

## Relación entre el proceso evolutivo del ser humano y su predisposición al cáncer

### Relationship between the human being evolutionary process and his predisposition to cancer

**Armando Ernesto Pérez Cala, Edgar Benítez Sánchez, Dunia García Massó**

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

---

#### RESUMEN

El cáncer se ha convertido en la primera causa de morbimortalidad en numerosos países. En las últimas décadas se ha asistido a un cambio en el paradigma conceptual de las enfermedades neoplásicas, que ahora se enfoca hacia la perspectiva ecológica-evolutiva de estas. Con el objetivo de analizar, con elementos actualizados, la relación entre el proceso evolutivo del ser humano y su predisposición al cáncer, se realizó una revisión sistemática de la literatura, a partir de tres bases de datos, Medline, Scopus, y SciELO. Se tuvieron en cuenta atributos de consistencia de los artículos revisados, se excluyeron los estudios con niveles IV y V de evidencia y los de calidad insuficiente. Las búsquedas acumuladas actuales sugieren la necesidad de ver a las diversas neoplasias desde la perspectiva de la dinámica de sistemas complejos y sus implicaciones evolutivas. El proceso evolutivo humano posee particularidades biosociales que le predisponen a sufrir tumores malignos. La postura bípeda incrementó vulnerabilidad al efecto oncogénico de las radiaciones ultravioletas. La conducta sexual incrementó el riesgo de contraer infecciones por virus oncogénicos. El paso a una predominantemente cárnica y la introducción de la cocción, se tradujo en la incorporación de agentes xenobióticos cuyo metabolismo deriva agentes carcinógenos. La postergación del envejecimiento humano devino en un mayor tiempo para el acúmulo de mutaciones. Las modificaciones en el patrón sexual y reproductivo en la mujer han influido en su predisposición al cáncer de mama. En la génesis poblacional del cáncer subyacen fundamentos biosociales vinculados al proceso evolutivo de la especie.

**Palabras claves:** evolución biológica; evolución cultural; carcinogénesis; virus oncogénicos; carcinógenos; envejecimiento de la población.

## ABSTRACT

Cancer has become the leading cause of morbidity and mortality in many countries. In recent decades there has been a change in the conceptual paradigm of neoplastic diseases, which now focuses on the ecological-evolutionary perspective of these. With the aim of analyzing, with updated elements, the relationship between the evolutionary process of the human being and his predisposition to cancer, a systematic review of the literature was made, based on three databases, Medline, Scopus, and SciELO. Consistency attributes of the reviewed articles were taken into account, studies with levels IV and V of evidence and those of insufficient quality were excluded. The current accumulated searches suggest the need to see the various neoplasms from the perspective of the dynamics of complex systems and their evolutionary implications. The human evolutionary process has biosocial peculiarities that predispose it to suffer malignant tumors. Bipedal posture increased vulnerability to the oncogenic effect of ultraviolet radiation. Sexual behavior increased the risk of contracting oncogenic virus infections. The transition to a predominantly meat and the introduction of cooking, resulted in the incorporation of xenobiotic agents whose metabolism derives carcinogens. The postponement of human aging became in a longer time for the accumulation of mutations. Modifications in the sexual and reproductive pattern in women have influenced their predisposition to breast cancer. In the population genesis of cancer underlying biosocial foundations linked to the evolutionary process of the species.

**Keywords:** biological evolution; cultural evolution; carcinogenesis; oncogenic virus; carcinogens; aging of the population.

---

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades neoplásicas se han convertido en un serio problema de salud a nivel mundial. Si en el 2008 se reportaban cerca de 7 millones de casos nuevos al año, se estima que para el 2030 esta cifra ronde los casi 30 millones de personas diagnosticadas por algún tipo de tumor maligno.<sup>1,2</sup> A pesar de que la variabilidad regional es enorme, existe cierta uniformidad en cuanto a las tendencias en lo referente a la incidencia y mortalidad por enfermedades malignas. En los países desarrollados, se asiste a una estabilización, e incluso reducción, en la incidencia de los principales cánceres (pulmón, próstata, mama, intestino grueso), coincidente con una paulatina pero sostenida reducción en la mortalidad.<sup>2</sup> Esto no sucede, con los países en vías de desarrollo, quienes sufren una enorme y doble carga global por cáncer; tanto por incrementos sustanciales en la incidencia y la mortalidad, como según tipo de tumores, pues a los causados en lo fundamental en estas regiones por agentes infecciosos (hígado, estómago, esófago) se le adicionan los provenientes de los países desarrollados, como consecuencia de la adquisición de los estilos de vida y los patrones reproductivos de estos.<sup>3,4</sup>

En lo referente a los fenómenos de la transición demográfica y epidemiológica, y su relación con las enfermedades neoplásicas, sus efectos a nivel de los países subdesarrollados impactan de manera negativa. En Latinoamérica y el Caribe, por ejemplo, se estima un incremento del 72 % de incidencia y un 78 % de mortalidad por cáncer en hombres entre el 2012 y el 2030; y en mujeres, tales incrementos se

---

estiman en un 62 % y un 74 %, respetivamente. En Cuba, cada año se diagnostican en el país entre 20 mil y 25 mil casos nuevos, y constituye la primera causa de muerte para los grupos comprendidos entre los 15 y 64 años.<sup>5,6</sup>

Si a nivel poblacional humano este comportamiento resulta cuando menos "interesante", la propia biología de las células tumorales no quedan a la zaga en cuanto a eventos sorprendentes.

Estudios realizados en cultivos de tejidos tumorales humanos han puestos de manifiesto las complejas relaciones ecológicas y evolutivas que se establecen entre las propias células tumorales, el microambiente que las circunda y el organismo en general.<sup>7-10</sup>

El orden de las mutaciones que regulan el tránsito de una neoplasia desde la aparición de una única célula iniciada hasta la conformación de un tumor compuesto por varios clones celulares con variadas propiedades malignas debe ser exacto, y cualquier alteración de dicho orden perturba la progresión tumoral. Ya se sabe que cada variedad de tumor maligno posee su propia secuencia ordenada de mutaciones. Este proceso transcurre durante décadas, y no son pocos los cánceres que se "malogran" dentro de un mismo individuo, y los billones de células malignas que mueren en este tiempo; una verdadera dinámica de selección natural.<sup>7</sup>

Entre las células tumorales se establecen algunos principios de relaciones cuya complejidad supera lo imaginable:

Por ejemplo, en los carcinomas prostáticos se ha demostrado que, mientras en el tumor primario prevalecen las poblaciones de células malignas poco agresivas, a nivel de las metástasis son mayoritarios los clones malignos más invasivos. El fenómeno obedece al hecho de que los clones agresivos, incapaces de producir proteasas, inducen a los menos invasivos a que las produzcan y de este modo se favorece la invasión y migración de las células tumorales más agresivas a través de los tejidos. Aunque los clones celulares menos invasivos no participan de estos procesos, y por ende no serán mayoritarios en los tejidos metastásicos, también son beneficiados, ya que favorecen a aquellas células pertenecientes a los clones invasivos con las que más se encuentren emparentadas genéticamente, y de este modo perpetuarán la trasmisión de sus genes; o sea, incrementarán su éxito adaptativo.<sup>8</sup>

En algunas formas de cáncer pulmonar, los subclones que carecen de células madres cancerosas, liberan factores de crecimiento que favorezcan a aquellos que sí la posean; siempre y cuando se cumpla el mismo principio de que las células madres favorecidas sean las más emparentadas genéticamente.<sup>9,10</sup>

Es lógico pensar que si un tumor está constituido por varios clones celulares agresivos, que compiten por nutrientes, espacio, oxígeno, el resultado final debe ser la aniquilación mutua de todos los implicados en la competencia. Tal eventualidad es superada en algunas formas de cáncer mamario, en el que las células tumorales producen IL-11, un mediador químico que potencia la "supremacía" de un clon determinado en detrimento del resto. Sin embargo, dicha supremacía tiene límite de tiempo; después un segundo clon se "alza en el liderazgo" y el hasta entonces dominante se le subordina; así se garantiza la armonía entre los distintos clones "poderosos" mientras el tumor en general cumple las etapas de su desarrollo.<sup>11</sup> Tal fenómeno se conoce como dominancia alternante.

Las metástasis no ocurren por la simple liberación de células malignas al torrente sanguíneo y el aposentamiento al azar de estas en diversas partes del organismo, como hasta hace poco se creía. Por ejemplo, las células malignas de cánceres prostáticos liberan al factor inducible por hipoxia (FIH); proteína que estimula a los osteoclastos para que incrementen la resorción ósea, y creen los nichos futuros en los que se aposentarán posteriormente las células malignas productoras de FIH. Una vez en la circulación sanguínea, dichas células se "orientarán" para seguir como señal los sitios donde exista mayor concentración de calcio; por supuesto, a nivel del hueso en resorción.<sup>12</sup>

Actualmente los biólogos se centran cada vez más en lo que se conoce como "microambiente tumoral". Dicho en otras palabras: las relaciones ecológicas entre un incipiente tumor (constituido por pocas células e indetectable clínicamente), el estroma sobre el que se origina y las células normales que le rodean.<sup>7</sup> A través de la liberación de diversas interleucinas, las células neoplásicas recién iniciadas, van "tanteando" el grado de permisibilidad del microambiente que les rodea, de esta forma garantizan su eventual adaptación y progresión. En el caso de los linfomas, por ejemplo, las clasificaciones histológicas exigen la existencia de un microambiente tumoral permisible o no, con el propósito de establecer el pronóstico de este tipo de afecciones.<sup>13</sup> Claro está, un microambiente permisible trae aparejado una desfavorable evolución del linfoma. En dependencia del grado de permisibilidad que le ofrezca el microambiente tumoral, las células malignas lo irán ampliando, hasta que la proporción de células normales que "aceptan" su presencia conformen la proporción adecuada para que la progresión tumoral prosiga.<sup>14-16</sup> Este fenómeno fue bautizado por el biólogo evolutivo Richard Dawkins como: fenotipo extendido.<sup>13</sup>

¿Por qué las células tumorales adoptan lo que se conocen como estrategias evolutivamente estables (EEE)?

Sin dudas el paradigma ecológico-evolutivo de la carcinogénesis ha revolucionado antiguos conceptos. Conforme a esto y con el objetivo de analizar, con elementos actualizados, la relación entre el proceso evolutivo del ser humano y su predisposición al cáncer.

## MÉTODOS

Las bases de literatura consultadas fueron Medline (vía Pubmed), Scopus (vía Science Direct) y SciELO. Las palabras clave utilizadas en la búsqueda fueron carcinogénesis, *evolution and cancer* y *population dynamics of cancer*. A partir de la revisión de las referencias de las publicaciones seleccionadas se identificaron nuevas palabras clave: *mutation-selection equilibrium, tradeoff, life history theory, adaptive oncogenesis*.

Criterios de inclusión de artículos: publicados entre los años 2005 al 2017. Se consideraron además: el tipo de estudio, la filiación de los autores, los resultados de los trabajos y limitaciones expuestas; se excluyeron los estudios con niveles IV y V de consistencia (nivel IV: estudios descriptivos que incluyen análisis de resultados; nivel V: reportes de casos, opiniones de expertos, declaraciones de consenso); así como, en lo referente al grado de evidencia; de limitada evidencia (pocos estudios disponibles que avalan los resultados, inconsistencias en los

resultados), e insuficiente evidencia (el número y calidad de los estudios son demasiado limitados como para realizar una clara clasificación de la información).<sup>17</sup>

Los artículos que cumplían los criterios de inclusión fueron llevados a un formato para tabla de evidencias y distribuidos según autor(es)/año; nivel de evidencia/diseño del estudio/participantes/criterios de inclusión; lista de medidas que respondían a los objetivos de la revisión y los resultados de los estudios.<sup>18</sup> La consulta con cinco expertos, uno del consejo científico del Hospital Militar de Santiago de Cuba, dos del Consejo de Sociedades Científicas de Santiago de Cuba, uno del departamento de biología de la Universidad de Oriente y uno del departamento de biología de la delegación del Ministerio de Ciencia y Tecnología en la provincia de Santiago de Cuba, permitió seleccionar 48 artículos de los 122 revisados.

## **DESARROLLO**

### **SISTEMAS COMPLEJOS Y DINÁMICA DE SISTEMAS COMPLEJOS (SC)**

El ser humano es un sistema complejo (SC) y entiéndase como tal a los compuestos por varias partes interconectadas, cuyos vínculos crean información adicional.<sup>17</sup> En los SC, la integración de todos sus componentes es la que hace evidente la existencia de nuevas funciones (cualidades emergentes), que no pueden ser explicadas por el funcionamiento o las características aisladas de las partes estructurales. Es necesario reiterar, el organismo humano a nivel individual, y las sociedades humanas en su conjunto constituyen SC.

En adición, todo SC posee otras características distintivas:

Su grado de complejidad está dado por la cantidad de información necesaria para describirlo. A mayor información, mayor complejidad del sistema.

A su vez, mientras más información contenga un sistema, mayor tendencia tendrá al orden. Entiéndase al orden como los enlaces entre las diferentes estructuras del sistema que cumplen algún tipo de jerarquía. A mayor necesidad de que un sistema se encuentre altamente ordenado, mayor necesidad de información para lograrlo. De ahí que además, todo SC tendrá la obligación permanente de intentar ordenarse porque la tendencia al caos le es también inherente.

Complejidad e invulnerabilidad de un sistema no son sinónimos. De hecho, mientras más complejo sea un determinado sistema biológico, más vulnerable será al efecto de cualquier evento, externo o interno, que desestabilice su medio ecológico, y le obligue a adaptarse al cambio.<sup>17</sup>

Dicho con otras palabras, el ser humano se cataloga como la composición de múltiples sistemas altamente complejos, tanto en lo individual como a nivel poblacional, sin que ello signifique que sean inmunes al desorden, y mucho menos invulnerables a los cambios ecológicos.

Los SC propiamente biológicos aparecieron justo en el momento evolutivo en que hacen entrada en la historia del planeta los organismos pluricelulares, hará unos

550 millones de años. Antes de esto, la vida en la tierra, cuya aparición se calcula hace unos 4 000 millones de años, transcurrió por un proceso evolutivo caracterizado por momentos muy precisos de saltos de complejidad, sin llegar a la conformación de verdaderos SC; cuando más, surgieron las colonias celulares hará unos 1 000 millones de años. Es a partir de hace 550 millones de años cuando las condiciones ecológicas terrestres estaban creadas para la aparición, multiplicación y diversificación de organismos pluricelulares cada vez más complejos, y por añadidura, más vulnerables a las influencias del medio ambiente. Todavía existen bacterias y virus que probablemente aparecieron hace 4000 millones de años, además, se han registrado cinco grandes extinciones masivas solo a partir del surgimiento de los organismos pluricelulares, o sea, de SC.<sup>19</sup>

¿Y qué hay con la especie *homo sapiens*, ese SC que apareció sobre la faz de la tierra hace apenas 2 millones de años? ¿Existirá alguna relación entre nuestro grado de complejidad, nuestro propio proceso evolutivo y nuestra vulnerabilidad al cáncer?

### **Peculiaridades evolutivas humanas y su relación con el cáncer**

Los agentes mutágenos con capacidad cancerígena en el ser humano, y estrechamente vinculados a su proceso evolutivo, podrían englobarse de manera general en cuatro categorías:

Radiaciones. Y dentro de estas de modo especial a la radiación ultravioleta (UV).

Agentes químicos: nitrosamidas y los hidrocarburos aromáticos policíclicos.

Agentes biológicos: virus oncogénicos.

Causas genéticas. Ya sean hereditarias propiamente dichas o por aparición de mutaciones espontáneas (estocásticas) durante el paso del tiempo.<sup>20</sup>

A continuación se relacionan estos factores con el proceso evolutivo humano.

### **Radiación UV**

De las cerca de 4000 especies de mamíferos existentes en la actualidad, *homo sapiens* es la única que posee una piel especialmente vulnerable al efecto de las radiaciones UV. El resto de los mamíferos, o cuenta con una piel cubierta de pelo, o poseen una gruesa capa aislante.<sup>21</sup> A pesar de que la evolución proporcionó en cierta medida una estrategia protectora a través del pigmento melanina, el efecto mutágeno de la radiación UV es tan manifiesto, que la mutación provocada en el gen P53 por este tipo de radiación se conoce como "huella dactilar de UV".<sup>22</sup> El gen P53 codifica una proteína de esencial función en la reparación del ADN dañado, al punto de que se le ha denominado "el policía molecular".

Pero, ¿A qué se debe el que nuestra piel sea tan fina y casi carente de vello, al extremo de que muchos antropólogos nos denominan "el simio desnudo"?<sup>23</sup>

El hecho se le atribuye a la postura bípeda. Las ventajas de dicho modo de locomoción resultaron ser enormes: mejor transporte de utensilios y crías durante la marcha, mayores posibilidades de crear herramientas y armas, mayor posibilidad de explorar el horizonte en busca de alimentos, depredadores o rivales peligrosos, y

una mejor termorregulación corporal para disipar calor. Esta última ventaja tuvo, sin embargo, su inevitable consecuencia: una piel con escasa distribución de vello corporal y vulnerable a la acción de la radiación UV. *Homo sapiens* es la única especie con la mayor prevalencia de melanomas y otras formas de cánceres cutáneos.<sup>24</sup>

La radiación UV funcionó como un estricto factor selectivo para nuestra especie. Porque sencillamente no bastó la melanina para brindar una seguridad aceptable para la supervivencia (los cánceres de piel relacionados con la exposición a la luz UV, incluido el melanoma, no deja exentos a los de piel oscura) sino que debió ser imprescindible nuestra capacidad para reparar el daño genómico ocasionado por dichas radiaciones. La prueba más fehaciente de ello es que en los últimos 40 años se ha reportado un incremento del 300 % de los melanomas a nivel global, Y se espera que de seguir a ese ritmo, el riesgo en los próximos 10 años será cercano al 1 % en la vida de toda persona; y que la inmensa mayoría de los estudios señalan a la exposición exagerada a la luz solar, con fines recreativos, como la principal causa de estos cánceres, en especial en personas de tez muy clara y que sufren quemaduras con facilidad cuando se exponen al sol.

El siguiente factor de riesgo no es menos importante para avalar lo antes expresado: el antecedente familiar de la afección (existe historia familiar de melanoma en uno de cada 10 pacientes que lo portan),<sup>23,24</sup> evidentemente existe susceptibilidad genética porque la historia evolutiva humana sobrepasó los confines del África y esparció a los humanos hacia otras latitudes del orbe, en las que los alelos encargados de sintetizar la melanina, o de inducir la producción de proteínas reparadoras del daño provocado por los rayos UV podrían ser " prescindibles " o relegados a un "segundo nivel de importancia", acontecimiento evolutivo que sin dudas "aclaró" la tonalidad de las pieles, e incrementó su vulnerabilidad oncogénica a la radiación.

### **Carcinógenos químicos**

Las nitrosamidas y los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) son compuestos químicos con una elevada afinidad por unirse a la molécula de ADN y provocar mutaciones en ella. Ambos grupos de sustancias son considerados carcinógenos directos.<sup>25</sup> Más de 2 000 productos industriales contienen nitrosamidas y HAP.<sup>2</sup> El humo del cigarro posee cerca de un 40 % de benzopireno, poderoso HAP.<sup>26</sup> Hasta aquí, puede culparse al género humano por haber creado químicos tan poderosos, pero las causas de su surgimiento son mucho más ancestrales y dependientes de nuestra evolución.

Con el descubrimiento del fuego, *homo sapiens* dejó de ser un simple animal de hábitos gregarios. Dominar este elemento resultó crucial para el salto en complejidad que culminó distanciándonos del resto de los seres vivos. Otra de sus incalculables consecuencias fue de naturaleza dietética, al ser la única especie que cocina sus alimentos. Los resultados derivados de ello en cuanto a la carcinogénesis tampoco se hicieron esperar mucho: la combustión de la madera, las carnes y la grasa animal fue nuestra primera fuente "natural" de nitrosamidas e HAP. La incorporación de los alimentos cocidos a nuestra dieta significó un brusco desafío adaptativo, dado que, por un lado, activó al sistema de proteínas P450 (encargado de detoxificar al organismo del ingreso de agentes potencialmente nocivos); sistema enzimático que apareció sobre el planeta hace 2 000 millones de años.<sup>27</sup> Y por el otro, obligó a dicho sistema a diversificarse, fenómeno que se conoce como polimorfismo genético, y del cual resulta que las personas sean diferentes en su

tolerancia a los carcinógenos químicos, y que incluso un mismo individuo sea "resistente" a un tipo particular de carcinógeno a la vez de ser sumamente sensible a otro.<sup>28</sup> De ahí la elevada y variable prevalencia de tumores malignos de esófago, estómago, páncreas, colon, e incluso de mama, en la población humana actual.<sup>28</sup>

Burbano y colaboradores demostraron en el 2010, a partir de estudios genético-moleculares, que cerca de 14 000 sustituciones de aminoácidos acontecieron y los genes responsables de ello quedaron fijados en el genoma humano luego de su separación de la línea ancestral con los neandertales, hará unos 100 mil años. De estos, cerca de 88 sustituciones interesaron a genes codificantes para regular el metabolismo humano, y distanciarlo definitivamente del resto de los homínidos avocados en el proceso evolutivo.<sup>29</sup> El resto de los genes que sufrieron selección positiva, se incrementa su frecuencia poblacional humana más allá de su proceso de expansión demográfica, estuvieron relacionados con la olfacción, el desarrollo embrionario y prepuberal y procesos cognitivos como la audición y la vocalización.

El descubrimiento, o para ser más exactos, el dominio del fuego constituyó un nuevo atributo distintivo de la evolución humana, el factor cultural (coevolución cultural); pues de generación en generación, a través de la enseñanza y el aprendizaje, se intuye en nuestra especie la habilidad para su utilización. No menos cultural fue la trasmisión generacional de la cocción de los alimentos y las costumbres dietéticas, y su innegable influencia genética. El costo es hoy evidente: nutrientes aterogénicos, nutrientes oncogénicos.

### **Virus oncogénicos y evolución humana**

Dos tipos de virus se encuentran estrechamente vinculados a la carcinogénesis humana y su propia evolución: los herpesvirus y los retrovirus. Mientras los primeros se asocian al desarrollo de carcinoma cérvico-uterino en mujeres, y cánceres nasofaríngeos en humanos de ambos sexos, los segundos son responsables de la aparición de ciertos tipos de linfomas y leucemias en habitantes del sudeste asiático y cuenca del Caribe.<sup>30-32</sup>

Lo interesante de dicha relación en lo que a proceso evolutivo se refiere estriba en el hecho de que ambas clases de virus infectan a todos los primates, o sea, al orden de mamíferos al cual pertenecemos. Los herpesvirus infectan a neonatos y especímenes juveniles de macacos, papiones, chimpancés, gorilas, orangutanes con el mismo patrón de incidencia y prevalencia que en la especie humana; y se han descrito formas de verrugas genitales que degeneran en verdaderos carcinomas en las hembras de chimpancés y gorilas promiscuas.<sup>33</sup> Por si fuera poco, las vías de contagio son universales para el orden de los primates: contacto sexual e interacción personal íntima, traspaso materno-fetal a través del parto o la lactancia.<sup>33</sup> Entre los numerosos factores contribuyentes, los herpesvirus funcionan como agentes limitantes en las tasas de crecimiento poblacional, al infectar infantes y formas jóvenes de primates, precisamente en periodos del desarrollo pre reproductivo. Los herpesvirus se las "arreglaron" de manera oportunista aunque justificada cuando de adaptación se trata, para insertarse en una clase de simios en las que la promiscuidad sexual y las estrechas relaciones sociales resultaron imprescindibles para su supervivencia.

El papel de los retrovirus en nuestro devenir histórico ha sido tan relevante, que ya no puede hablarse de evolución de los primates en general, y de los humanos en particular, sin hacer mención de los retrovirus endógenos (RE); verdaderos

segmentos cortos de ADN insertados en el genoma de cada una de nuestras células, que poseen la capacidad de "saltar" desde una posición a otra dentro del propio genoma y activar, o reprimir la expresión genética. Las secuencias de elementos móviles del genoma (transposones) en general, y de RE en particular, se encuentran altamente conservadas en nuestro ADN, tanto en número, ubicación espacial, como en sus tasas de supresión o expresión. A la par de intervenir en procesos claves tales como el desarrollo embrionario y regular la función de otros genes críticos, también se ha demostrado su efecto mutágeno y su implicación en la formación de adenocarcinomas humanos.<sup>34,35</sup> De forma análoga, los RE tuvieron otra consecuencia para el devenir histórico de la especie humana: dejar nuestro genoma "permisible" a la incorporación de nuevos retrovirus; esta vez formas completas y totalmente infectivas. Por si fuera poco, ya los genetistas moleculares han logrado dilucidar que el HTLV I, causante de leucemias y linfomas del sudeste asiático y el Caribe, penetró en el acervo genético de nuestros antepasados hace unos 20 mil años cuando atravesaban el estrecho de Bering;<sup>32</sup> mientras que el HTLV II, tan oncogénico como su pariente, infectaba ya a los primeros pobladores de Asia hará cerca de un millón de años, antes incluso de la llegada de la primera oleada de homo sapiens salidos de África.<sup>36</sup>

### **Cáncer hereditario y evolución humana**

Los cánceres no se heredan. Se hereda el riesgo a padecerlos. Pero en ciertos síndromes particulares, conocidos como cánceres hereditarios, el riesgo heredado es tan grande, que adoptan los típicos patrones de herencia mendeliana. Así por ejemplo, las mujeres que heredan las formas mutadas de los genes BRCA1 y BRCA2, tienen 18 veces más riesgo de sufrir un cáncer de mama a lo largo de su vida que las que no portan esta anomalía genética. Las formas mutantes de estos genes se heredan de forma autosómica dominante, por lo que una madre portadora de gen mutado, lo transmitirá al 50 % de su descendencia, incluidos hembras y varones.<sup>37,38</sup> Sin embargo, el significado de los cánceres hereditarios reviste otras esferas.

Todos los genes mutados que se transmiten en las formas hereditarias de cánceres participan en los procesos normales de la morfogénesis. Los estudios moleculares recientes han demostrado que no se trata solo incluso de genes aislados, sino que, durante la carcinogénesis, se activan "fuera de tiempo y lugar", verdaderas vías y complejos genéticos que normalmente regulan la formación de tejidos y estructuras durante el desarrollo embrionario y fetal.<sup>39-42</sup> El hecho no tiene por qué resultar demasiado sorprendente, dado que la selección natural actúa de manera más "estricta" sobre los programas genéticos integrados, o genes aislados de aparición más antigua y de participación en procesos tan vitales como la ontogenia y la morfogénesis.

Hay estudios que insinúan que las formas esporádicas de los tumores obedecen a patrones "modificados" de herencia mendeliana típica. Resulta excepcional que no exista el antecedente familiar en las variantes más comunes de los cánceres actuales.<sup>43</sup> La explicación a dicho fenómeno es multifactorial pero parece centrarse en dos hechos fundamentales:

- La explosión demográfica actual (para el 2020 habrá más de 10 mil millones de personas en todo el planeta).

- El incremento en la población anciana (envejecimiento poblacional), en la cual, aunque la prevalencia de cáncer llega a ser de uno por cada 3 individuos, no es una enfermedad lo suficientemente letal como para reducir de manera drástica a este grupo etario.

Una verdadera respuesta de SC.

### **Envejecimiento, evolución y cáncer**

El ser humano es la especie con más largo proceso de envejecimiento en todo el planeta<sup>44</sup> (elemento que no debe confundirse con esperanza de vida, que es el tiempo de vida media programado para la existencia de las diversas especies existentes). Ahora bien, lejos de comportarse como una ventaja, a nivel biológico un envejecimiento "retardado" tiene dos consecuencias, derivadas una de la otra:

1- La selección natural no interviene en ninguna población senil por tanto esta no presupone un reto reproductivo.<sup>44</sup>

2- En consecuencia, se acumulan mutaciones dañinas que no pueden ser eliminadas, y aumenta el riesgo de afecciones y vulnerabilidades, entre ellas el desarrollo de ciertos tumores malignos.<sup>1</sup>

Resulta además que la especie en la que se registra un desarrollo más lento desde el nacimiento hasta alcanzar la etapa reproductiva también es la humana. Por supuesto, tal estado exige un largo periodo de cuidados parentales. Si una vez sobrepasada la fase reproductiva, todo adulto humano entrase en un breve periodo de envejecimiento y muriese, sencillamente las crías no sobrevivirían; no habría especie humana.<sup>44</sup> Luego entonces, la selección natural operó sobre aquellos grupos humanos en los que existiese un envejecimiento más dilatado, y el resultado actual es patente. De este modo, parece que los genes que confiriesen mayor vigor reproductivo fueron seleccionados, y estos propios genes, pasada la etapa fértil del ser humano, entonces se convierten en perjudiciales.<sup>45,46</sup> Visto el fenómeno a partir de la dinámica de SC, la modificación (por incremento) del "envejecimiento poblacional a escala global", y su efecto sistémico general, el cáncer como respuesta, por muy imprevisible que hubiese sido décadas atrás, ahora aparece como consecuencia "lógica" a la mejora de las condiciones socioeconómicas y sanitarias de las humanidad contemporánea que han fomentado dicho crecimiento, aun cuando además las condicionantes genéticas para ello ya estaban incluidas en nuestro acervo genético desde tiempos inmemoriales.

### **Vulnerabilidad femenina al cáncer. Su significado evolutivo**

¿Por qué tienen las hembras humanas tan elevada incidencia de cáncer de mama, al punto de ocupar el primer lugar entre las neoplasias que las afectan?

La explicación a tal fenómeno nuevamente podría ser evolutiva.

En primer lugar, está estrechamente relacionado con la adopción de una postura erecta. En nuestra especie, la adopción de un andar erguido provocó modificaciones corporales, con implicaciones particulares en la mujer. Una de ellas, fue incrementando el volumen y consistencia de las regiones glúteas (esteatopigia); la otra, se aumentó el tamaño de los senos ¿Resultados?, nuevamente la especie con mayor volumen y contenido graso de las mamas; y bajo mayor influencia de

---

hormonas estrogénicas.<sup>47</sup> Y los estrógenos, son potentes estimuladores de la proliferación celular, potentes estimuladores del desarrollo tumoral.<sup>47</sup>

Hubo otro factor de relevante importancia. La hembra humana es el mamífero con mayor riesgo obstétrico durante la gestación en general.<sup>48</sup> Si las mujeres fuesen capaces de concebir por cada etapa de su ciclo fértil, simplemente la mortalidad materna sería tan elevada, que sus hijos no podrían sobrevivir, abandonados por la madre muerta.<sup>48</sup> Como consecuencia de ello, el proceso evolutivo condicionó la aparición de ciertos rasgos: disminución del número de embarazos y partos efectivos, acortamiento del tiempo de climaterio, y alargamiento del envejecimiento femenino; con ello, una mayor influencia sobre las mamas del efecto de estrógenos, y el consiguiente aumento del riesgo de cáncer de mamas y ovarios.<sup>48</sup>

El SC humano responde, y lo hace desde lo individual hasta lo poblacional. Su dinámica actual es mucho más compleja, debido a multiplicidad de factores, unos con efectos directos, otros como consecuencias estocásticas; pero sin dudas interconectados entre ellos. Además, somos sin dudas resultado presente de una peculiar evolución: La evolución cultural. Las tendencias futuras se encuentran indisolublemente ligadas a ese pasado evolutivo.

Reducir el entendimiento del cáncer humano a principios biológicos exclusivos resulta erróneo, como lo sería también tratar de explicarlo desde una perspectiva demasiado sistémica. No obstante, las tendencias en cuanto a prevalencia e incidencia apuntan hacia una innegable dinámica de SC. Habrá más casos de pacientes neoplásicos en el futuro mediano, en respuesta al acelerado crecimiento demográfico, al envejecimiento poblacional; de igual manera en que se incorporarán más enfermos a la condición de portadores de una afección crónica con largos periodos de supervivencia; con distribución desigual según el grado de desarrollo socioeconómico de los diferentes países. Se incrementará el fenómeno de "segundos tumores" en dichos supervivientes. No dejará de ser dinámica de sistemas.

Queda a los interesados comprender la problemática, y aportarle esa otra peculiaridad humana de poder modificar las tendencias, o sea, no dejarlas a su libre determinismo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):359-86.
2. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends-An Update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016 Jan-Dec [cited 2017 Feb 27];25(1):33-42. Available from: <http://cebp.aacrjournals.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=26667886>
3. Plummer M, de Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health*. July 25 2016 [cited 2017 Feb 27];4:609-16. Available from:

<https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S2214109X16301437?returnurl=null&referrer=null>

4. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *Ca Cancer J Clin*. 2011 Apr; 61:69-90.
5. Curado MP, Bezerra de Souza DL. A Global Perspective on Cancer Burden in Latin America and the Caribbean. *Ann Glob Hea*. 2014 Sep-Oct;80(5):370-7.
6. Iglesias-Armenteros A, Suárez-Rodríguez A. Incidencia de cáncer: cifras alarmantes. *Revista Finlay* [Internet]. 2015[citado 27 Feb 2017];5(1):[aprox.2p.]. Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/345/1387>.
7. Wu C, Wang HY, Ling S, Lu X. The ecology and evolution of cancer: The ultra-microevolutionary process. *Annu Rev Genet*. 2016 Nov 23;50:347-69.
8. Mateo F, Heppner GH, Miller BE, Joyce JA, Wilburg D, Terrence W, et al. SPARC mediates metastatic cooperation between CSC and non-CSC prostate cancer cell subpopulations. *Mol Cancer*. 2014;13:237.
9. Korolev KS, Xavier JB, Gore J. Turning ecology and evolution against cancer. *Nat Rev Cancer*. 2014;14:371-80.
10. Heppner G. Tumor cells societies. *J Natl Cancer Instit*. 1989;81:648-9.
11. Vincent JP, Fletcher AG, Baena-Lopez LA. Mechanisms and mechanics of cell competition in epithelia. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2013;14:581-91.
12. Lu P, Weaver V, Werb Z. The extracellular matrix: a dynamic niche in cancer progression. *J. Cell Biol*. 2012;196:395-406.
13. Kreso A, Dick JE. Evolution of the cancer stem cell model. *Cell Stem Cell*. 2014;14:275-91.
14. Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat Med*. 2013;19:1423-37.
15. Cao Z, Ding BS, Guo P, Lee SB, Butter JM, Casey SC, et al. Angiocrine factors deployed by tumor vascular niche induce B cell lymphoma invasiveness and chemoresistance. *Cancer Cell*. 2014;25:350-65.
16. Dawkins R. *The Extended Phenotype*. Oxford: University Press; 1982.
17. Collier JD, Muller SJ. The Dynamical Basis of Emergence in natural Hierarchies. In: Farre G, Oksala T (eds). *Emergence, Complexity, Hierarchie, and Organization*, Acta Polytechnica Scandinavica, MA91, Finish Academic of Technology, Spoo; 1998. p. 350-5.
18. Higgings PT, Altman DG, Sterne AC. Assessing risk of bias in included studies. 2011 March; *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Version 5.1.0) [cited 2017 Feb 27]. Available from:

---

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>

[http://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/manual\\_cochrane\\_510\\_web.pdf](http://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/manual_cochrane_510_web.pdf)

19. Jablonski D, Bottjer D. The ecology of evolutionary innovation: the fossil record. In: Nittecki MH (ed.). Evolutionary Innovations. Chicago: University of Chicago Press; 1990.
20. De Vita Jr V, Chu E. Medical oncology. En: Cancer Principles & Practice of Oncology. Philadelphia: Walters Klumer Health/ Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p.312-22.
21. Nitecki M, Nitecki D. Origins of Anatomically Modern Humans. Nueva York: Plenum; 1994.
22. Bickers D. Fotosensibilidad y otras reacciones a la luz. En: Harrison's, Principles of internal medicine; 19a. ed. New York: Editorial McGraw-Hill; 2013. p.350-5.
23. Hoek KS, Goding CR. Cancer stem cells versus phenotype-switching in melanoma. Pigment Cell Melanoma Res. 2010;23:746-59.
24. Pérez Alejo JL, Miranda Leyva R. Radiaciones electromagnéticas y salud en la investigación médica. Rev Cubana Med Mil [Internet]. 2010 mar [citado 08 dic 2017];39(1):[aprox.13 p.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-65572010000100005&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572010000100005&lng=es)
25. Butkiewicz D, Cole KJ, Phillips DH, Harris CC, Chorazi M. GSTM1, GSTP1, CYP1A1 and CYP2D6 polymorphisms in lung cancer patients from an environmentally polluted region of Poland: correlation with lung DNA adduct levels. Eur J of Cancer Prevention. 2012;8:315-23.
26. Kawajiri K, Nakachi K, Imai K, Yoshii A, Shinoda N, Watanabe J. Identification of genetically high risk individuals to lung cancer by DNA polymorphisms of the cytochrome P450IA1 gene. FEBS. 2012;263(1):131-3.
27. Coon MJ, Ding X, PerneckySJ, Vaz A. Cytochrome P450: progress and predictions. FASEB J. 1992;6:669-73.
28. Quinones L, Lee K, Varela FN, Escala M, Garcia K, Godoy L, Castro A, Soto J, Saavedra I, Caceres D. Cancer pharmacogenetics: study of genetically determined variations on cancer susceptibility due to xenobiotic exposure. Rev Med Chile. 2006;134(4):499-515.
29. Prufer K, Munch K, Hellmann J, Akani K, Miller JR, Walenz B, et al. The bonobo genome compared with the chimpanzee and human genomes. Nature. 2012;486:527-31.
30. Woodman CB, Collins SL, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. Nat Rev Cancer. 2007;7:11.
31. Kutok J, Wang F. Spectrum of Epstein Barr virus-associated diseases. Annu Rev Pathol. 2006;1:375.

---

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>

32. Grassmann R, Aboud M, Jeang KT. Molecular mechanism of cellular transformation by HTLV-1 tax. *Oncogene*. 2005;24:5976.
33. Wang J, Xie G, Singh M, Ghanbarian AT, Raskó T, Szvetnik A, et al. Primate-specific endogenous retrovirus-driven transcription defines naive-like stem cells. *Nature*. 2014 Dec 18 [cited 2016 Jun 20];516(7531):405-9. Available from: <https://www.nature.com/articles/nature13804>
34. Gifford WD, Pfaff SL, Macfarlan TS. Transposable elements as genetic regulatory substrates in early development. *Trends in Cell Biology*. May 2013;23(5):253-8.
35. Gibb EA, Warren LM, Wilson GW, Brown SD, Robertson GA, Morin GB, Holt RA. Activation of endogenous retrovirus-associated long non-coding RNA in human adenocarcinoma. *Genome Medicine*. 2015;7(1):22.
36. Longo D, Fauci SA. The human retroviruses. En: *Harrison's, Principles of internal medicine*. 16 ed. New York: Editorial McGraw-Hill; 2013. p. 1030-71.
37. Sarin R. A decade of discovery of BRCA1 and BRCA2: Are we turning the tide against hereditary breast cancers? *J Cancer Res Ther*. 2007;2:157-8.
38. Zakaria S, Degnim AC. Prophylactic mastectomy. *SurgClin N Am*. 2007;87:317-31.
39. Hendrix MJ, Seftor EA, Seftor RE, Kasemeier-Kubela J, Kubela PM, Postovit LM. Reprogramming metastatic tumor cells with embryonic microenvironments. *Nat Rev Cancer*. 2007;7:246-55.
40. Lee RS, Stewart C, Carter SL, Ambrogio L, Cibulskis K, Sougnez C, et al. A remarkably simple genome underlies highly malignant pediatric rhabdoid cancers. *J Clin Invest*. 2012;122:2983-8.
41. Rausch T, Jones DT, Zapatka M, Sturtz AM, Zichner T, Weischenfeldt J, et al. Genome sequencing of pediatric medulloblastoma links catastrophic DNA rearrangements with TP53 mutations. *Cell*. 2012;148:59-71.
42. Vogelstein B, Kinzler KW. Cancer genes and the pathways they control. *Nat Med*. 2004;10:789-99.
43. Moriri PJ, Trent JM, Collins FS, Vogelstein B. Aspectos genéticos del cáncer. En: *Harrison's. Principles of internal medicine*. 19 ed. New York: Editorial Mc Graw Hill Interamericana; 2013.p.498-519.
44. Diamond J. *The Third Chimpanzee*. New York: Harper Collins; 1992.
45. Brown JS, Aktipis CA. Inclusive fitness effects can select for cancer suppression into old age. *Phil. Trans. R. Soc*. 2015 [cited 12 Apr 2017];B370:20150160. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4581037/>
46. Perls T, Terry D. Understanding the determinants of exceptional longevity. *Ann Intern Med*. 2003;139:445.

47. Graves M. Evolutionary determinants of cancer. *Cancer Discov.* 2015 Aug;5(8):806-20.

48. Diamond J. ¿Por qué el sexo es divertido?. Madrid: Editorial Debate; 1999.

Recibido: 11 de agosto de 2017.

Aprobado: 26 de octubre de 2017.

*Armando Ernesto Pérez Cala.* Hospital Militar "Dr. Joaquín Castillo Duany". Punta Blanca, S/N, Mariana de la Torre. Santiago de Cuba. Cuba. CP 90100. Correo electrónico: [armando.perez@infomed.sld.cu](mailto:armando.perez@infomed.sld.cu)