

LA «PARADOJA DE PETO»: LARGA VIDA DE LOS ELEFANTES



Un estudio estadístico realizado hace muchos años, en 1977, por [Richard Peto](#) en la [Universidad de Oxford](#) apuntaba que los humanos deberíamos tener un mayor número de procesos cancerosos que, por ejemplo, los ratones. La realidad, como tantas veces, contradujo la predicción.

El argumento en que se basaba esta prospectiva era simple: cada vez que una célula se divide existe una pequeña probabilidad de que se produzcan mutaciones que den lugar a un crecimiento descontrolado de las células hijas portadoras de la(s) mutación(es), entrando en una deriva cancerosa. Lógicamente, el número de células y, consiguientemente el de divisiones celulares aumenta con el tamaño y longevidad de cada especie animal. El número de divisiones celulares en un humano es aproximadamente cuatro órdenes de magnitud (10^4) veces la de un ratón. Parece lógico que las probabilidades de sufrir una deriva cancerosa de nuestras células estén en consonancia con la cantidad de veces que atraviesen esa fase crítica del ciclo celular, la mitosis.

El hecho de que los humanos y los ratones tengamos una probabilidad similar de desarrollar cáncer durante la duración de nuestras vidas, a pesar de nuestro muy distinto tamaño ha sido desde hace tiempo conocido como la «paradoja de Peto».

Partiendo de esta observación se ha especulado que los animales más grandes deben haber desarrollado estrategias que les protejan contra el desarrollo canceroso, al menos hasta el final de su etapa reproductora. Es un mecanismo evolutivo que evita la extinción de las especies de mayor tamaño. De no ser así, un elefante de aproximadamente 3 años de edad debería tener un número tal de células de cáncer de colon que harían inviable que llegase al estadio adulto imposibilitando la continuidad de la especie.

Un [artículo publicado en *The Journal of the American Medical Association*](#) (octubre 2015), firmado entre otros por el [Dr. Schiffman](#), da cuenta que los elefantes tienen un conjunto de proteínas que destruyen las células dañadas que podrían actuar como simientes del desarrollo tumoral. Tal vez ahí radique la explicación de la prolongada supervivencia de estos enormes animales.

Un trabajo independiente llevado a cabo por un equipo dirigido por [Vincent J. Lynch](#), biólogo evolucionista de la [Universidad de Chicago, Illinois](#), Estados Unidos, llegó a la misma conclusión en un trabajo publicado en [bioRxiv](#) (*online*) y próximamente en la revista [eLife](#).

El grupo de trabajo del Dr. [Schiffman](#) halló que los elefantes tienen muy baja incidencia de cáncer, tras examinar los registros de 644 elefantes de distintos zoológicos, sin otros peligros que los derivados de su propia salud. Apenas un 5% murieron de cáncer. Este porcentaje contrasta con la mortandad humana por cáncer, estimada en un 25% (a pesar de los tratamientos quirúrgicos, radioterápicos y farmacológicos); y también a pesar de que el tamaño de los elefantes es cientos de veces mayor que el de los humanos.

La investigación de los mecanismos de defensa de los elefantes contra el cáncer condujo a un gen que codifica una proteína denominada [p53](#). Esta proteína actúa a la manera de un inspector que monitoriza las células en busca de ADN dañado. El resultado del estricto control es triple según el deterioro sufrido por la célula: se repara el ADN dañado, se interrumpe el proceso de división celular, o la célula entra en [apoptosis](#) (muerte celular programada).

Un ejemplo de la importancia de la proteína p53 en la lucha contra el cáncer se evidencia en las personas que son portadoras de una mutación del gen que codifica esta proteína. Esta genopatía, denominada [síndrome de Li-Fraumeni](#), aumenta el riesgo de padecer cáncer en más de un 90% en relación a la población general. La vida de estas personas es una lucha permanente contra diversos tipos de cáncer.

[Más de la mitad de todas las familias con *síndrome Li-Fraumeni* tienen mutaciones del gen *tp53*¹. La proteína codificada por este gen, denominada TP53, interviene en la regulación del crecimiento y división celular. Una mutación del gen *tp53* da lugar a la división descontrolada de las células y su consecuente crecimiento tumoral. Otro síndrome muy relacionado con el de *Li-Fraumeni* (*Li-Fraumeni like-syndrom*) está asociado con una mutación del gen CHEK2. El *síndrome Li-Fraumeni* tiene una herencia dominante autosómica. Un solo alelo mutado desencadena el síndrome].

Mientras los humanos solo poseemos dos copias (alelos) del gen que codifica la proteína p53, la evolución ha dotado a los elefantes con más de 20 copias de este gen. En una extensión de los estudios, se comparó el ADN de los elefantes con el ADN fósil de especies ya extintas de menor, aunque considerable tamaño.

Los estudios de genética paleontológica mostraron que el ADN fósil de mamuts tenía solo dos copias del gen para la proteína p53, al igual que la mayoría de los mamíferos actuales estudiados. Pero conforme la evolución aumentó el tamaño de estos enormes animales, también se incrementó el número de copias adicionales del gen para la proteína p53.

Ambos grupos de investigación indujeron experimentalmente mutaciones en cultivos de células de elefante mediante radiación ultravioleta (grupo del Dr. *Schiffman*) o mediante radiación ultravioleta y agentes químicos (grupo del Dr. *Lynch*). Se pretendía conocer si las copias extra del gen para la proteína p53 ejercían algún tipo de acción adicional.

En todos los casos, las células del elefante que han sufrido alguna mutación responden de la misma manera: en lugar de tratar de reparar el daño, se “suicidan”, esto es, experimentan apoptosis, muerte celular programada. Dicho de otra manera: renovación frente a reparación. Según los investigadores, esta es la manera óptima para cortar de raíz cualquier posible desarrollo tumoral.

El mecanismo mediante el que las copias extra del gen que codifica la síntesis de la proteína p53 protegen contra el cáncer no se ha dilucidado. Su comprensión es fundamental porque podría aportar estrategias para su aplicación en terapéutica humana. Los primeros experimentos, muy preliminares, realizados en ratones a los que se añadió copias extra del gen para la proteína p53 mostraron un curioso efecto: aceleración del envejecimiento.

¹ *tp*, acrónimo en inglés de *tumoral protein*.

La [rata topo desnuda](#) (carente de pelo), una rara especie oriunda del Cuerno de África (Etiopía, Somalia y áreas próximas) son animales especialmente resistentes al desarrollo del cáncer. Viven un promedio de 30 años, una cifra exagerada en relación a la rata común. Se han propuesto varios mecanismos genéticos para explicar la resistencia al desarrollo de tumores, tanto espontáneos como inducidos experimentalmente.

La estrategia que usa esta especie de roedores parece distinta a la hallada en los elefantes.

No se han estudiado las estrategias de otras especies muy longevas, desde las tortugas a las ballenas, por poner dos ejemplos.

La estrategia para el progreso de células malignas que dan lugar a procesos tumorales está inextricablemente unida a la evolución. La investigación sobre las formas como los animales consiguen soslayar o limitar el desarrollo tumoral no es solo atractiva intelectualmente, sino que conlleva trascendentes implicaciones en el progreso de la terapia oncológica.

Zaragoza, a 10 de octubre de 2015

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Farmacia Las Fuentes
Florentino Ballesteros, 11-13
50002 Zaragoza