

Elefantes, longevidad, cáncer y p53

La molécula p53 vuelve a ser noticia, ahora relacionada a la longevidad de los elefantes y a la rareza en ellos de tumores malignos. Trataremos estos puntos, pero ¿cómo llegamos a los elefantes? Comenzamos por la p53.

La molécula p53, que el gen *TP53* (Tumor Protein 53) codifica, descubierta simultáneamente en 1979 por cinco grupos de investigadores, fue elegida en 1993 por la revista *Science* como la molécula del año; ocupaba la tapa, el editorial y la sección *Perspectivas* del último número del año, y acumulaba los calificativos y acciones de: “guardián del genoma”, “líder del ejército anti-tumoral”, las moléculas “laboriosas” que reparan el ADN, “preservan la información genética”, “protegen del cáncer”, “los bomberos de la biología”¹.

En 1994, el título de un comentario, en otra revista, era: “p53 invades pathology”². Y tenía razón, identificar p53 con una técnica de inmuno-histoquímica prometía diferenciar los tumores benignos de los malignos, disyuntiva a veces difícil si las hay³. No faltaron entonces y ahora las prevenciones. Hoy, en histopatología, la técnica, cuando positiva, es un factor negativo en el pronóstico de varios tumores comunes, diferencia tipos de tumores de útero y detecta neoplasias de células germinales intratubulares del testículo. Ayuda, con cautela y otros marcadores, a diferenciar lesiones reactivas de displasias o neoplasias (esófago, vejiga, mesotelio, hígado). Es muy usada, la búsqueda en *Google Scholar* de “Use of p53 in pathology”, al 4/11/2015, arroja 602 000 resultados.

Por supuesto que la p53 no se limita a servir de ayuda en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de los tumores; o, en este caso, a proveer motivo para un comentario. El lector interesado en sus características y múltiples y complejas funciones puede consultar dos revisiones recomendables^{4, 5}. El libro de Sue Armstrong: *p53 The gene that cracked the cancer code* (Bloomsbury Sigma) fue noticia en los periódicos cuando llegó al público en noviembre del 2014 (UK), y en febrero del 2015 (USA).

Y llegamos a los elefantes. Los asiáticos (*Elephas maximus*) son longevos. Lin Wang, un elefante asiático, veterano condecorado de la Segunda Guerra Mundial, terminó sus días a los 86 años en el Jardín Zoológico de Taipei (Taiwan). Eso dice la *Wikipedia* y Lin Wang está en los *Guinness world records*. Pero, para una fuente citable, esos 86 años de Lin Wang son inverificables, el record lo tiene una elefanta que llegó a los 65 años, en cautividad, y son plausibles los informes de elefantes de 70 años⁶. Los tumores malignos son muy raros en los elefantes, a diferencia de lo que ocurre en los humanos, en particular adultos mayores.

La longevidad de los elefantes no es tan diferente a la nuestra, y los animales grandes viven más tiempo que los pequeños. Pero nos sorprende la rareza de los tumores malignos si llegan a tales edades. ¿Cómo explicamos esos hechos?

Richard Peto, estadístico y epidemiólogo, enunció la siguiente paradoja:

A man has 1000 times as many cells as a mouse (although the ratio of our epithelial stem-cell numbers is not known), and we usually live at least 30 times as long as mice. Exposure of two similar organisms to risk of carcinoma, one for 30 times as long as the other, would give perhaps 304 or 306 (i.e., a million or a billion) times the risk of carcinoma induction per epithelial cell. However, it seems that, in the wild, the probabilities of carcinoma induction in mice and in men are not vastly different. Are our stem cells really, then, a billion or a trillion times more “cancer-proof” than murine stem cells? This is biologically pretty implausible; if human DNA is no more resistant to mutagenesis in vitro than mouse DNA, why don't we all die of multiple carcinomas at an early age? Presumably some concomitant of our evolved ability to grow big and to live for threescore years and ten is involved’.

El hombre tiene 1 000 veces más células que un ratón (aunque la proporción de las células madres epiteliales no es conocida), y usualmente vive por lo menos 30 veces más tiempo que los ratones. La exposición de dos organismos similares al riesgo de un carcinoma, en uno 30 veces más tiempo que en el otro, daría, tal vez, 304 o 306 (*i.e.*, un millón o un billón) más de veces la inducción de un carcinoma por célula epitelial. Sin embargo, parece que, en estado natural, las probabilidades de la inducción de un carcinoma en los ratones y los hombres no son demasiado diferentes. ¿Son, entonces, nuestras células madres realmente un billón o un trillón de veces más “a prueba de cáncer” que las células madre murinas? Esto es biológicamente improbable; si el ADN humano no es más resistente a la mutagénesis *in vitro* que el ADN de los ratones, ¿por qué no morimos todos de carcinomas múltiples a temprana edad? Presumiblemente por alguna habilidad evolutiva concomitante para ser grandes y vivir setenta años.

La paradoja es ésta: Las posibilidades de una transformación maligna serían mayores cuando los organismos tienen más células (más peso), y más multiplicaciones celulares (más edad), y esto no ocurre. Un humano con más células y más larga vida que un ratón no tiene más probabilidades de tener cáncer que un ratón. No hay correlación entre tamaño corporal, longevidad, y cáncer. Los mamíferos más grandes, elefantes y ballenas, pesan toneladas, viven largos años y tienen baja incidencia de cáncer; entre los pequeños, las ratas topo lampiñas, las ratas topo ciegas y los murciélagos, son longevos y no tienen cáncer. El tamaño corporal, agregamos, lo establece el número y no el tamaño de las células. Ejemplo: las diferencias de tamaño de las células mesenquimáticas de una ballena y un ratón no son significativas⁸.

La paradoja de Peto es el tema de un número del mes de julio de 2015 de las *Philosophical Transactions B*, y el propio Peto contribuye con una reflexión⁹. ¿Cómo se resuelve la paradoja? En octubre, dos artículos que aparecen en línea con dos días de diferencia, acercan soluciones.

En el primer artículo (borrador) el título es: “La expansión del número de copias de *TP53* se correlaciona con la evolución del aumento del tamaño corporal y una respuesta aumentada al daño del ADN en los elefantes”. Los autores encuentran, en el genoma de elefantes vivos, africanos y asiáticos, y de elefantes extinguidos, mastodonte americano, mamut peludo y mamut de Columbia, que el elefante africano (*Loxodonta africana*) tiene además de un gen ancestral *TP53*, 19 retrogenes (o pseudogenes) (*TP53RTG*), genes formados por transcripción inversa de un transcripto ancestral parcial o completamente procesado, que el elefante asiático tiene el ancestral y entre 12 y 17 retrogenes, y los extinguidos un número menor. El número de copias de los retrogenes aumentó en coincidencia con la evolución de cuerpos más grandes en el linaje de *Proboscidea*. Los retrogenes se expresan en células aisladas por cultivo en los elefantes asiático y africano y aumentan la respuesta (apoptosis) al daño del ADN, respuesta debida a la hiperactividad del sistema de señales de *TP53*. La conclusión es que los resultados sugieren que el aumento de copias de *TP53* podría haber tenido un papel directo en la evolución de cuerpos muy grandes y en la solución de la paradoja de Peto¹⁰.

El segundo, comunicación preliminar, apareció en una revista médica, el título es: “Potenciales mecanismos de la resistencia al cáncer en elefantes y respuesta celular comparativa al daño del ADN en humanos”. Los autores comparan tamaño corporal y esperanza de vida máxima con incidencia de cáncer y comprueban que la incidencia de cáncer no aumenta ni con el tamaño corporal ni la esperanza de vida máxima de distintas especies animales, y que los elefantes tienen larga vida y baja incidencia de cáncer. Encuentran, en linfocitos de sangre periférica que los elefantes africanos tienen 20 copias del gen *TP53* de las cuales 19 son retrogenes. Comparan la respuesta al daño del ADN de linfocitos de elefantes africanos y asiáticos, con linfocitos de humanos normales y de enfermos con el síndrome de Li-Fraumeni (mutación dañina del gen *TP53*, propensos al cáncer a temprana edad), la respuesta (apoptosis) en los elefantes fue mayor que en los humanos. La conclusión es que los resultados, si se confirman, representan un potencial mecanismo molecular de resistencia al cáncer¹¹.

En suma: El aumento del número de copias de retrogenes de *TP53* en las células de los elefantes aumenta la sensibilidad al daño del ADN, aumenta la tasa de apoptosis, y disminuye la tasa de mutaciones dañinas. Los autores de ambos trabajos son cautos, los curiosos somos entusiastas y divulgamos la noticia.

De buscar una manera de diferenciar, en una muestra de tejidos humanos, un mesotelioma benigno de un maligno, llegamos a los elefantes, la longevidad y el cáncer. Podemos sumar preguntas aún sin

respuesta: ¿por qué llegan a viejos las ballenas, los cóndores, las tortugas, los loros, los cocodrilos, las carpas? No faltan los innovadores que transforman la ciencia en negocios, es inevitable. En mayo del 2015 se presentó en la reunión anual de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) una droga (*thioureidobuteyronitrile*) que activa la p53 y se encuentra en fase I del ensayo clínico¹². El tiempo acumula experiencias, veremos si en verdad con el gen *TP53* se descifró el código del cáncer, si la nueva droga activa a la p53.

Juan Antonio Barcat
e-mail: jabarcat@yahoo.com.ar

Agradecimientos: A las Dras. Gabriela I. Acosta Haab y Silvia C. Sookoian por la lectura del manuscrito y sus sugerencias.

1. *Science*. 1993. Issue 5142, 24-12-1993. (Tapa, editorial y *Perspectives*)
2. Chang KL. p53 invades pathology. *Adv Anat Pathol* 1994; 1: 38-43.
3. Barcat JA. Mucicarmín, p53 y mesoteliomas. *Medicina (B Aires)* 1995; 55: 267-9.
4. Levine AJ, Oren M. The first 30 years of p53: growing ever more complex. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 749-58; doi:10.1038/nrc2723; consultado el 1/11/2015.
5. Brady CA, Attardi LD. p53 at a glance. *J Cell Sc* 2010; 123: 2527-32; doi:10.1242/jcs.064501; consultado el 1/11/2015.
6. An Age entry for *Elephas maximus*. An Age: The animal ageing and longevity data. En: http://genomics.senescence.info/species/entry.php?species=Elephas_maximus; consultado el 1/11/2015.
7. Peto, R. *Epidemiology, multistage models, and short term mutagenicity tests. The Origins of Human Cancer. Cold Spring Harbor Conferences on Cell Proliferation. Vol. 4. New York: Cold Spring Harbor Laboratory, 1977, p 1403-1428. Archived from the original (PDF) on September 12, 2015. En: https://web.archive.org/web/20150912031027/http://www.dcs-science.net/Peto-1977%20CSH%20+%20proof%20corrections.pdf*; consultado el 13/10/2015.
8. Hoogduijn MJ, van den Beukel J, Wiersma LCM, Ijzer J. Morphology and size of stem cells from mouse and whale: observational study. *BMJ* 2013; 347: f6833; En: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f6833>; consultado el 4/11/2015.
9. Peto R. Quantitative implications of the approximate irrelevance of mammalian body size and lifespan to lifelong cancer risk. *Philos Trans R Soc Lond B Sci* 2015; 370: 20150198. En: <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2015.0198>; consultado el 4/11/2015.
10. Sulak M, Fong L, Mika K, et al. *TP53* copy number expansion correlates with the evolution of increased body size and an enhanced DNA damage response in elephants. En: <http://dx.doi.org/10.1101/028522>; bioRxiv preprint first posted online October 6, 2015; consultado el 18/10/2015.
11. Abegglen LM, Caulin AF, Chan A, et al. Potential mechanisms for cancer resistant in elephants and comparative cellular response to DNA damage in humans. *JAMA*. Published online October 8, 2015. *JAMA* 2015; 314: 1850-60. En: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26447779>; consultado el 18/10/2015.
12. Shapiro G, Mier JW, Hilton JF, et al. A safety, pharmacokinetic and pharmacodynamic study of Kevetrin in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr TPS2613). En: <http://meetinglibrary.asco.org/content/149817-156>; consultado el 8/11/2015.

No matter how inventive a culture may be, most of what it imagines and makes was invented somewhere else. Cultures grow by absorbing the truths of other cultures. Individuals, too, grow by adapting the words of others individuals. As Montaigne and Burton repeat, we assimilate the words of others and transform them into something of our own. That is what making a self entails. We are what we have learned and what we make of what we have learned. We are also what we have disavowed, the "quotations" we once accepted but now have outgrown or rejected.

No importa cuán inventiva sea una cultura, la mayoría de lo que imagina y hace fue inventado en alguna otra parte. Las culturas crecen absorbiendo las verdades de otras culturas. Los individuos crecen también adaptando las palabras de otros individuos. Como Montaigne y Burton repiten, asimilamos las palabras de otros y las transformamos en algo nuestro. Esto es lo que significa construir una persona. Somos lo que aprendimos y lo que hacemos es lo que aprendimos. También somos los que descartamos, las "des-citas" que alguna vez aceptamos pero que ahora superamos o rechazamos.

Gary Saul Morson

The words of others. From quotations to culture. New Haven: Yale UP, 2011; p 285