

CARCINOGENÉSIS

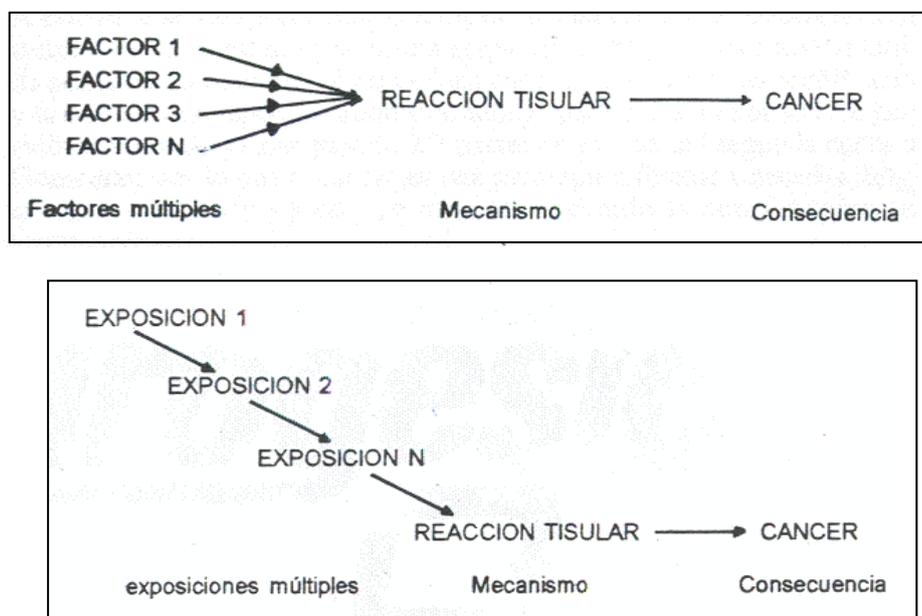
1. INTRODUCCIÓN:

Es indiscutible que el cáncer es una de las causas más importantes de muerte en los seres humanos. En Estados Unidos y la mayor parte de los países desarrollados, el cáncer es la segunda causa llegando del 20% al 25% de las defunciones, solamente superado por las enfermedades del corazón (38%) y seguido muy lejos, por las enfermedades cerebrovasculares (8%), accidentes (4,6%) y enfermedades crónicas, infecciones, diabetes, arterioesclerosis, etc.

1.1. El problema actual del cáncer

El cáncer es una enfermedad crónica de características diferentes a las infecciones, por lo tanto tiene ciertos contrastes. El estudio de enfermedades infecciosas reconoce un agente causal que con su erradicación o tratamiento se traduce en una disminución importante en su incidencia; en el cáncer, la identificación de un agente causal no implica erradicar la enfermedad ni mucho menos, ya que el cáncer reconoce una **multicausalidad** (Figura1)

Figura 1: Esquema del concepto de multicausalidad



Las grandes diferencias existentes entre los países del mundo y entre regiones de un mismo país en cuanto a sus características geográficas, climáticas, económicas, socio-culturales, políticas, raciales, alimentarias, etc., pueden explicar las grandes diferencias existentes en la presentación del cáncer. Podemos diferenciar a los países en ricos y pobres o desarrollados y subdesarrollados, y esto es importante porque se traduce en la magnitud con que se presenta el cáncer y al que debemos considerarlo un problema social. El cáncer ocupa los primeros lugares dentro de los países desarrollados y va aumentando su frecuencia en aquellos en etapa de desarrollo; esto se caracterizan por: mejor calidad de vida, aumento de la expectativa de vida al nacer, aumento del promedio general de vida, adelantos técnicos e industriales, etc. En estos países se han controlado otras enfermedades, se tienen mejores medios para diagnósticos tempranos y para recolección de datos y la vida más prolongada los expone a un mayor tiempo de contacto con agentes cancerígenos.

Todas estas diferencias influyen para que en América Latina las cifras de mortalidad por cáncer varíen entre un 1,5 % al 21 % según características propias de cada país. Las tasa de mortalidad en Argentina son relativamente altas ($\pm 15\%$), comparadas a nivel internacional.

1.2. Tipos de cánceres

Existen fundamentalmente dos tipos de cánceres: aquellos que reconocen una causa exógena o ambiental (**cánceres exógenos**), y aquellos que reconocen una causa endógena, que puede ser debida a una carga hereditaria, o a la producción de elementos cancerígenos por el mismo organismo. Son los llamados **cánceres endógenos**. Al referirnos a esta posibilidad, existen varios trabajos en los cuales se estudian en detalle varias líneas familiares sugestivamente cargadas con cáncer de estómago o intestino, etc. Durante largo tiempo se dudó si el cáncer se podía transmitir por herencia. El punto de vista actual es absolutamente negativo; el cáncer no se hereda. Pero debemos reconocer que hay una fuerte predisposición en grupos familiares.

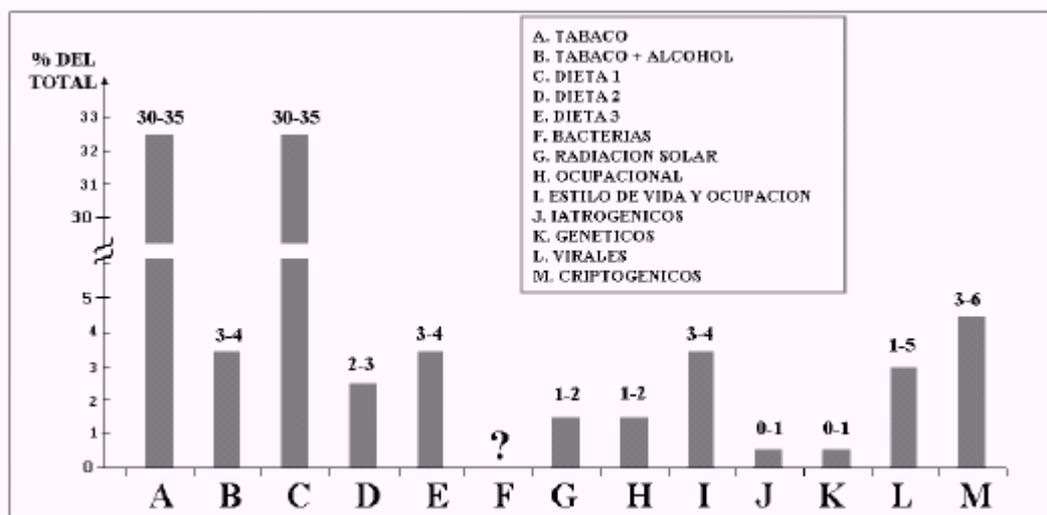
Existe un segundo grupo de cánceres llamados **criptogenéticos** (cuya causa se desconoce), pero cuyo número es reducido y abarca algunos linfomas, leucemias y sarcomas, etc.

Pero más del 80% de los cánceres humanos son **exógenos**, es decir producidos por causas ambientales; se trata de agentes cancerígenos que rodean al hombre quien los respira, ingiere, está en contacto con ellos, etc. Dentro de ésta clasificación tenemos que señalar los llamados **cánceres ocupacionales**, que afectan varios órganos, los cánceres **relacionados al estilo de vida**, y entre ellos los relacionados con el tabaco (pulmón páncreas, vejiga riñones), los **relacionados con la dieta** (estómago e hígado por la presencia de nitritos, bajo tenor de vitamina C, micotoxinas, dietas de elevado tenor de grasa y bajas en fibra, sistemas de cocción inadecuados, etc.).

Existen cánceres llamados **multifactoriales**: producidos por la asociación de dos o más agentes perjudiciales: tabaco + alcohol (cavidad oral y esófago); tabaco + asbesto (pulmón y árbol respiratorio).

Por último hay cánceres que llamaríamos **iatrogénicos**: producidos por radiaciones o por drogas con valor terapéutico.

Figura 2: Causas estimadas de mortalidad por cáncer



Fuente: Sociedad Americana del Cáncer, 1995

- A.** Relacionados con tabaco: pulmón, vejiga, riñón, pelvis renal, páncreas, cervix
- B.** Relacionados con alcohol más tabaco: cavidad oral, esófago
- C.** Dieta 1 (alta en grasas, baja en fibras, baja en vegetales y frutas, alimentos asados o fritos): intestino delgado, mama, páncreas, próstata, ovario, endometrio
- D.** Dieta 2 (pickles, alimentos salados, baja en vegetales y frutas): estómago
- E.** Dieta 3 (alcohol, micotoxinas): hígado, esófago
- F.** Bacterias (*Helicobacter pylori*): estómago
- G.** Radiación solar: piel (melanoma)

- H.** Ocupacional: varios cánceres, vejiga, hígado, otros órganos
- I.** Estilo de vida y ocupación (tabaco y asbestos, tabaco y minería, tabaco y uranio y radio): pulmón, tracto respiratorio
- J.** Iatrogénicos (radiación, fármacos): varios órganos, leucemia
- K.** Genéticos: retinoblastoma, sarcomas de tejidos blandos
- L.** Virales: HTLV-1 y linfoma de células T (adulto); virus de papiloma humano y cervix, pene, ano
- M.** Criptogénicos: linfomas, leucemias, sarcomas, cáncer cervical

1.3. Cáncer y alimentación.

Existe evidencia actualmente que indica que un 80 a 90% de los cánceres que padecen los seres humanos, tienen origen en el medio ambiente. A esta conclusión se arriba luego de estudios epidemiológicos. Ellos incluyen observaciones de las grandes diferencias en incidencia del mismo en distintas partes del mundo y dentro de distintas regiones de un mismo país y el hecho que los inmigrantes, adoptan la incidencia de cáncer típica del lugar que los acoge. Además esta el hecho de que existen asociaciones conocidas entre determinadas exposiciones a productos químicos y determinados cánceres y que se observaron resultados similares en animales. De un análisis epidemiológico profundo, entre la incidencia de cánceres en distintas localizaciones y su correlación con distintos componentes del medio ambiente, surgió claramente, que los hábitos personales de cada individuo, son mucho más relevantes en relación al cáncer que puede llegar a padecer, que, por ejemplo, la contaminación ambiental, la exposición a carcinógenos mientras trabaja, la exposición a radiaciones o los fármacos que recibe. Dentro de éstos hábitos se destacan el fumar tabaco y la alimentación. Varios autores adjudican a la alimentación la causa de un 40 a 50 % de los cánceres masculinos y casi un 60% de los femeninos.

2. EL PROCESO DE LA CARCINOGENESIS QUÍMICA

El cáncer es una enfermedad de gran importancia en nuestros días, esto debido al aumento en su incidencia y los pobres resultados terapéuticos obtenidos hasta el momento, lo cual a obligando a la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas. Para lograr este propósito es necesario el claro entendimiento de la carcinogénesis y de los mecanismos a los cuales esta sujeta. El cáncer puede ser estudiado desde diferentes perspectivas, pero es el estudio molecular del cáncer el que permite entender los procesos de carcinogénesis involucrados en su desarrollo.

Autor: Luis Fernando Vera, MD.

El cáncer lo entendemos como la proliferación incontrolada de células y la colonización de estas en otros territorios, lo cual da como resultado final el inadecuado funcionamiento de la población normal de células.

Estudios experimentales llevaron a dividir el proceso de carcinogénesis en tres etapas. En la primera de ellas, la célula normal sufre directa o indirectamente una alteración en su ADN, en los genes apropiados (ej. proto-oncogenes; antioncogenes etc). Esta etapa se denomina **iniciación**. Se dice que la célula resultante es una célula transformada. Un compuesto que es capaz de completar en condiciones dadas sólo esta etapa se dice que es un *iniciador*.

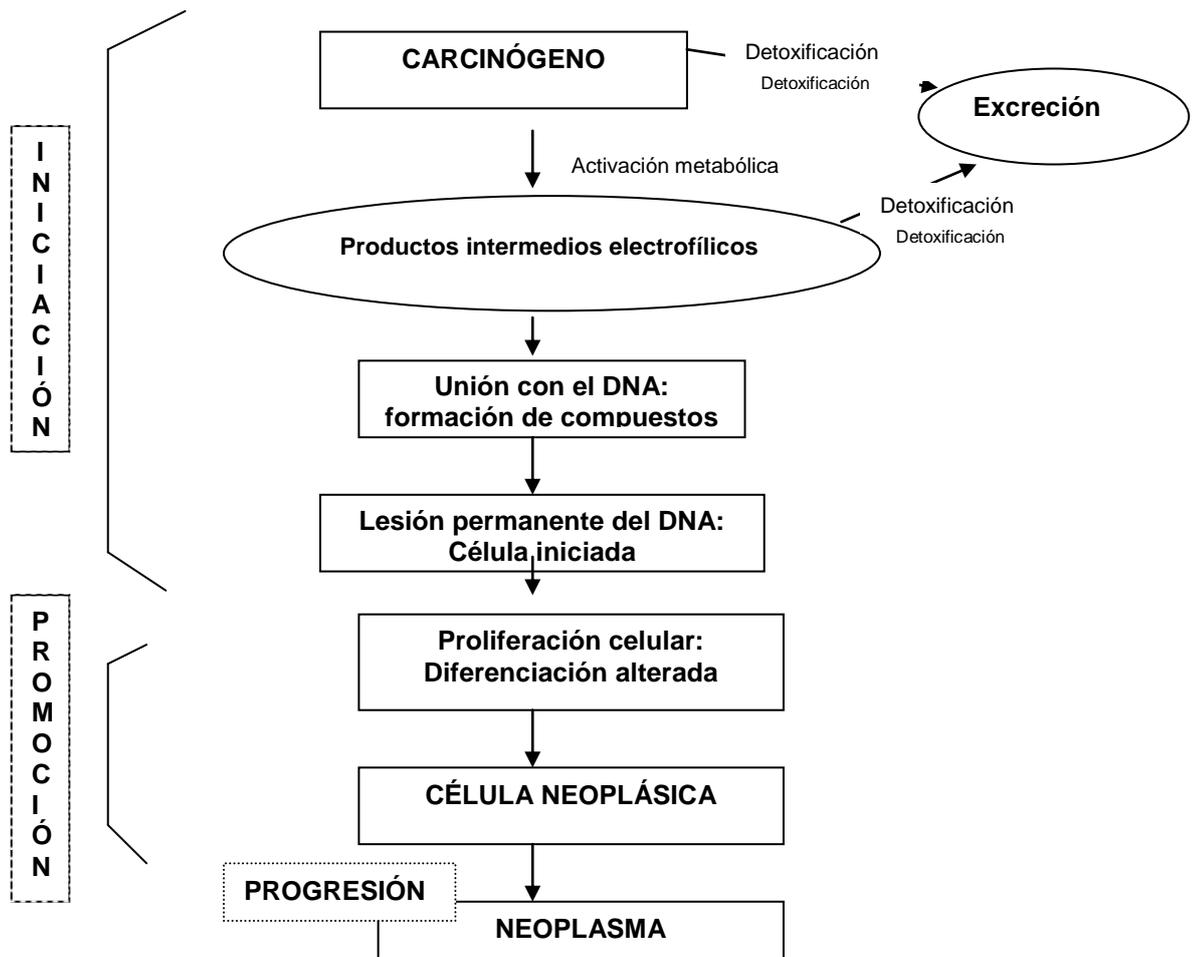
La etapa del proceso que sigue se denomina **promoción**. En ella, la célula transformada sufre un proceso de expansión clonal para dar lugar a una masa de células hijas de aquella que sufrió el proceso de iniciación, para dar lugar a un tumor benigno. En esta etapa a su vez intervienen procesos que originan las sustancias químicas denominadas *promotoras* y que estimulan la replicación celular sin generar aún daño celular alguno y/o debilitar defensas inmunológicas o las comunicaciones a través de las cuales las células vecinas mantienen todavía bajo control a las otras.

En la etapa final, denominada **progresión**, algunas sustancias químicas pueden hacer que las células tumorales aún benignas adquieran carácter maligno y se vuelvan capaces de invadir

distintos tejidos circundantes y aún migrar a sitios distantes del organismo y generar metástasis. Las células cancerosas resultantes, para prosperar y adquirir una masa significativa generan su propio estroma. El proceso de progresión puede o no ser hormono-dependiente según el caso. En resumen: la carcinogénesis implica una sucesión de eventos mutagénicos en genes dados que controlan el crecimiento, la replicación celular y los procesos de diferenciación (proto-oncogenes; anti-oncogenes). Los carcinógenos, no obstante pueden ser **genotóxicos** (o sea producir daño en el ADN) ya sea por acción directa o por una biotransformación previa o pueden ser **no genotóxicos**. Estos últimos podrían actuar de modo tal que la alteración imprescindible en el ADN ocurra indirectamente, cambiando por ej. la respuesta a la presencia de mutágenos o procesos mutagénicos endógenos o de mutágenos omnipresentes (ej. inhibiendo procesos de reparación y estimulando la replicación, etc). La producción de cánceres determinados en el hombre podrían resultar de la presencia en el medio ambiente de mezclas de varias sustancias o factores concurrentes donde cada uno aporta al proceso global.

Las dos clases de genes mencionados, proto-oncogenes y anti-oncogenes, juegan un papel importante en el desarrollo de los cánceres humanos. En su forma normal ellos determinan el ciclo vital de la célula, es decir la compleja secuencia de eventos mediante la cual la célula crece y se divide. Los proto-oncogenes estimulan el crecimiento celular mientras que los anti-oncogenes (también llamados genes supresores de tumores) lo inhiben. Cuando están mutados, los proto-oncogenes pueden transformarse en oncogenes carcinogénicos que estimulan una multiplicación excesiva en tanto que los anti-oncogenes cuando están inactivados por mutaciones producen el mismo efecto, el resultado es la proliferación incontrolada que se observa en los tumores. De los proto-oncogenes los genes *ras* son los que se encuentran más frecuentemente mutados en los cánceres humanos y entre los genes supresores de tumores el *p53* se encuentra inactivado en aproximadamente la mitad de los tumores humanos. Formas alteradas de otras clases de genes también pueden participar en el desarrollo de la malignidad, por ej. ayudando a la célula proliferante a transformarse en invasiva y metastásica.

Figura 3: Esquema general de acontecimientos en la carcinogénesis química



INICIACIÓN	PROMOCIÓN
<ul style="list-style-type: none"> • Irreversible con "memoria" y aditiva • Células iniciadas y descendencia inmediata generalmente no identificables • El iniciador "puro" causa cambios irreversibles, pero no neoplasias sin la aplicación del promotor • Depende del ciclo celular, y en muchos casos, del metabolismo celular • La producción de células iniciadas depende de la dosis del iniciador, sin umbral de dosis fácilmente medible ni respuesta máxima 	<ul style="list-style-type: none"> • Reversible, no aditiva • Neoplasia promovida a nivel macroscópico • Agentes promotores incapaces de iniciar, pero que pueden promover células iniciadas fortuitamente • Modulada por la dieta, hormonas, medio ambiente y factores relacionados • La producción de neoplasias muestra un umbral de dosis del promotor medible una respuesta máxima

Figura 4: Características de las etapas de iniciación y de promoción

Figura 5: Experimentos para demostrar las fases de iniciación y provocación de carcinogénesis en el ratón.

Grupo 2 aplicación repetida del promotor a intervalos bisemanales durante varios meses; Grupo 3: aplicación retrasada del promotor a intervalos bisemanales tras un periodo de varios meses; Grupo 6: aplicación del promotor a intervalos mensuales

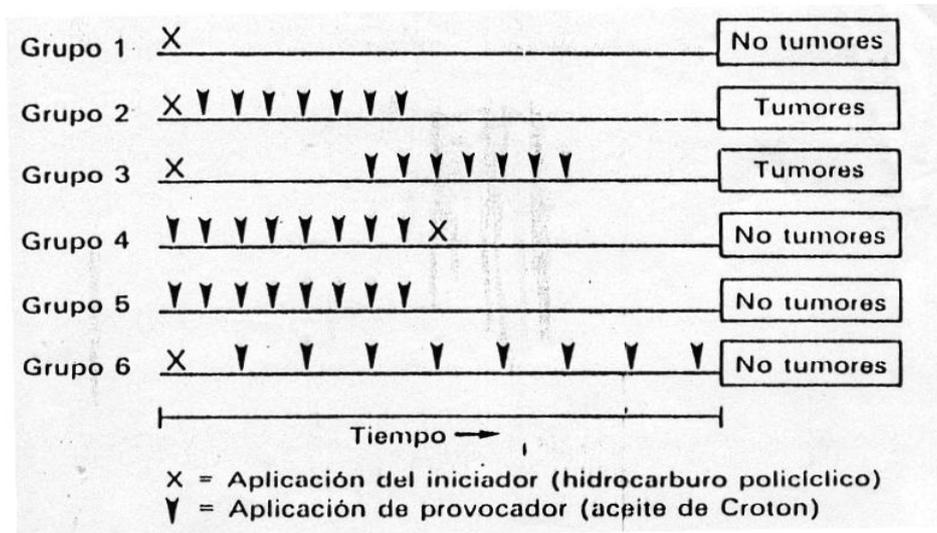


Figura 6: Clasificación de los carcinógenos químicos en relación con su acción en uno o más estadios de la carcinogénesis

- **Agente Iniciador (carcinógeno incompleto):** sustancia química capaz de iniciar células únicamente
- **Agente promotor:** sustancia química capaz de causar la expansión de los clones de células iniciadas
- **Carcinógeno completo:** sustancia química que posee la capacidad de inducir cáncer en células normales, generalmente con propiedades de iniciador, promotor y progresor.
- **Procarcinógeno:** sustancia que se transforma en carcinógeno mediante procesos de activación metabólica

BIBLIOGRAFÍA

- Castro, José A. 1982. "El cáncer, el alimento y la alimentación". Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana. Vol XVI, Nº 2: 243:264.
- Castro, Gerardo; Gomez Diaz, M y Castro, J. 2004. Apuntes del Curso de Posgrado a Distancia: Conceptos Fundamentales de Toxicología II. Centro de Investigaciones Toxicológicas (CEITOX), CITEFA CONICET.
- Estévez, Roberto. 1995. "Dieta y Cáncer". Revista Latinoamericana de Oncología Clínica. Vol XXVII, 6:245-270.
- Ibarra, Jorge. 1995. "Epidemiología del Cáncer". Revista Latinoamericana de Oncología Clínica. Pág 17:-34.