCBI: *National Center for Biotechnology Information*

NIH: *National Institutes of Health*

P53: proteïna 53

RB1: proteïna del retinoblastoma

TP53: gen que codifica per la *p53*

WOS: *Web of Science*

Introducció:

Càncer i biologia evolutiva:

El càncer és una malaltia present amb gran incidència a tot el món. Segons el Diccionari de la llengua catalana de l'Institut d'Estudis Catalans “el càncer és el creixement tumoral dels teixits, de caràcter maligne i pertorbador de les funcions biològiques normals”. Aquesta malaltia pot manifestar-se a qualsevol òrgan o estructura cel·lular present a l'ésser viu i estarà compost per cèl·lules minúscules que han s'han oblidat de deixar de créixer (Ray & Saikia, 2016). Aquestes cèl·lules en creixement constant, competeixen entre elles i entre les cèl·lules somàtiques no mutades per una sèrie de recursos: restriccions d'espai, nutrients, oxigen i altres factors necessaris per a la supervivència cel·lular. Per aquest motiu, les masses tumorals primàries poden donar lloc a cèl·lules pioneres que tenen capacitat locomotora, cosa que permet la invasió de teixits contigus fins a arribar a la colonització de teixits més llunyans. La migració cap a altres teixits sense permet a les cèl·lules canceroses nodrir-se dels recursos que abans li eren limitats i persistir durant més temps. Aquest procés és conegut com a metàstasi, i és la causa del 90% de les morts provocades pel càncer en els humans (Hanahan & Weinberg, 2000).

La biologia evolutiva reconstrueix, interpreta i compara les interferències històriques produïdes al llarg de l'evolució per tal de trobar les causes últimes de cert tret de l'individu. Dins aquest tipus de biologia, l'interès per a les causes remotes predomina sobre l'interès de l'enteniment per les causes futures (Caponi, 2001).

Per tant, quina relació interessant pot tenir l'estudi d'una ciència encarregada d'entendre i estudiar causes passades amb una malaltia catalogada, segons Lacina et al., 2019, com a l'epidèmia del segle XXI?

L'ésser humà sempre ha tingut tendència a agrupar i separar allò que va descobrint per tal d'anar creant distints nivells d'organització. Un exemple en serien els coneixements científics que hem destriat entre biomedicina i biologia evolutiva. Així i tot, no ens hem d'oblidar que tota ciència té un origen comú. La convergència entre aquestes dues grans branques de la biologia pot arribar a aclarir dubtes que només amb l'estudi d'elles per si soles no haguessin estat resolts.

Un dels molts casos n'és el de l'estudi del càncer mitjançant una perspectiva de biologia evolutiva. Entendre el càncer a través dels ulls de la teoria evolutiva és clau per poder comprendre bé la conducta d'aquesta malaltia (Somarelli et al., 2020). Així mateix, la

comprensió de la nostra història evolutiva és fonamental per a prevenir, gestionar, tractar, i fins i tot, abolir el càncer per sempre (Casás-Selves & DeGregori, 2011).

Existeixen distints enfocaments de la relació entre el càncer i la biologia evolutiva.

Un enfocament se centra en l'evolució de la vida animal i com aquesta canvià afectant el càncer com a malaltia, com, a mesura que la vida animal derivà cap a individus més grans i amb una vida més llarga, el càncer guanyà en importància (Casás-Selves et al., 2011). Aquest enfocament és aplicable a l'ésser humà, al qual cal afegir més factors físics, com el bipedisme, i conductuals, com les conductes sexuals i alimentàries (Pérez Cala et al., 2018).

Trobam l'enfocament dels neoplasmes, els creixements anormals del teixit, com un grup heterogeni de cèl·lules individuals que es troben sotmeses a efectes genètics i epigenètics els quals són seleccionats de manera independent als efectes d'aquest grup cel·lular damunt l'individu que els té. Aquest enfocament determinaria una competició directa on el que és bo pel neoplasma és consegüentment dolent per l'hoste (Merlo et al., 2006).

D'aquesta manera, la relació entre el càncer i la biologia evolutiva existeix a dos nivells, o bé com la història evolutiva ha determinat el funcionament del càncer, o bé com un càncer evoluciona dins un individu concret.

Història del càncer dins gènere *Homo*:

Els reculls històrics del càncer comencen a l'Antic Egipte, a papirs els quals ja parlen de la patologia (Hajdu, 2011). Aquests segueixen al llarg de períodes posteriors on la informació va sent superior i més clara. A l'Antiga Grècia la malaltia rebé el nom de càncer atorgat per Hipòcrates (Salaverry, 2013). Tota aquesta informació obtinguda mitjançant escrits és rellevant perquè permet veure com el coneixement augmentava, si el càncer des que en té coneixement d'ell ha patit cap canvi evolutiu en el seu funcionament i si la incidència ha variat o no.

L'origen biològic d'aquesta malaltia és, possiblement, molt antic. Es té l'evidència que existeix a grups d'animals molt distints, els quals tenen el seu punt de ramificació a punts molt llunyans del procés evolutiu. El cas més antic de càncer documentat en el registre fòssil correspon a *Phanerosteon mirabile*, un peix propi del Carbonífer, és a dir, amb uns 300 milions d'anys d'antiguitat (Moodie, 1927). Existeixen altres casos de càncers de molta antiguitat que foren molt rellevants al seu moment, un és el cas d'un osteosarcoma a un *Centrosaurus apertus*, el primer cas de càncer trobat a un dinosaure (Ekhtiari et al., 2020). En el llinatge humà dels homínids el cas més antic descrit data de fa 2 milions d'anys i es tracta d'un osteosarcoma

trobat a una vèrtebra d'*Australopithecus sediba*. (Randolph-Quinney et al., 2016). Publicat a un article al mateix any hi ha l'exemple trobat d'un osteosarcoma a un hominí de taxó indeterminat (Odes et al., 2016). Al gènere *Homo* s'ha documentat, per exemple, indicis d'un tumor en formació a *Homo erectus* i un meningioma a *Homo neanderthalensis* (David et al., 2010). El fet que gairebé tots els casos trobats en el registre fòssil siguin osteosarcomes té la seva explicació en què les parts dures del cos animal són les que més fàcilment fossilitzen.

En l'actualitat els nostres parents més propers són els ximpanzés, *Pan troglodytes*, en els quals els càncers es troben en menor freqüència que els humans (Puente et al., 2006). Aquesta tendència se segueix als altres primats no humans. Els parents més llunyans dins el nostre ordre biològic, els primats estrepsirins, també presenten càncer (Zadrozny et al., 2010).

Prevalença al càncer i principals agents mutàgens:

Lacina et al., 2019, descriu el càncer com a l'epidèmia de salut que pateix el segle XXI. Fa 100 anys aquesta malaltia no era tan comú, sinó que la seva repercussió ha augmentat de manera exponencial durant les dues darreres dècades. Aquest fet és degut principalment en què l'esperança de vida dels humans ha augmentat molt en els darrers anys gràcies al gran avenç científic que hi ha hagut. Així i tot, no s'han de menysprear altres factors que també han influït en el fet que el càncer prengui una incidència tan gran; són els canvis d'estil de vida i hàbits dels humans (Ray & Saikia, 2016).

A banda d'això, cal conèixer que existeixen varies vies per les quals un organisme pot arribar a desenvolupar càncer. Segons Pérez-Ramírez et al., 2020, la malaltia es pot classificar dins tres caràcters: l'espòradic, el familiar i l'hereditari. El càncer espòradic sol estar lligat a persones d'una edat més avançada que han anat acumulant mutacions durant els anys, tant en l'àmbit genètic com epigenètic, sent el responsable del 80% dels casos que coneixem que pateixen la malaltia.

Així com la definició de càncer espòradic és bastant clara, la diferència entre el càncer familiar i l'hereditari pot arribar a dur certes confusions. El càncer hereditari és causat per mutacions als gens de les cèl·lules sexuals, podent ser transmeses a les pròximes generacions seguint un model d'herència mendeliana. En canvi, el càncer familiar, segons el *National Institutes of Health* (NIH), és un tipus de càncer que apareix per atzar amb una major periodicitat de l'esperada dins una mateixa família. Això pot donar entendre que existeixen certs agents i estil de vida compartits per la família que els deixa més predisposats a patir la malaltia. Ambdós tipus de càncers esmentats, solen sorgir a edats més primerenques i tenen un menor

percentatge a sorgir que el càncer esporàdic, concretament l'hereditari un 10% i el familiar d'un 15% (Pérez-Ramírez et al., 2020).

A dins la nostra pròpia espècie no totes les persones presenten la mateixa predisposició a patir de càncer. Certs trets, com l'edat i el sexe, en aquest cas el femení, augmenten la predisposició a tenir un càncer. També cal destacar que dins el nostre genoma existeixen gens que tenen una major predisposició a contribuir al procés de carcinogènesi, els gens de predisposició del càncer (GPC).

Així mateix, hi ha altres agents els quals poden estimular i afavorir l'aparició de tumors que derivaran en càncers, aquests són agents mutàgens. En el cas que l'agent en qüestió provoqui canvis a escala genètica, se'ls anomenen carcinògens. L'exposició a aquests no sempre fou la mateixa i, avui en dia, ens trobam en el moment de màxima exposició a una major varietat d'ells. N'hi ha un gran llistat d'ells: nitrosamines, micotoxines, hidrocarburs aromàtics policíclics, raigs ultraviolats, nanopartícules... Tots els quals tenen un efecte major en la formació d'un o d'altre càncer (Pérez-Ramírez et al., 2020).

Objectiu:

L'objectiu d'aquest treball és explicar els dos enfocaments presentats a l'apartat introductori sobre les relacions possibles a establir entre la biologia evolutiva i el càncer. Així mateix, presentar les eines utilitzades i les fonts emprades, la qualitat d'aquestes i la dificultat per accedir a elles. Es discutirà si els estudis existents i els coneixements existents permeten conèixer mètodes útils pel tractament del càncer. A més de si és necessari aprofundir en l'estudi de com aquesta malaltia ha evolucionat i evoluciona, per arribar a la seva erradicació.

Material i mètodes

Al fet de tractar-se d'un treball de final de grau bibliogràfic, s'ha basat en la cerca d'articles relacionats amb el tema mitjançant pàgines de recurrència científica. Una de les bases de dades visitades ha estat la de PubMed, també coneguda com a *Public Medline*. Altres bases de dades també emprades durant la cerca d'informació per a la realització del treball han estat *Google Acadèmic* i en menor mesura, *Web Of Science*.

La base de dades PubMed és pionera dins la recerca d'àmbit biomèdic oferint la possibilitat d'accés de manera senzilla i gratuïta a milers d'articles i publicacions d'interès general. L'NCBI és l'organisme proveïdor de tots aquests articles a PubMed. Cal remarcar que no tots els articles són de lliure accés (Hunter & Cohen, 2006).

Aquesta base de dades fou seleccionada com a resposta a la temàtica del treball final de grau, amb estreta relació a les ciències de la salut on PubMed destaca en quantitat d'informació i qualitat d'aquesta. No obstant això, també s'ha emprat amb un alt grau de rellevància la base de dades de *Google Acadèmic*, ja que també conté un gran repertori d'articles i fonts destacables en tots els àmbits existents. Un altre factor a destacar de l'ús de *Google Acadèmic*, a part de també oferir un accés gratuït a molts dels seus articles, és la facilitat que aporta a l'investigador en la recerca d'articles gràcies a la presència dels operadors booleans. Aquests operadors ofereixen a l'investigador una recerca més precisa i concreta d'informació, ja que permeten la fixació de molts paràmetres, tant incloents com excloents, per tal de reduir la cerca (Villegas, 2003).

Com s'ha anomenat anteriorment, també s'ha emprat la base de dades *Web Of Science* (WOS). Aquesta base s'ha emprat en menor mesura, ja que al meu parèixer, és una mica més complicada la cerca que als altres cercadors. A part, un altre factor a destacar és que molts dels articles presents a WOS són d'accés restringit per a molt del públic que hi vol accedir. En el meu cas, aquest problema va tenir ràpida solució, ja que a molts dels articles s'hi pot accedir de franc mitjançant les credencials de la Universitat de les Illes Balears.

Una vegada comentat on s'ha realitzat la recerca d'articles per a dur a terme el treball, també cal anomenar com vaig començar-la. En el meu cas, el tema de la recerca bibliogràfica elegida podia dur lligada una problemàtica: la confusió sobre l'evolució de la malaltia del càncer i el càncer entès de manera evolutiva.

Les paraules emprades en la cerca d'informació per a la realització d'aquest treball són les mostrades a la següent taula:

PARAULES DE RECERCA	
"Species life history" AND "Cancer"	"Peto's Paradox"
"Earliest hominin" AND "Cancer"	"Mechanisms" and "Cancer" AND "Resistance"
"Cancer" AND "Evolution"	"Hallmarks" AND "Cancer"
"History" AND "Cancer"	Biologia Evolutiva

Taula 1. Llista de paraules clau que han estat emprades per a la recerca d'articles bibliogràfics.

Criteris d'inclusió dels estudis

- Incloure els articles el títol dels quals estigui relacionat amb el càncer i la biologia evolutiva.
- Els articles inclosos al treball han de fluctuar com a mínim entre l'any 2000 i 2021, prioritzant els articles més recents i amb major nombre de cites.
- S'han seleccionat els articles escrits en la llengua anglesa o castellana, obviant els articles escrits en altres llengües.
- Escollir els articles en els quals les paraules clau siguin present al títol. Excepcionalment s'han emprat articles que no inclouen les paraules clau per complementar aspectes secundaris del treball.
- Una vegada fet els primers triatges, llegir els resums per anar descartant aquells articles que menys informació aportaven en la meva recerca bibliogràfica.

Criteris d'exclusió dels estudis

- Excloure tots els articles que es trobin duplicats.
- No incloure els articles els quals no tenen el text complet disponible.

Seguint aquests criteris s'han determinat els articles a utilitzar per a la realització de la recerca.

Resultats

Els articles seleccionats corresponen a les cerques segons les següents paraules clau als següents llocs de cerca:

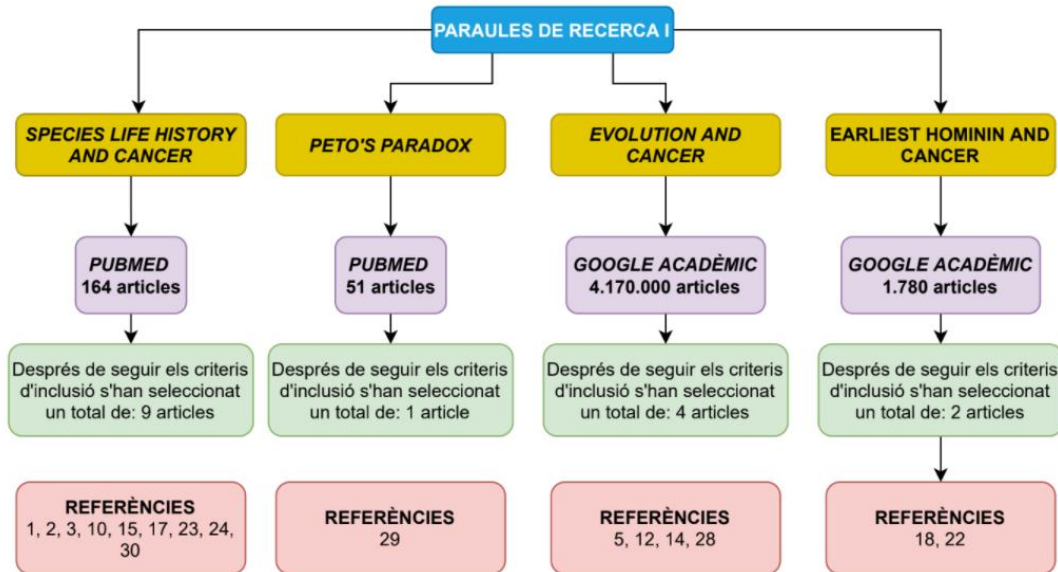


Figura 1. Primer esquema de les paraules de recerca emprades. Apareix base de dades, nombre d'articles trobats, nombre d'utilitzats i enumeració bibliogràfica d'aquests.

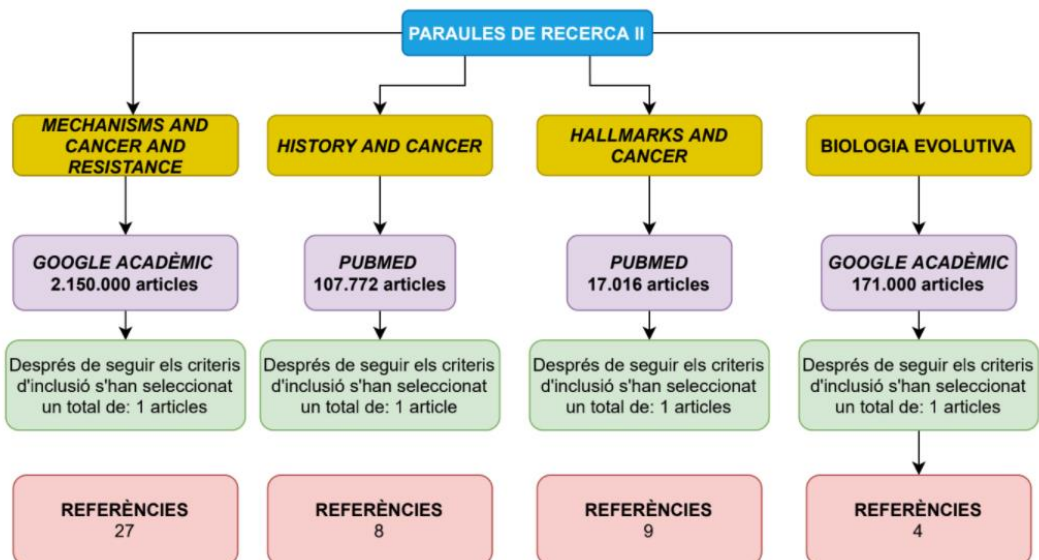


Figura 2. Segon esquema de les paraules de recerca emprades. Apareix base de dades, nombre d'articles trobats, nombre d'utilitzats i enumeració bibliogràfica d'aquests.

Les cerques secundàries foren realitzades d'acord amb les necessitats que apareixien als distints apartats. Aquí els articles emprats per cada un d'ells:

- Cerques específiques relatives a “Materials i mètodes”: articles 11 i 31.
- Cerques específiques relatives a “Història del càncer dins gènere *Homo*”: articles 6,7,16,21,25 i 32.
- Cerques específiques relatives a “Prevalença al càncer i principals agents mutàgens”: articles 19,20 i 26.

Referència Autors	Referència Revista	Volum	Pàgines	Comentari
Casás-Selves & DeGregori, 2011	<i>Education and outreach</i>	4 (4)	624-634	Relació entre la diversificació de les espècies i l'aparició de distints mecanismes de defensa propis de cada una d'elles.
Lacina et al., 2019	<i>Anticancer Research</i>	39 (1)	1-16	El càncer entès com a un individu exposat a les pressions de l'ambient.
Merlo et al., 2006	<i>Nature reviews cancer</i>	6 (12)	924-935	Èmfasi en les relacions ecològiques dels tumors i com utilitzar els tractaments tenint aquest coneixement.
Pérez Cala et al., 2018	<i>Revista Cubana de Medicina Militar</i>	47 (1)	58-72	Factors clau en relació a la incidència de càncer que presenta l'espècie humana.
Pérez-Ramírez et al., 2020	<i>Revista del Hospital Juárez de Mexico</i>	87 (4)	203-213	Exposició a agents mutàgens com a culpable de molts càncers i explicació d'aquests.
Rozhok et al., 2020	<i>Evolutionary Applications</i>	13 (7)	1569-1580	Càncer com una malaltia que incideix de manera distinta a les espècies.
Somarelli et al., 2020	<i>Molecular biology and evolution</i>	37 (2)	320-326	Explicació del per què el càncer pot tenir un <i>fitness</i> positiu i ser seleccionat.
Tollis et al., 2017	<i>BMC Biology</i>	15 (1)	1-5	Punts claus de la paradoxa de Peto.
Tollis et al., 2020	<i>Molecular biology and evolution</i>	37 (10)	2875-2886	Mostra d'espècies distants filogenèticament amb gran defenses en front el càncer.

Taula 2. Selecció i referències bibliogràfiques en format reduït dels principals articles revisats i explicació de l'aportació feta per cada un d'ells.

En aquesta recerca bibliogràfica també s'ha volgut realitzar un estudi sobre l'evolució de les paraules clau, així com la combinació d'elles, per a veure com ha anat progressant durant els darrers 20 anys:

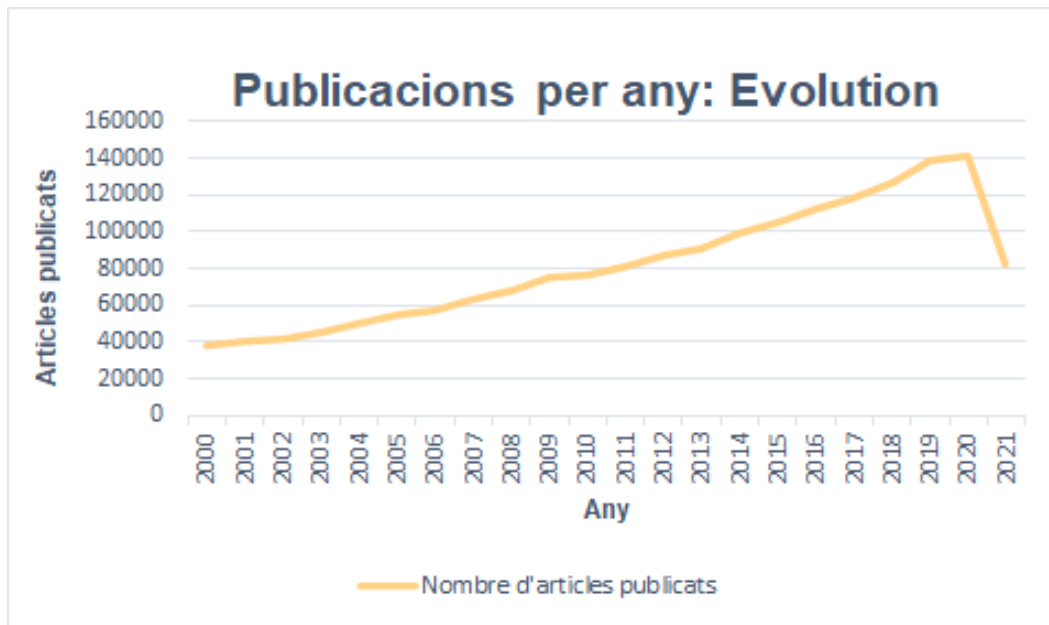


Figura 3. Publicacions per any del tema *Evolution* entre l'any 2000 i el 2021.

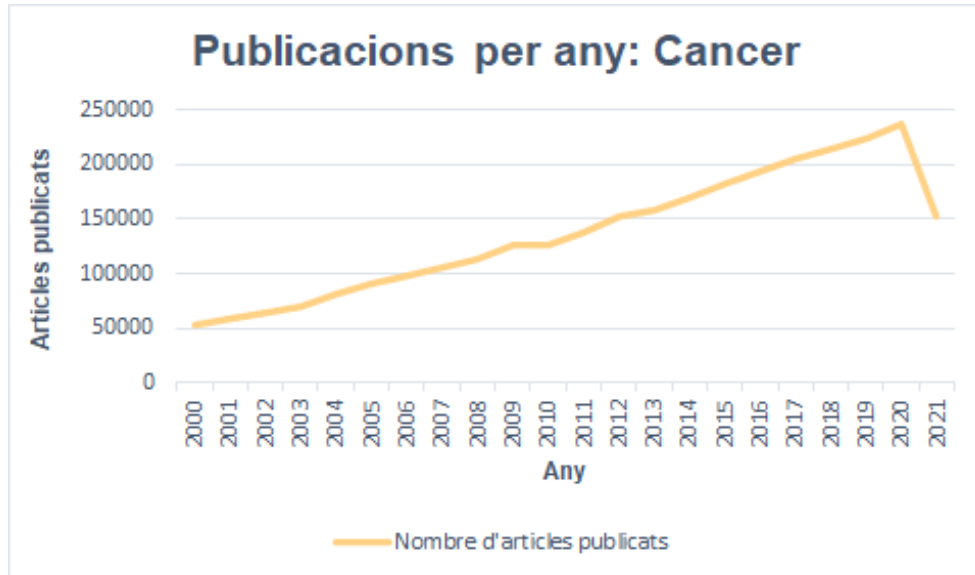


Figura 4. Publicacions per any del tema *Cancer* entre l'any 2000 i el 2021.

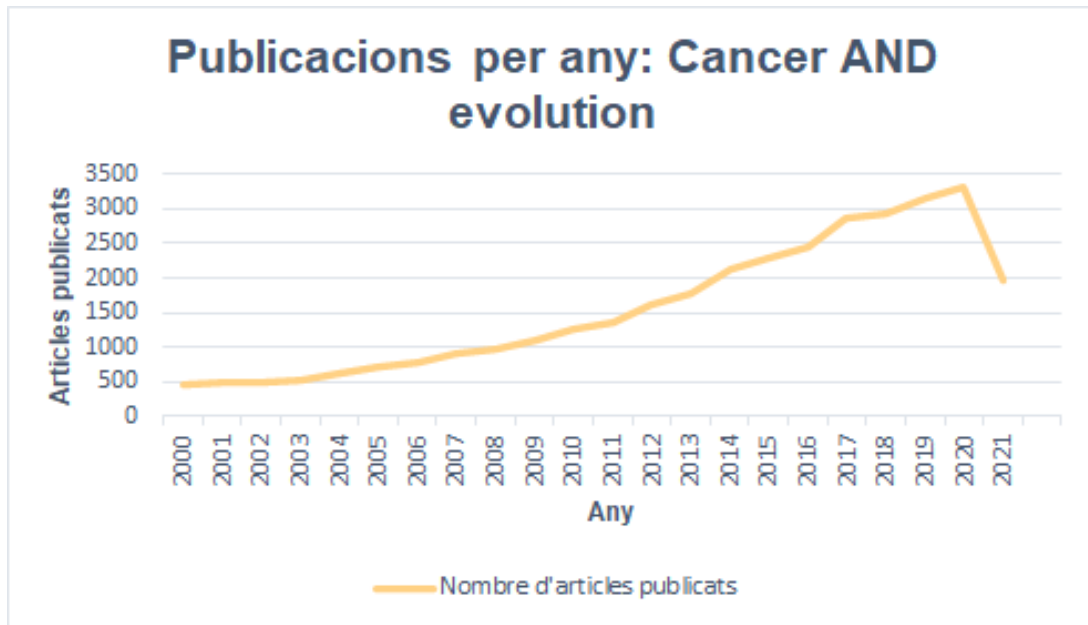


Figura 5. Publicacions per any dels temes *Cancer* i *Evolution* de manera conjunta entre l'any 2000 i el 2021.

Tal com es pot comprovar a la *Figura 5* el nombre de cerques d'ambdós temes de manera conjunta és molt menor que la dels temes de manera independent. Acotant la cerca de publicacions entre l'any 2000 i el 2021, tenim 2900566 i 563246 resultats de càncer i evolució respectivament, i tan sols 37121 de la cerca conjunta d'ambdós termes.

Discussió

Llongevitat

Com s'ha comentat anteriorment, un dels factors que ha guanyat força durant el darrer segle a l'hora de ser més vulnerable a patir càncer és l'augment de la longevitat dins l'espècie humana. L'avenç científic en el qual ens hem vist exposats ho ha permès així, ja no només trobant cures de malalties una vegada les pateixes, sinó també intentant erradicar-les. Deixant de banda la notable millora de qualitat de vida de la humanitat, l'avenç científic ha provocat que l'ésser humà augmenti la seva esperança de vida, augmentant així la seva probabilitat de patir més malalties en un futur i de conviure amb les seqüeles que aquestes li deixin (Seuc Jo et al. 2003). Una major longevitat també implica un major temps d'exposició a agents mutàgens capaços d'induir la transformació de les cèl·lules normals a cèl·lules canceroses. Una cèl·lula necessita completar el seu cicle vital per a poder créixer i reproduir-se. En el cas dels éssers humans, cada cèl·lula del nostre cos ha de copiar uns sis mil milions de bases nitrogenades d'ADN cada vegada que es divideix, sent totalment inevitable l'errada a alguna d'aquestes passes. Algunes d'aquestes equivocacions, conegudes científicament com a mutacions somàtiques poden tenir diferents repercussions a l'organisme, sent beneficioses, neutres o perjudicials. Aquestes mutacions perjudicials si ocorren en processos que estiguin fortament lligats amb el cicle cel·lular poden donar lloc a certes complicacions que aniran derivant a un procés de carcinogènesis (Tollis et al., 2017).

Homo sapiens recull dos condicionats ideals per tenir una gran incidència de càncer, una esperança de vida molt llarga i, consegüentment, una exposició perllongada a agents mutàgens. I és que una de cada quatre persones té el risc de patir un càncer durant la seva vida (Mackay et al., 2006). Quant a l'esperança de vida, als humans existeix l'envelliment més allargat del regne animal, és a dir, és aquell animal que per un període més llarg de temps en proporció a la seva vida és vell (Pérez Cala et al., 2018). Això suposa un cúmul de mutacions perjudicials siguin espontànies o induïdes. A més, a causa del bipedisme d'*Homo sapiens* es produí un procés conegut com a esteatopígia (augment considerable del volum de natges i pits), això suposà l'existència d'uns pits amb gran cúmul de grassa i amb gran influència d'hormones estrogèniques (que estimulen la proliferació cel·lular) que facilita l'aparició de tumors, sobretot a dones (Pérez Cala et al., 2018). Pel que fa a l'exposició perllongada a agents mutàgens hem d'esmentar a Richard Peto, un epidemiòleg que dedicà gran part de la seva vida a analitzar i estudiar com es desenvolupaven els tumors en certes espècies de ratolins. Peto afirmà l'any 1977 que davant una major exposició a una substància carcinògena, en concret al benzopirè, major era la probabilitat que la rata desenvolupés càncer en un futur (Tollis et al., 2017).

Paradoxa de Peto

Malgrat que l'afirmació anterior fos transcendental dins l'estudi de la malaltia, Peto no és conegut per ella, sinó per una altra generalització que fa en aquest mateix estudi. Avui en dia és una de les contradiccions més conegudes dins l'àmbit del càncer, l'anomenada "paradoxa de Peto".

Estudiant el procés de carcinogènesi en rosegadors, Peto va decidir comparar-ho amb el càncer dins l'espècie humana. És raonable pensar que a major quantitat cel·lular dins un ésser viu, en major mesura es donen divisions cel·lulars i major seria la possibilitat que alguna d'aquestes cèl·lules patissin una mutació i desenvolupassin un càncer. A part, com s'ha comentat anteriorment, l'esperança de vida de l'ésser humà també és més elevada que en altres espècies de mamífers, com seria un exemple els rosegadors. Estudis posteriors han evidenciat que el risc de desenvolupar mutacions al material genètic augmenta significativament amb la mida de l'ésser viu, per exemple, determinant que les races de cans més grans tenen major prevalença que les petites (Nunney et al., 2015). Seguint aquests dos arguments és congruent pensar que les espècies que tenen una elevada massa cel·lular i una alta esperança de vida tinguin més prevalença a patir càncer durant la seva vida, però està totalment comprovat que això no és així. Les rates i els éssers humans tenen una prevalença molt similar de patir la malaltia (Nunney et al., 2015). Com pot ser això possible?

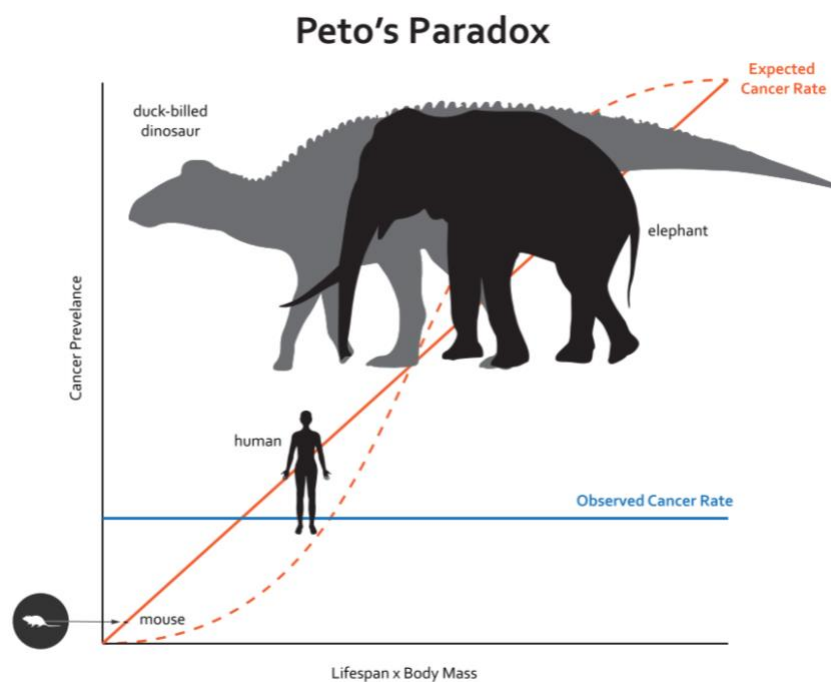


Figura 6. Il·lustració que explica gràficament la Paradoxa de Peto. Font: Tollis, M., Boddy, A. M., & Maley, C. C. (2017) Peto's Paradox: how has evolution solved the problem of cancer prevention?. *BMC biology*, 15(1), 1-5 [Figura].

Existeixen diverses hipòtesis que poden explicar per quin motiu molts organismes han estat capaços de tenir un èxit evolutiu combinant aquests dos factors, totes elles relacionades amb processos d'evolució adaptativa que han hagut de donar-se per a la subsistència dels organismes en qüestió. Una possible resposta que apareix és el fet que s'explicarà amb posterioritat, que si bé, a animals majors, el nombre de cèl·lules és major, també ho són els mecanismes supressors de tumors. D'aquesta manera la incidència no serà necessàriament proporcional al nombre de cèl·lules. La paradoxa d'en Peto doncs, rebria la seva resposta en un desenvolupament distint dels mecanismes de defensa utilitzats per distintes espècies, just compartit de manera general per totes elles uns mecanismes que posposen el càncer fins a etapes on l'individu ja no tengui un material genètic de prou qualitat a l'hora de ser transmès reproductivament (Rozhok et al., 2020). És destacable que certs estudis aporten una visió contrària a aquesta solució de la paradoxa, ja que determinen que aquesta paradoxa no és tal, ja que si existeix una relació directament proporcional entre massa corporal i incidència de càncer a algunes espècies. Això es determinà d'aquesta manera a un estudi amb ocells salvatges a Dinamarca (Møller et al., 2017).

Mecanismes de defensa

El càncer afecta de manera distinta a les distintes espècies, així mateix, els mecanismes de defensa de la malaltia varien entre elles (Rozhok et al., 2020). Els mecanismes de defensa han evolucionat de manera independent, entre taxons existeixen trets compartits i trets distintes en la maquinària genètica que fa front al càncer, encara que no es coneixen els percentatges compartits entre espècies (Rozhok et al., 2020). Aquí apareixen excepcionalitats i convergències evolutives.

Les excepcionalitats les trobam, per exemple, als farumfers (*Heterocephalus glaber*). Els farumfers tenen una gran longevitat i una excel·lent maquinària de defensa del càncer, per això, suposen un cas interessant per l'avenç en l'estudi del càncer (Hilton et al., 2019). Aquests animals presenten un creixement molt lent dels fibroblasts en comparació al creixement humà, mentre la quantitat d'aquests en humans es duplica cada dos dies, en farumfers requereix 7 dies. El mecanisme que retarda l'expansió d'aquestes cèl·lules del teixit conjuntiu és el mateix que retarda el creixement dels tumors, la coneguda com a inhibició per contacte. Entre altres mecanismes que la fan tan destacable s'hi troba l'apoptosi que es produeix davant una mutació a un dels dos principals gens supressors de tumors de l'animal, el *Tp53* i el *Rb1*. D'aquesta manera, evita que en teoria, cap cèl·lula es trobi desprotegida davant una mutació que pugui induir a carcinogènesi (Seluanov et al., 2018). Un posterior estudi de l'any 2021 intenta desmitificar als farumfers incidint en què no són animals que necessitin tanta atenció en el seu estudi, ja que els seus parents més pròxims també presenten característiques per

fer front al càncer molt solvents. Segons l'estudi, una major dedicació a aquestes altres espècies podria oferir una visió més àmplia que permetria entendre l'evolució d'aquest grup d'una manera molt més bona (Braude et al., 2021).

Les convergències les trobem, per exemple, entre cans i humans, en els quals un estudi de dos gliomes, un a un humà i l'altre a un ca, demostrà grans semblances entre els mecanismes de defensa de les dues espècies (Amin et al., 2020). Llavors, el més accessible per entendre el càncer és la comprensió de tot mecanisme que el cos presenti en contra d'ell. Tots i cada un dels mecanismes de defensa enfront del càncer degeneren amb l'envelliment de l'individu, sigui quina sigui l'espècie. És clar que l'envelliment d'un ca no és el mateix que el d'un humà, en el temps absolut el ca serà vell molt abans que l'humà. La seva prevalença pel càncer augmenta a mesura que disminueix l'interès reproductiu que genera l'individu. Aquest fet és accentuat pels humans però no pels animals salvatges, ja que en la majoria dels casos ni tan sols arriben a edats on poguessin desenvolupar la malaltia (Rozhok et al., 2020).

Els organismes multicel·lulars han hagut de desenvolupar certes estratègies que els hi han permès sobreviure. Dins aquestes estratègies hi trobam, entre d'altres, la maquinària de supressió de tumors. Els mecanismes d'aquesta maquinària poden ser o bé intrínsecs o bé integrals (Casás-Selves & DeGregori, 2011). Els mecanismes de supressió de tumors intrínsecs són aquells els quals pretenen evitar que la cèl·lula esdevengui cancerosa. Dins aquests hi trobam, per exemple, el suïcidi o la senescència cel·lular quan es dona un comportament poc habitual o impropï de la cèl·lula. Un altre dels mecanismes intrínsecs és gestionat pels telòmers. Els telòmers són estructures als finals dels cromosomes que els protegeixen, aquests tenen la característica degenerativa d'anar escurçant-se després de cada divisió cel·lular, a no ser de la presència de l'enzim telomerasa (Casás-Selves & DeGregori, 2011). Els organismes unicel·lulars i les cèl·lules formadores de gàmetes no presenten aquest enzim, per tant mantendran els telòmers llargs durant tota la seva existència, ja que han d'assegurar que el codi genètic propi prosperi a la següent generació. Ara bé, als organismes multicel·lulars i a les cèl·lules somàtiques ha prosperat al llarg de l'evolució l'escurçament d'aquesta estructura a cada divisió cel·lular. Això suposa que s'arribi a un punt del cromosoma on s'activa un senyal apoptòtic que duu a la mort cel·lular programada per tal d'evitar l'acumulació de mutacions, el mencionat ocorre a mesura que l'organisme envella. En el cas de les cèl·lules canceroses, mantenen els seus telòmers sempre llargs enganyant així a l'organisme i fent-li creure que s'han de seguir replicant i així seguir proliferant. L'estratègia de l'escurçament telomèric ha estat una de les grans elegides per les espècies de gran mida, ja que això els hi permet tenir una major esperança de vida (Casás-Selves & DeGregori, 2011).

És important i no pot quedar sense mencionar un fet comprovat dels telòmers. Aquests són de mida menor als organismes que tenen una major proporció de massa cel·lular, per evitar una acumulació de mutacions i així suposar una defensa enfront del càncer. Això també es dóna a nivell interespecífic, ja que per exemple els cans més grans tenen telòmers més petits i els homes tenen telòmers més curts que les dones. Però, en animals de mida petita, existeix una major arbitrarietat, de manera independent a la seva mida n'hi ha que tenen telòmers llargs i d'altres de petits. Això sembla que té a veure amb l'esperança de vida, ja que el farumfer, mencionat anteriorment, té uns telòmers molt més petits que els d'espècies molt properes a ells evolutivament. I és que cal tenir en compte que hi ha dues forces a priori positives pel que fa a telòmers, per una banda els telòmers llargs protegeixen l'ADN, per l'altra banda els telòmers curts eviten l'acumulació d'un gran nombre de mutacions. Tot l'esmentat de moment en aquest paràgraf és corresponent a mamífers (Risques et al., 2018).

En el grup dels mamífers podem observar que els animals de major mida presenten un mecanisme supressor de tumors intrínsecs que consisteix en una llargària curta dels telòmers.

Així i tot, el fet de tenir una quantitat tan elevada de cèl·lules ha fet que altres mecanismes i estratègies hagin emergit per complementar els anteriors. Aquí doncs, és quan apareixen els mecanismes de supressió de tumors integrals comentats amb anterioritat. Aquests tipus de mecanismes són els que existeixen a escala de teixits i d'organisme en general per tal d'evitar tenir càncer (Casás-Selves & DeGregori, 2011). Una d'aquestes estratègies és la millora del sistema immunitari, mitjançant el sorgiment de la resposta immunitària específica que ha permès, ja no només l'eliminació i protecció davant patògens i substàncies estranyes, sinó que també el reconeixement de cèl·lules precanceroses i canceroses per a la seva destrucció (Casás-Selves & DeGregori, 2011).

Els mecanismes de supressió de tumors integrals estan també intrínsecament relacionats amb l'organització dels teixits, aquesta és més complexa a animals de major mida, els quals tenen major nombre de cèl·lules. Aquestes organitzacions tan complexes afavoreixen una "pressió de grup" sobre les cèl·lules malignes que apareixen per part de les altres. A això també se li afegeix el fet que a la majoria dels teixits existeixen cèl·lules mare de les quals sorgeixen tota la resta de cèl·lules especialitzades que aniran conformant el teixit. Ara bé, tot i la part positiva d'aquest darrer fet, regeneració i font constant d'un nou cúmul del qual conformarà el teixit, té una part negativa, les cèl·lules mare presenten una major mutabilitat i això implica una major facilitat de futura carcinogènesi. Com a resposta a això, actuant de manera congruent amb la complexa organització dels teixits, les cèl·lules mare es localitzen a espais més aïllats físicament. Aquest punt i l'esmentada "pressió de grup" són mecanismes de supressió de tumors integrals (Casás-Selves & DeGregori, 2011).

Mutacions, selecció natural, deriva genètica i selecció artificial

Una vegada descrits els mecanismes de defensa adoptats al llarg de l'evolució per part dels organismes multicel·lulars per fer front al càncer, és hora de focalitzar-se en l'enteniment de la cèl·lula cancerosa com a un individu que prolifera dins un ecosistema i les relacions que estableix amb les altres cèl·lules. El càncer, dins el mateix organisme, originat per mutacions, es veu sotmès com a organisme independent a diferents processos evolutius com podrien ser la selecció natural i deriva genètica a mesura que va colonitzant el seu hoste (Merlo et al., 2006). Les mutacions que afavoreixen la proliferació del neoplasma són justament aquelles deletèries per l'hoste, així doncs, el procés natural sense intervenció acostuma a derivar en la mort de l'hoste i la consegüent mort de la neoplàsia (Merlo et al., 2006). Aquestes mutacions, normalment sorgides a causa de l'exposició a carcinògens, promouen dues de les principals forces que provoquen el canvi evolutiu: un augment considerable de diversitat genètica en una població i en conseqüència, una major pressió selectiva per a la supervivència (Casás-Selves & DeGregori, 2011). Quan es produeix un canvi a dins un medi, afectant així a la disponibilitat de recursos, la subpoblació que més ben adaptada estigui a aquests canvis serà la que perdurarà en un futur. En el cas del càncer, aquests canvis de medi i de disponibilitat de recursos és constant. Un dels principals canvis al medi és l'envelliment cel·lular. L'envelliment promou canvis dràstics en el funcionament metabòlic, inflamatori i mitocondrial de les nostres cèl·lules. És verídic que l'augment inflamatori provocat per l'envelliment redueix el *fitness* de les cèl·lules progenitores B, provocant així la selecció de progenitors amb mutacions oncogèniques i podent arribar a un augment considerable de leucèmies. Les cèl·lules progenitores són un tipus de cèl·lules, semblants a les cèl·lules mare, que tenen tendència a diferenciar-se en un tipus cel·lular específic. La selecció de mutacions oncogèniques provocarà la creació d'un micromedi adaptat a les necessitats de les cèl·lules mutades allà on aniran prosperant gràcies a la selecció natural fins a la formació d'una neoplàsia (Somarelli et al. 2020).

El càncer no sols evoluciona després del seu sorgiment, on actua com a individu que varia després de les constants divisions cel·lulars per mor de la selecció natural, sinó també hi té un fort impacte la susceptibilitat a la malaltia que té l'hoste en qüestió. Aquest pot presentar una mutació oncogènica a la línia germinal anteriorment seleccionada, com en seria un exemple el gen BRCA1. Aquest gen supressor de tumors mutat està estretament relacionat amb el càncer de mamà, els motius pels quals es dóna aquesta selecció positiva no estan ben coneguts (Merlo et al., 2006).

Que una mutació a un gen, tot i augmentar la predisposició al càncer, sigui seleccionada positivament, evidencia la importància de certes funcions que realitza una proteïna. Un gen

que codifica per una d'elles pot tenir un major *fitness* que un altre tot i augmentar la predisposició al càncer. Els beneficis que aquest gen aporta com a proteïna suposa més beneficis que un augment del risc de càncer (Merlo et al., 2006). Quan es parla de *fitness* d'un organisme, ens referim a l'aptitud que té un organisme a sobreviure i crear descendència (Somarelli et al., 2020).

Una mutació pot tenir diversos efectes i depenent d'allà on es doni, una major o menor transcendència. Quan parlem de càncer i de la seva evolució, les mutacions que un major impacte hi tenen són aquelles als gens implicats en la seva formació, supressió i regulació (Merlo et al., 2006).

Aquí ens hi trobam, amb un paper rellevant, el gen *TP53*, un gen que codifica per la proteïna supressora de tumors *p53*. La *p53* és una proteïna coneguda per a accomplir una funció clau en el control de la divisió i destrucció cel·lular segons l'*NIH*. Davant una mutació o pèrdua d'aquest gen, la proteïna o bé no es conforma o bé ho fa de manera no funcional, provocant una multiplicació, proliferació i disseminació de les cèl·lules malignes per a tot l'organisme. Així doncs, allò que és una mutació perjudicial per l'organisme, és fructuós per al neoplasma en progressió, ja que li confereix un gran avantatge adaptatiu per a la supervivència (Merlo et al., 2006). Això té la seva transcendència hereditària, ja que si un dels dos cromosomes del parell on es troba el gen és heretat amb la mutació, esdevé molt més senzill un possible tumor a la descendència.

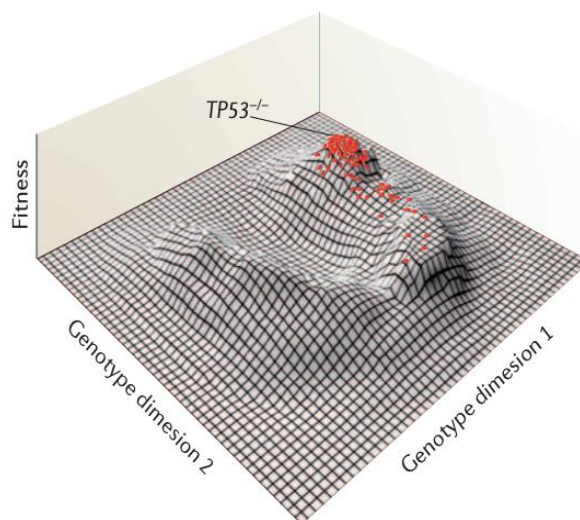


Figura 7. Il·lustració que projecta el *fitness* del gen *TP53* mutat. Font: Merlo, L. M., Pepper, J. W., Reid, B. J., & Maley, C. C. (2006). Cancer as an evolutionary and ecological process. *Nature reviews cancer*, 6(12), 924-935 [Figura].

Aquest exemple és un cas de selecció natural que es troba associat a l'evolució del càncer, important tant per la seva formació com pel seu manteniment. Com aquesta, es donen més mutacions a gens supressors de tal manera que alliberen el seu control i es dona pas a una supervivència perllongada de la cèl·lula mutada i una capacitat indefinida de reproducció, tret que els quals són seleccionats positivament. Existeix un problema més enllà del canvi i evolució constant d'un propi càncer a una persona, la variabilitat dels teixits. Així com un individu evoluciona depenent d'entre altres coses, d'una pressió ambiental, el càncer també ho fa i la seva evolució no es dona de la mateixa manera als diferents teixits (Merlo et al., 2006).

Ara bé, l'evolució dels tumors no sempre es dona per selecció natural, sinó també per deriva genètica. Moltes mutacions tenen un caràcter neutral i el tumor pot anar canviant sense la necessitat de tenir cap implicació ni positiva ni negativa en el seu funcionament. Això complica de manera considerable els tractaments, ja que a un mateix pacient el càncer pot variar prou per requerir tractaments diferents (Merlo et al., 2006).

Un altre procés evolutiu observable en conseqüència de la teràpia contra la malaltia és el "coll de botella". Aquest ocorre quan hi ha hagut un procés de pressió selectiva molt gran i s'han fixat una freqüència molt baixa d'al·lels. El coll de botella pot produir que al·lels no avantatjats es fixin, frenant d'aquesta manera l'expansió. Ara bé, moltes de les teràpies deixen un petit percentatge de cèl·lules inactives en aquell moment. Aquestes poden proliferar en un futur (Merlo et al., 2006).

L'intervenció humana, un cop s'ha entès el funcionament de la malaltia del càncer, ha permès afegir un tercer mecanisme evolutiu al llistat, la selecció artificial. Aquesta és una paral·lela a la natural i és allà on l'ésser humà té una implicació. Un exemple on s'empra aquest mètode de selecció és quan les cèl·lules canceroses adquireixen resistència als tractaments de la malaltia. En l'actualitat es pretén aprofitar aquest model evolutiu de manera positiva, és a dir, a favor del pacient. El que es pretén és, en lloc d'atacar de manera directa a les cèl·lules malignes, afavorir el *fitness* de les altres. D'aquesta manera es podria arribar a l'extinció de les cèl·lules malignes mitjançant un procés evolutiu de selecció, les cèl·lules que millor s'adaptin al medi seran les que prosperaran (Merlo et al., 2006).

També es poden observar altres processos evolutius reflectits dins l'ambient del càncer, com podria ser la colonització. La creació d'un neoplasma, com hem comentat abans, s'ha donat gràcies a la selecció avantatjosa d'uns al·lels mutats que han prosperat dins una població de cèl·lules no mutades. Algunes cèl·lules neoplàsiques són capaces de migrar del teixit primari a teixits veïns fins a arribar a altres òrgans, aquestes cèl·lules són conegudes com a cèl·lules

metastàtiques. La possible migració i colonització del teixit primari és degut al fet que les mutacions pròpies de les cèl·lules mutades són dotades d'un *fitness* major al de les cèl·lules no mutades. Per tant, podríem relacionar el procés de metastàsis com un símil a la colonització d'un nou hàbitat (Merlo et al., 2006).

Hi ha un fet a remarcar quant a com funcionen els processos evolutius mencionats anteriorment amb el càncer. Aquests a la malaltia tenen un funcionament que dista en certs aspectes de com ocorre a una població. Per començar, hem de remarcar que les cèl·lules neoplàsiques es reproduïxen de manera asexual, per tant no es donarà una recombinació meiòtica. La recombinació meiòtica ha estat uns dels majors avantatges que ha aportat la reproducció sexual, ja que permet la introducció de noves freqüències al·lèliques que permeten una major diversitat genètica a l'individu. Aquesta diversitat és clau en la subsistència i adaptabilitat de les espècies a les condicions que presenta el medi que van canviant amb el temps. El càncer evoluciona més ràpidament, ja que la fixació de nous al·lèls que suposin un tret positiu per a les cèl·lules és molt més ràpida, no es veu retardada per cap recombinació. En conseqüència, tampoc existirà l'equilibri Hardy-Weinberg en les generacions descendents (Merlo et al., 2006).

Duplicacions i delecions

Les duplicacions i delecions tenen també el seu paper en l'evolució de les espècies quant a la seva facilitat per tenir càncer, així com per suprimir-lo. Existeix una major facilitat per aprofundir en el coneixement de les duplicacions que no pas de les delecions, ja que, com que no es coneix de manera exacta aquella part del material genètic que es va suprimir, no es coneix la pressió evolutiva que va afavorir el canvi (Tollis et al., 2020). En canvi, amb les duplicacions sí que se'n té una major informació i una major quantitat de gens per comparar.

En el tema que pertoca, les duplicacions importants són les de tots aquells gens relatius al càncer, ja bé siguin oncogens o gens propis de qualsevol futur mecanisme de supressió, és a dir, gens del càncer (Tollis et al., 2020). Aquí torna a aparèixer el farumfer, l'animal amb més quantitat de duplicacions de gens del càncer en el seu genoma. Altres animals interessants dels quals en un futur s'esperen més estudis són els peresosos (*Bradypus tridactylus*) i els armadillos (família *Dasypodidae*). Ambdós també presenten un elevat nombre de duplicacions de gens del càncer i una gran resistència a ell, tants sòls havent-se detectat un baix nombre de casos de càncer a armadillos (Tollis et al., 2020). La ratapinyada bruna americana (*Myotis lucifugus*) també presenta una quantitat d'aquestes duplicacions molt elevada, molt per damunt del clade dels laurasiateris, destacant en el seu genoma la gran quantitat de gens supressors de tumors presents (Tollis et al., 2020).

Ecologia

Com s'ha dit anteriorment, la cèl·lula neoplàsica es pot entendre com un individu dins un ecosistema i així actua, establint relacions amb altres cèl·lules del seu voltant. Aquestes relacions són molt variades i en el perfeccionament d'aquestes al llarg de les generacions s'hi troba un punt clau en l'èxit evolutiu de la cèl·lula (Merlo et al., 2006).

Existeixen processos competitiu per recursos com l'oxigen amb les cèl·lules sanes i entre elles mateixes. També existeix la predació, el parasitisme, el comensalisme i el mutualisme. De l'èxit en totes aquestes relacions en dependrà l'èxit en el desenvolupament del tumor al llarg del teixit en què es troba (Merlo et al., 2006). En el punt ecològic entra en valor la selecció artificial descrita anteriorment, ja que si quelcom és canviable i susceptible a ser condicionat és l'ecosistema on les cèl·lules canceroses s'estan desenvolupant (Merlo et al., 2006). Això no implica un procediment fàcil que suposi portar el neoplasma cap a la seva extinció, massa intervenció pot suposar la mort de tot el conjunt cel·lular, així com massa poca pot suposar un afavoriment major del creixement del tumor (Merlo et al., 2006).

Conclusions

1. La prevalença a la malaltia del càncer es pot veure augmentada per la longevitat i agents mutagènics.
2. Els mecanismes de defensa del càncer han evolucionat de manera independent a les distintes espècies, de manera que hi ha grans diferències entre espècies. Així i tot, també es poden trobar certes convergències evolutives entre algunes d'elles.
3. Per tal de trobar els orígens dels mecanismes de defensa dels humans és recomanable l'estudi del càncer als grups més pròxims evolutivament als humans, com és el grups dels primats.
4. Les cèl·lules canceroses depenen del seu ambient com un individu depèn del seu ecosistema, l'adaptabilitat d'aquestes a ell en determina el seu èxit evolutiu.
5. La teràpia pot, en lloc d'atacar les cèl·lules canceroses de manera directa, modificar l'ambient on resideixen amb l'ajuda dels coneixements de biologia evolutiva, de tal manera que la viabilitat del tumor deixi d'existir i les cèl·lules més adaptables a l'ambient siguin les no canceroses.

Bibliografia

1. Amin, S. B., Anderson, K. J., Boudreau, C. E., Martinez-Ledesma, E., Kocakavuk, E., Johnson, K. C., ... & Verhaak, R. G. (2020). Comparative molecular life history of spontaneous canine and human gliomas. *Cancer cell*, 37(2), 243-257.
2. Boddy, A. M., Huang, W., & Aktipis, A. (2018). Life history trade-offs in tumors. *Current pathobiology reports*, 6(4), 201-207.
3. Braude, S., Holtze, S., Begall, S., Brenmoehl, J., Burda, H., Dammann, P., ... & Hildebrandt, T. B. (2021). Surprisingly long survival of premature conclusions about naked mole-rat biology. *Biological Reviews*, 96(2), 376-393.
4. Caponi, G. (2001). Biología funcional vs. biología evolutiva. *Episteme*, 12, 23-46.
5. Casás-Selves, M., & DeGregori, J. (2011). How cancer shapes evolution and how evolution shapes cancer. *Evolution: Education and outreach*, 4(4), 624-634.
6. David, A. R., & Zimmerman, M. R. (2010). Cancer: an old disease, a new disease or something in between?. *Nature Reviews Cancer*, 10(10), 728-733.
7. Ekhtiari, S., Chiba, K., Popovic, S., Crowther, R., Wohl, G., Wong, A. K. O., ... & Evans, D. C. (2020). First case of osteosarcoma in a dinosaur: a multimodal diagnosis. *The Lancet. Oncology*, 21(8), 1021-1022.
8. Hajdu, S. I. (2011). A note from history: landmarks in history of cancer, part 1. *Cancer*, 117(5), 1097-1102.
9. Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2000). The hallmarks of cancer. *cell*, 100(1), 57-70.
10. Hilton, H. G., Rubinstein, N. D., Janki, P., Ireland, A. T., Bernstein, N., Fong, N. L., ... & Buffenstein, R. (2019). Single-cell transcriptomics of the naked mole-rat reveals unexpected features of mammalian immunity. *PLoS biology*, 17(11), e3000528.
11. Hunter, L., & Cohen, K. B. (2006). Biomedical language processing: perspective what's beyond PubMed?. *Molecular cell*, 21(5), 589.
12. Lacina, L., Čoma, M., Dvořánková, B., Kodet, O., Melegová, N., Gál, P., & Smetana, K. (2019). Evolution of cancer progression in the context of Darwinism. *Anticancer Research*, 39(1), 1-16.
13. Mackay, J., Jemal, A., Lee, N. C., & Parkin, D. M. (2006). *The cancer atlas*. Amer Cancer Society.
14. Merlo, L. M., Pepper, J. W., Reid, B. J., & Maley, C. C. (2006). Cancer as an evolutionary and ecological process. *Nature reviews cancer*, 6(12), 924-935.
15. Møller, A. P., Erritzøe, J., & Soler, J. J. (2017). Life history, immunity, Peto's paradox and tumours in birds. *Journal of evolutionary biology*, 30(5), 960-967.
16. Moodie, R. L. (1927). Tumors in the lower Carboniferous. *Science*, 66(1718), 540-540.

17. Nunney, L., Maley, C. C., Breen, M., Hochberg, M. E., & Schiffman, J. D. (2015). Peto's paradox and the promise of comparative oncology. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 370(1673)
18. Odes, E. J., Randolph-Quinney, P. S., Steyn, M., Throckmorton, Z., Smilg, J. S., Zipfel, B., ... & Berger, L. R. (2016). Earliest hominin cancer: 1.7-million-year-old osteosarcoma from Swartkrans Cave, South Africa. *South African Journal of Science*, 112(7-8), 1-5.
19. Pérez Cala, A. E., Benítez Sánchez, E., & García Massó, D. (2018). Relación entre el proceso evolutivo del ser humano y su predisposición al cáncer. *Revista Cubana de Medicina Militar*, 47(1), 58-72.
20. Pérez-Ramírez, M., Bonilla-Delgado, J., Godínez-Aguilar, R., Victoria-Acosta, G., Palma-Lara, I., & Palacios-Reyes, C. (2020). Cáncer hereditario: genes involucrados y diagnóstico genético Hereditary cancer: participant genes and genetic diagnosis. *Rev Hosp Jua Mex*, 87(4), 203-213.
21. Puente, X. S., Velasco, G., Gutiérrez-Fernández, A., Bertranpetit, J., King, M. C., & López-Otín, C. (2006). Comparative analysis of cancer genes in the human and chimpanzee genomes. *BMC genomics*, 7(1), 1-9.
22. Randolph-Quinney, P. S., Williams, S. A., Steyn, M., Meyer, M. R., Smilg, J. S., Churchill, S. E., ... & Berger, L. R. (2016). Osteogenic tumour in Australopithecus sediba: Earliest hominin evidence for neoplastic disease. *South African Journal of Science*, 112(7-8), 1-7. "earliest hominin and cancer"
23. Rozhok, A. I., & DeGregori, J. (2020). The three dimensions of somatic evolution: Integrating the role of genetic damage, life-history traits, and aging in carcinogenesis. *Evolutionary Applications*, 13(7), 1569-1580.
24. Risques, R. A., & Promislow, D. E. (2018). All's well that ends well: why large species have short telomeres. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 373(1741), 20160448.
25. Salaverry, O. (2013). La etimología del cáncer y su curioso curso histórico. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 30(1), 137-141.
26. Seuc Jo, A. H., Domínguez, E., & Galán Alvarez, Y. (2003). Esperanza de vida ajustada por cáncer. *Revista Cubana de Higiene y Epidemiología*, 41(1), 0-0.
27. 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.
28. Somarelli, J. A., Gardner, H., Cannataro, V. L., Gunady, E. F., Boddy, A. M., Johnson, N. A., ... & Townsend, J. P. (2020). Molecular biology and evolution of cancer: from discovery to action. *Molecular biology and evolution*, 37(2), 320-326.

29. Tollis, M., Boddy, A. M., & Maley, C. C. (2017). Peto's Paradox: how has evolution solved the problem of cancer prevention?. *BMC biology*, 15(1), 1-5.
30. Tollis, M., Schneider-Utaka, A. K., & Maley, C. C. (2020). The evolution of human cancer gene duplications across mammals. *Molecular biology and evolution*, 37(10), 2875-2886.
31. Villegas, B. (2003). Rápida y pertinente búsqueda por internet mediante operadores booleanos. *Universitas Scientiarum*, 8, 51-54.
32. Zadrozny, L. M., Williams, C. V., Remick, A. K., & Cullen, J. M. (2010). Spontaneous hepatocellular carcinoma in captive prosimians. *Veterinary pathology*, 47(2), 306-311.