

Numerosas moléculas regulan diferentes aspectos de la angiogénesis, tanto fisiológica como tumoral. La principal es la familia de factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGF – vascular endothelial growth factor), que junto con sus receptores, regulan la proliferación, la supervivencia y la función de las células endoteliales.

VEGF: El factor de crecimiento del endotelio vascular (conocido como VEGF-A), es uno de los factores angiogénicos más estudiados. Estimula la proliferación de las células endoteliales, la supervivencia y la permeabilidad de los vasos sanguíneos. Pertenece a una familia de factores de crecimiento (VEGF-B, VEGF-C y VEGF-D, entre otros). En modelos de ratones se observó que la pérdida de un solo alelo VEGF daba lugar a la letalidad temprana en los embriones de ratón, caracterizada por una morfología anormal de los vasos sanguíneos.

VEGF se une a sus receptores análogos, VEGFR1 y VEGFR-2. El más potente es el receptor VEGFR-2, que activa de forma robusta varias vías que conducen a la proliferación de células endoteliales. La eliminación de este receptor también produce la letalidad embrionaria en ratones. Se ha demostrado que algunas células tumorales sobreexpresan VEGF. Además, muchas otras proteínas relacionadas con la oncogénesis, como KRAS, HER2 o p53 regulan la angiogénesis mediante la inducción de expresión de VEGF.

El tratamiento con anti-VEGF/VEGFR se ha demostrado que tiene efectos antivasculares y puede inducir la normalización vascular. Los tumores más sensibles a este tratamiento son aquellos más vascularizados, y que dependen más de este factor de crecimiento endotelial. Actualmente existen más de 10 antiangiogénicos que bloquean VEGF (bevacizumab, regorafenib, ramucirumab, sorafenib, sunitinib, pazopanib, axitinib, lenvatinib, cabozantinib, etc) aprobados por la FDA.

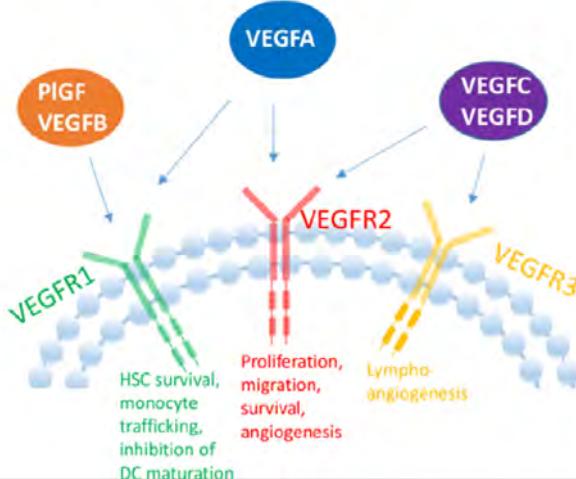


Figura 4: Factores de crecimiento endotelial y sus receptores.

Bibliografía

- **DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA.** DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles & practice of oncology. 11th Edition, Philadelphia, Wolters Kluwer. 2019.
- **Medelsohn J, Howley PM, Israel MA, Gray JW, et al.** The molecular basis of cancer. Philadelphia, Elsevier. 2015.
- **Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, et al.** Abeloff's Clinical Oncology, 6th Edition. Elsevier, 2019.
- **Hanahan D and Weinberg RA.** The hallmarks of cancer. Cell, 2000. 100 (1):57-60.
- **Hanahan D and Weinberg RA.** Hallmarks of cancer: the next generation. Cell, 2011. 144 (5):646-74.
- **Coultas L, Chawengsaksophak K, ROssant J.** Endothelial cells and VEGF in vascular development. Nature, 2005; 438:937-945.
- **Siemann DW.** Vascular targeting agents. Horizons in Cancer Therapeutics: From Bench to Bedise. 2002; 3(2):4-15.
- **Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J.** . The biology of VEGF and its receptors. Nat Med 2003; 9:669-76.

Vías de respuesta al daño del ADN

Presentación

En este capítulo se examinan los principales mecanismos de reparación del ADN, los cuales están relacionados de forma directa con el mantenimiento de la estabilidad genómica. La relevancia de estos mecanismos se documenta por la aparición de varios síndromes de predisposición al cáncer causados por defectos subyacentes en estas vías. La alteración de las mismas también se asocia con el aumento de la sensibilidad o de la resistencia de los tumores a diversas clases de terapias. En resumen, esta vía es una de las más importantes en el desarrollo y evolución de determinados tipos de tumores.

Objetivos

- Entender y comprender cada una de las vías que participan en la reparación del ADN (vías de reparación de cadena única y de la doble cadena).
- Entender el concepto de letalidad sintética

Introducción

Las células de los seres humanos están continuamente expuestas al daño de agentes nocivos, tanto externos (la radiación), como internos (radicales libres producidos por nuestro metabolismo), que pueden llegar a causar hasta 105 lesiones por célula y día, cada una de las cuales tiene el potencial de modificar el código del ADN. Las respuestas celulares al daño del ADN son claramente determinantes importantes tanto en el desarrollo del cáncer, como en la eficacia de algunos de los tratamientos. Para poder llevar a cabo el mantenimiento de la integridad genómica, se deben llevar a cabo elaborados sistemas de vigilancia y mecanismos de reparación del ADN.

Los genes implicados en la reparación y respuesta al daño del ADN (DDR por sus siglas en inglés: DNA damage repair genes) son particularmente importantes por la susceptibilidad al cáncer hereditario. Las personas que heredan una mutación en la línea germinal en determinados genes que participan en esta vía, suelen tener un mayor riesgo de desarrollar cáncer debido a la mayor frecuencia de acumular mutaciones (ya que no disponen de todos los mecanismos para reparar daños) y con ello, se promueve la inestabilidad genómica.

El ADN experimenta muchos tipos de modificaciones espontáneas, pero también puede reaccionar ante agente físicos o químicos, algunos de los cuales pueden ser producidos de forma endógena (radicales libres de oxígeno), mientras que otros, como la radiación ionizante o la luz ultravioleta (UV) son externos. Estos daños en el ADN pueden producir mutaciones, que pueden conducir a su vez, al desarrollo del cáncer. Existen unos complejos sistemas de vigilancia y reparación para revertir o limitar los daños potencialmente perjudiciales del ADN, o en última instancia, si los daños no pueden ser reparados, provocar la muerte celular programada.

01.

Vías de respuesta al daño del ADN

El ADN experimenta muchos tipos de modificaciones espontáneas, pero también puede reaccionar ante agente físicos o químicos, algunos de los cuales pueden ser producidos de forma endógena (radicales libres de oxígeno), mientras que otros, como la radiación ionizante o la luz ultravioleta (UV) son externos. Estos daños en el ADN pueden producir mutaciones, que pueden conducir a su vez, al desarrollo del cáncer. Existen unos complejos sistemas de vigilancia y reparación para revertir o limitar los daños potencialmente perjudiciales del ADN, o en última instancia, si los daños no pueden ser reparados, provocar la muerte celular programada.

01.01

Reparación por escisión de nucleótidos

Los mecanismos más versátiles y ubicuos para la reparación del ADN son aquellos en los que se extrae la parte dañada o incorrecta de una de las cadenas del ADN, y el hueco resultante, se completa mediante la replicación con el uso de la cadena complementaria como plantilla. Este método es conocido como reparación por escisión de nucleótidos (NER – nucleotid excision repair). Sirve en aquellos casos en los que el daño se produce solamente en una de las cadenas del ADN. Cada hebra de ADN puede servir como plantilla para la reparación basada en la replicación de la otra hebra. Esta

vía sirve para eliminar muchos tipos de lesiones, incluidos los daños voluminosos producidos por carcinógenos químicos, los enlaces cruzados entre nucleótidos de la misma hebra, y las alteraciones producidas por la radiación UV. Estas lesiones pueden ocasionar bloqueos en la transcripción y replicación debido a la distorsión de la conformidad helicoidal del ADN, dando lugar a mutaciones si no se reparan correctamente. Los pasos esenciales de esta vía son:

- 1) Reconocimiento del lugar dañado,
- 2) Incisión de la cadena de ADN dañada cerca del lugar donde se encuentra la lesión,
- 3) Eliminación de un tramo de la cadena afectada que contiene la lesión,
- 4) Replicación para sustituir la región eliminada por un tramo de nucleótidos normales con el uso de la cadena complementaria como plantilla y
- 5) Ligación para unir la zona reparada en su extremo 3' a la cadena de ADN contigua.

01.02

Reparación por escisión de bases

Una fuente importante de daño al ADN surge del metabolismo normal que puede causar la oxidación y alquilación del ADN. El sistema de reparación que interviene principalmente en la identificación y eliminación de estas lesiones es la vía de reparación por escisión de bases (BER – Base excision repair). Esta vía es iniciada por un conjunto de glicosilasas específicas que reconocen la base alterada o inapropiada y la separan del ADN, tras lo cual se produce una ruptura de una sola cadena del ADN. Posteriormente, se añade un nucleótido normal y se completa la ligación del mismo. Uno de los elementos fundamentales en esta vía es la familia de polimerasas PARP (poly (ADP-ribose) polymerases), que une y recluta mediadores esenciales para reparar el daño.

01.03

Reparación por apareamiento erróneo

Los mecanismos más versátiles y ubicuos para la reparación del ADN son aquellos en los que se extrae la parte dañada o incorrecta de una de las cadenas del ADN, y el hueco resultante, se completa mediante la replicación con el uso de la cadena complementaria como plantilla. Este método es conocido como reparación por escisión de nucleótidos (NER – nucleotid excision repair). Sirve en aquellos casos en los que el daño se produce solamente en una de las cadenas del ADN. Cada hebra de ADN puede servir como plantilla para la reparación basada en la replicación de la otra hebra. Esta

vía sirve para eliminar muchos tipos de lesiones, incluidos los daños voluminosos producidos por carcinógenos químicos, los enlaces cruzados entre nucleótidos de la misma hebra, y las alteraciones producidas por la radiación UV. Estas lesiones pueden ocasionar bloqueos en la transcripción y replicación debido a la distorsión de la conformidad helicoidal del ADN, dando lugar a mutaciones si no se reparan correctamente. Los pasos esenciales de esta vía son:

- 1) Reconocimiento de la zona de apareamiento erróneo,
- 2) reclutamiento de los factores necesarios para reparar el daño
- 3) identificación de la cadena de ADN que contiene los nucleótidos apareados de manera errónea, seguida de su escisión, y
- 4) síntesis de la zona eliminada y ligación. Algunos de los genes más importantes involucrados en esta vía son: MSH2, MSH3, MSH6, MLH1 y PMS2.

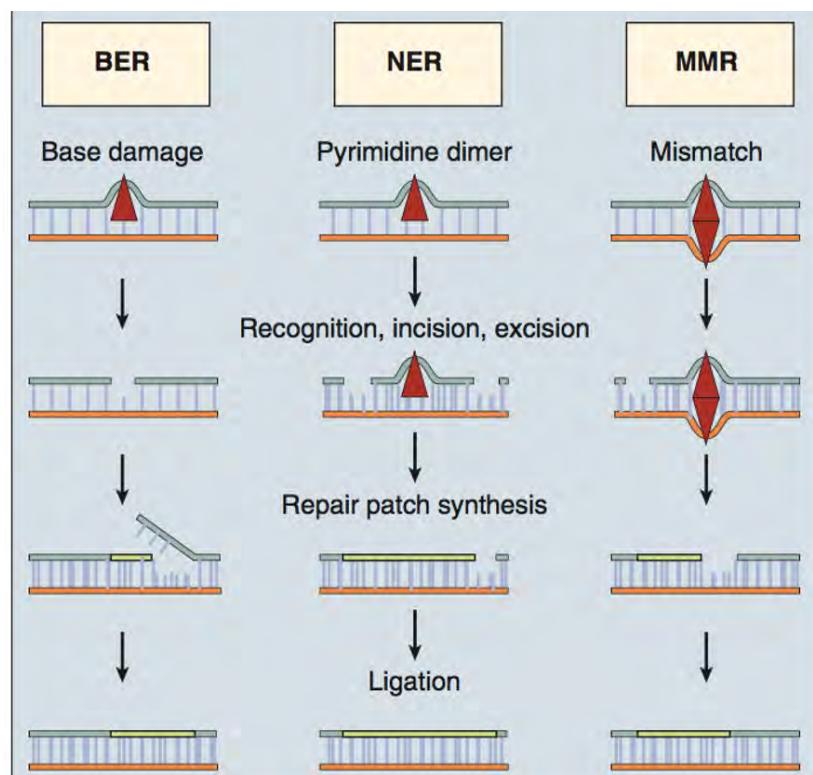


Figura 1: Las 3 principales vías de reparación de roturas de cadena simple son la reparación por escisión de bases (BER), la reparación por escisión de nucleótidos (NER) y la reparación por apareamientos erróneos (MMR). Tras el reconocimiento de las bases alteradas, se realiza una incisión del ADN a través de endonucleasas y el desplazamiento o degradación de las secciones del ADN de cadena simple que contienen el daño. La reparación de esta sección de ADN y la ligadura de las cadenas, da como resultado la reparación del ADN. Tomada de *Abeloff's Clinical Oncology, 6th Edition. Elsevier, 2019*.

A modo de ejemplo

El síndrome de Lynch es una condición hereditaria autosómica dominante con una incidencia de 1:1000 en la población general. Representa aproximadamente el 3% de todos los pacientes con cáncer colorrectal. Los pacientes con síndrome de Lynch también tienen un riesgo elevado de padecer cáncer de endometrio, ovario, gástrico o intestino delgado, entre otros. El descubrimiento de la inestabilidad de microsatélites (la alteración de ciertas secuencias cortas y repetitivas de nucleótidos) en algunos tumores colorrectales hereditarios fue el primer indicio de que la etiología de estos tumores podría implicar una alteración en el sistema MMR.

Recuerda

Uno de los avances más interesantes en la terapéutica del cáncer ha sido el uso de la inmunoterapia. Se demostró que los pacientes con inestabilidad de microsatélites, tienen una mayor carga de neoantígenos, los cuales parecen ser un biomarcador de respuesta a estos tratamientos. De hecho, en 2017, la FDA aprobó por primera vez un tratamiento, el pembrolizumab, en base a un biomarcador (la presencia de inestabilidad de microsatélites o alteración en genes MMR), con independencia del origen primario del tumor.

Por otra parte, las roturas de doble cadena son lesiones altamente letales si no se reparan correctamente. Los principales mecanismos para reparar estas roturas son la reparación por recombinación homóloga y la recombinación por extremos no homólogos (Figura 2). Las alteraciones en estas vías suelen inducir diversos tipos de aberraciones cromosómicas asociadas a la carcinogénesis.

01.04

Recombinación homóloga (HRR-homologous recombination repair)

Es una vía muy compleja, pero de una gran fidelidad, ya que restaura el código original del ADN sin introducir errores, pero para ello requiere de una cromátida hermana como guía. Por ello, su actuación está restringida a las fases S y G2 del ciclo celular. Algunos componentes de esta vía incluyen las proteínas BRCA1, BRCA2, PALB2 y RAD51. Interviene también en la reparación de entrecruzamientos intercatenarios, que unen las cadenas de ADN con enlaces covalentes e impiden su posterior separación.

Recombinación por extremos no homólogos (NEHJ – non-homologous end-joining)

Repara las roturas de doble cadena mediante la religación de los extremos del ADN, pero sin utilizar una secuencia homóloga como guía. Esto hace que se puedan acumular errores, con la posibilidad de introducir nuevas mutaciones. Al contrario que el proceso de HRR, puede actuar durante todo el ciclo celular.

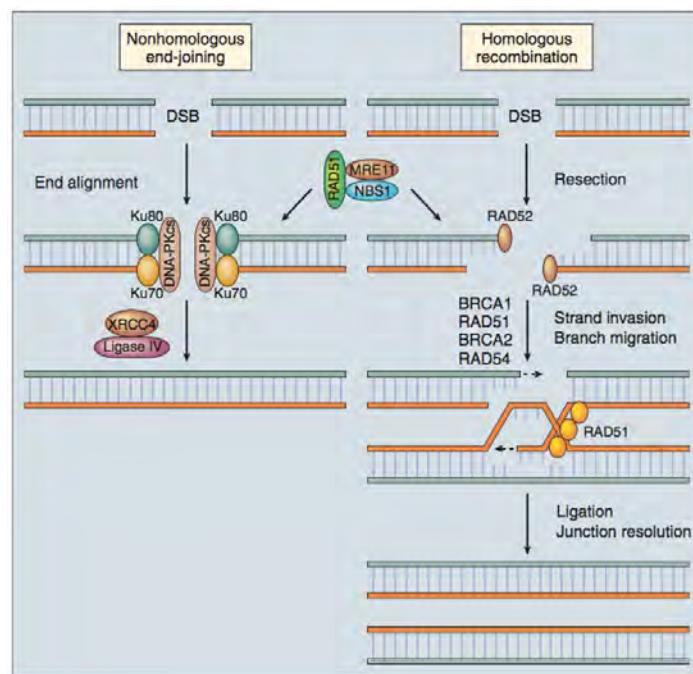


Figura 2: Mecanismo de reparación de roturas de doble cadena: A la izquierda, la más rápida, pero propensa a acumular errores, que sella directamente las roturas, dando lugar en ocasiones a la ganancia o la pérdida de varios nucleótidos. La recombinación homóloga, tiene más fidelidad al utilizar una cromátida hermana como guía para reparar el daño. Tomada de Abeloff's Clinical Oncology, 6th Edition. Elsevier, 2019.

A modo de ejemplo

El síndrome de cáncer de mama hereditario incluye un amplio grupo de condiciones de predisposición hereditaria. Representa entre el 5% y el 10% de todos los casos de cáncer de mama. Se ha asociado con mutaciones en la línea germinal en dos genes, BRCA1 y BRCA2. Se ha demostrado que cuando alguno de estos genes está alterado, y por tanto sus proteínas no son funcionales, existe una mayor inestabilidad genómica, que puede ser debida a que en ausencia de la reparación por HRR, se reparan las roturas de doble cadena a través de NEHJ, que como se ha comentado es propensa a acumular más errores.

Recuerda

Uno de los hallazgos más interesantes en relación a estas vías de reparación es la actividad selectiva de los inhibidores de PARP en tumores con defectos en BRCA1/2. Los pacientes con estas alteraciones se asocian a una menor capacidad de reparación del ADN, y por lo tanto, dependen de otros procesos alternativos para que las células con daños puedan sobrevivir. PARP es fundamental para reparar las roturas de cadena simple del ADN, pero si no funciona de manera correcta (si se inhibe), esas roturas dan lugar a la formación de roturas de cadena doble, que requieren la actividad de BRCA1/2 para resolverse. Así pues, en los tumores que carecen de la función de BRCA (normalmente por presencia de mutación germinal en uno de los alelos, con pérdida del segundo alelo – segundo hit) se ha observado que la inhibición de PARP hace que la célula sea incapaz de sobrevivir, en un proceso denominado letalidad sintética.

Los inhibidores de PARP han demostrado su actividad en pacientes con cáncer de mama, ovario, próstata y páncreas con mutaciones BRCA1/2.

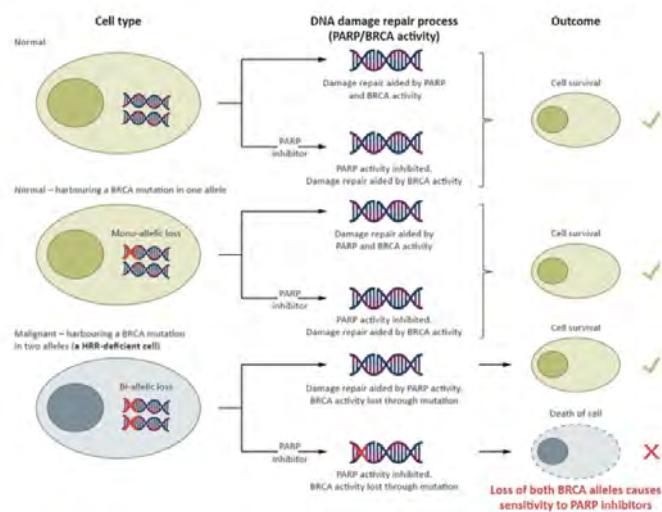


Figura 3: Hipótesis de la letalidad sintética.

En una célula normal (BRCA wild-type), tanto PARP como BRCA1/2 participan en las vías de reparación del ADN. Si en este contexto se administra un inhibidor de PARP, la célula sobrevive, ya que tiene el sistema de reparación de BRCA intacto. En un paciente portador de mutación en uno de los alelos de BRCA1/2, dado que el otro alelo es funcional, aunque se administre un inhibidor de PARP, la célula sobrevive. Sin embargo, en un paciente portador de mutación bi-alélica en BRCA1/2, si se administra un inhibidor de PARP se produce la letalidad sintética por acúmulo de fallos en las vías de reparación de ADN. Sacado de Antonarakis ES, Eur Urol, 2020.

Los platinos son agentes citotóxicos alquilantes que causan enlaces cruzados en la cadena del ADN, que no pueden ser reparados cuando la vía de la recombinación homóloga está dañada, lo que conduce a la muerte celular. Esta estrategia también ha demostrado su beneficio en el tratamiento del cáncer de mama y ovario con mutaciones patogénicas en BRCA1 o BRCA2.

Bibliografía

- **DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA.** DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles & practice of oncology. 11th Edition, Philadelphia, Wolters Kluwer. 2019.
- **Medelsohn J, Howley PM, Israel MA, Gray JW, et al.** The molecular basis of cancer. Philadelphia, Elsevier. 2015.
- **Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, et al.** Abeloff's Clinical Oncology, 6th Edition. Elsevier, 2019.
- **Hanahan D and Weinberg RA.** The hallmarks of cancer. Cell, 2000. 100 (1):57-60.
- **Hanahan D and Weinberg RA.** Hallmarks of cancer: the next generation. Cell, 2011. 144 (5):646-74.
- **Caldecott KW.** Single-strand break repair and genetic disease. Nat Rev Genet, 2008. 9:619-631.
- **Li GM.** Mechanisms and functions of DNA mismatch repair. Cell Res, 2008. 18:85-98.
- **Gourley C, Balmaña J, Ledermann JA, Serra V, et al.** Moving from Poly (ADP-Ribose) Polymerase Inhibition to Targeting DNA repair and DNA damage response in cancer therapy. J Clin Oncol, 2019. 37(25):2257-2269.
- **Antonarakis ES, Gomella LG, Petrylak DP.** When and how to use PARP inhibitors in prostate cancer: a systematic review of the literature with an update of ongoing trials. Eur Urol Oncol, 2020. 3(5):612-614. Med 2003; 9:669-76.

Inflamación y cáncer

Presentación

En este módulo se examina la biología de las interacciones entre el sistema inmunitario y los tumores y se analiza de forma más superficial cómo los conocimientos científicos se han traducido en estrategias novedosas para aprovechar la respuesta inmune para tratar el cáncer, destacando el desarrollo de anticuerpos que bloquean los puntos de control inmunitario, terapias adoptivas con linfocitos T modificados (T-CAR cells) y algunas vacunas.

Objetivos

- Conocer las características que convierten al sistema inmune en una herramienta frente al cáncer
- Comprender el proceso de inmunoedición que promueven los tumores para escapar del sistema inmune.
- Conocer cómo funcionan los principales puntos de control inmune y como estos se han convertido en una forma de tratamiento contra el cáncer.
- Conocer otras estrategias para potenciar el sistema inmune frente a los tumores.

Introducción

Existen al menos dos características que convierten al sistema inmunológico en una herramienta única contra el cáncer.

- La diversidad de receptores en el sistema inmune adaptativo (receptor de linfocitos T (TCR – T cell receptor) y anticuerpos fabricados por los linfocitos B) ofrecen una capacidad sin igual para atacar objetivos específicos.
- El diverso armamento tanto del sistema inmune innato como de las células T citotóxicas ofrece el potencial de matar cualquier otra célula, una vez reconocida como “extraña”.

Es importante recalcar que el concepto de la inmunoterapia se basa en que las células tumorales expresan antígenos en superficie diferentes a los de las células homólogas “normales” y que el sistema inmune es capaz de reconocer esas diferencias antigenicas.

Los primeros hallazgos de que el sistema inmune podía utilizarse como tratamiento contra el cáncer surgieron de los experimentos realizados en modelos animales de cáncer. En ellos se demostró que varios tumores eran rechazados al ser trasplantados en animales inmunocompetentes. A partir de aquí se abrieron numerosas investigaciones hasta llegar al conocimiento que tenemos hoy sobre la inmunidad y el cáncer.

01.

El perfil antigenico para distinguir tumores de tejidos normales

La inestabilidad genómica, una de las principales características del cáncer, es un generador de antígenos específicos del tumor. Como promedio, los tumores expresan entre 50 y 100 mutaciones missense (ver módulo 1) en regiones codificantes, de las cuales, aproximadamente el 20% crean neoantígenos, que a su vez son presentados por el antígeno leucocitario humano (sistema conocido por sus siglas en inglés HLA-Human leukocyte antigen) del individuo, y por lo tanto, son reconocidos por los linfocitos T.

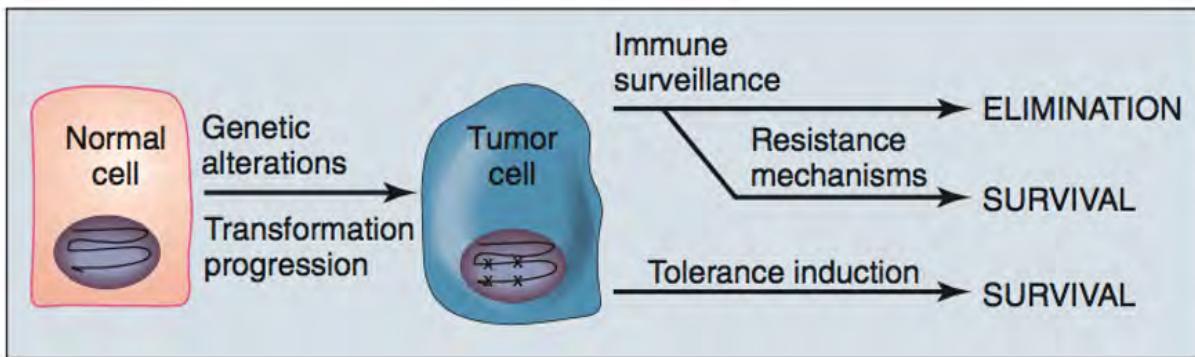


Figura 1: Imagen del equilibrio entre la vigilancia inmunológica, la resistencia y la tolerancia.

La transformación de las células normales en células tumorales implica la formación de neoantígenos. Una vigilancia inmunológica exitosa basada en el reconocimiento de estos antígenos específicos de los tumores llevaría a la eliminación del tumor en etapas tempranas. La supervivencia y la progresión de los tumores requiere que estos desarrollen mecanismos de resistencia que inhiban las respuestas inmunes específicas del tumor para matar las células tumorales. Alternativamente, si el tumor desarrolla mecanismos para inducir una tolerancia inmunológica a sus antígenos, no se puede desarrollar la respuesta inmune. Por último, los tumores podrían responder a la presión inmunológica de los linfocitos T eliminando las mutaciones, un proceso que se denomina edición inmunológica. Tomada de Abeloff's Clinical Oncology, 6th Edition. Elsevier, 2019.

02.

Sellos inmunológicos del cáncer: Como evitar la destrucción inmunológica y la inflamación que promueve el tumor

02.01

Evitar la destrucción inmunológica

Existen numerosos estudios que demuestran la capacidad que tienen los tumores para inducir la tolerancia de los linfocitos T a sus antígenos. Puede ser:

- Un proceso activo que implica el reconocimiento directo de los antígenos (los reconocen como "normales")
- Un proceso activo que implica el reconocimiento directo de los antígenos (los reconocen como "normales")

Así pues, dependiendo del tipo de escape inmunológico, se podrían utilizar diferentes pautas para cambiar el equilibrio entre la evasión inmunológica del tumor y el reconocimiento inmunológico del mismo

Los linfocitos T de pacientes con cáncer tienden a tener poca afinidad por su antígeno afín o a reconocer antígenos que se unen de una forma deficiente a su molécula HLA, lo que da lugar a un reconocimiento deficiente por parte de los linfocitos T.

02.02

Inflamación en el microambiente tumoral

El microambiente tumoral está repleto de mecanismos de supresión que amortiguan la respuesta inmune antitumoral. Las células inhibidoras, y las vías de señalización que se encuentran en el microambiente tumoral no son exclusivas de los tumores, si no que componen un conjunto de mecanismos fisiológicos que han evolucionado para regular las respuestas inmunitarias a los auto-antígenos (es decir, que no haya respuestas frente a antígenos normales) y para reducir las respuestas inmunitarias e inflamatorias a los antígenos extraños, de modo que se limiten los daños en los tejidos cercanos. A continuación veremos algunas de las células que componen este microambiente tumoral.

02.03

Linfocitos T reguladores y cáncer

Los linfocitos T reguladores (Treg) tienen funciones supresoras que permiten mantener la tolerancia a los auto-antígenos, regulan la respuesta inmune a los patógenos e inducen la tolerancia a los antígenos de los tumores. Inhiben la proliferación de otros tipos celulares de células T, del interferón gamma (IFN-γ) y diversas citoquinas, y con ello disminuyen la respuesta inmune. A medida que se identifican nuevas moléculas de la membrana celular de los Treg, la capacidad de bloquear la actividad de estas células con anticuerpos presenta nuevas oportunidades para que las estrategias de inmunoterapia rompan la tolerancia de los tumores a los antígenos.

02.04

Células mieloides inmaduras (iMCs)

Las células mieloides inmaduras (iMCs por sus siglas en inglés – immature myeloid cells), son un grupo heterogéneo de células entre las que se incluyen las conocidas como células mieloides supresoras (MDSCs – myeloid-derived suppressor cells), así como los macrófagos asociados a tumores (TAMs), que tienen capacidad inmunosupresora. Varias moléculas producidas por los tumores tienden a favorecer la acumulación de iMCs y MDSCs, entre ellas la IL-6, el factor estimulante de colonias 1 (CSF-1) o la IL-10, que van a promover la inflamación del microambiente tumoral. Los macrófagos se pueden dividir en M1, que son los mediadores de la inmunidad antitumoral, y M2, que son promotores de tumores. La infiltración de macrófagos en los tumores se ha asociado en gran medida con peor pronóstico en diferentes tipos de tumores. Diferentes estrategias, aún en modelos pre-clínicos, se están desarrollando para prevenir la acumulación de los macrófagos en los tumores.

02.05

Células dendríticas inmaduras (CDs)

Las células dendríticas encontradas en el microambiente tumoral suelen tener un fenotipo inmaduro caracterizado por bajos niveles de producción de citoquinas pro-inflamatorias. Aunque las CD inmaduras pueden presentar antígenos a los linfocitos T, lo hacen sin la presencia de otras moléculas co-estimuladoras que son fundamentales para activar este proceso, por lo que inducen la tolerancia de los linfocitos T a esos antígenos. Por el contrario, cuando las CD se activan y dejan de ser inmaduras, tiene la capacidad de presentar antígenos junto a las señales co-estimuladoras necesarias que dan lugar a un fenotipo de linfocitos T efectores. Los tumores tienen diferentes mecanismos para inhibir la activación de las CD y mantenerlas en estado inmaduro. Numerosos tratamientos de inmunoterapia buscan inducir la activación y maduración de las CD.

02.06

Moléculas inhibidoras de la inmunidad del microambiente tumoral

En el microambiente tumoral se expresan numerosas moléculas que inhiben la cascada inmune, como pueden ser enzimas que metabolizan ciertos aminoácidos que son fundamentales para la función de los linfocitos T, citoquinas que inhiben las respuestas inmunitarias antitumorales actuando sobre las células T efectoras para anular su actividad o la expresión de ligandos que se unen a los receptores que inhiben a los linfocitos (los llamados puntos de control o check-point). Uno de los mediadores de la falta de respuesta de los linfocitos T contra las células tumorales es la producción de indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), una enzima que se encuentra en muchas células, principalmente en los macrófagos o incluso en las propias células tumorales, que está involucrada en el metabolismo del triptófano. Los linfocitos T activos dependen en gran medida del triptófano para ser funcionantes, de tal manera que a través de la enzima IDO se induce una apoptosis a través de este mecanismo. Existe un fármaco, el epacadostat, un inhibidor oral de la IDO, que se encuentra en fase de investigación en diferentes ensayos en combinación con otros fármacos, como el pembrolizumab (anti-PD1) en pacientes con melanoma avanzado, demostrando resultados prometedores en los ensayos Fase I y II.

02.07

Factor de crecimiento transformante β (TGF- β)

El TGF- β es una citoquina inhibidora implicada en la respuesta inmune antitumoral. Este factor de crecimiento es producido por una gran variedad de tipos de células, incluyendo las propias células tumorales, y tiene efectos fisiológicos pleiotrópicos. En la mayoría de las células epiteliales normales, el TGF- β es un potente inhibidor de la proliferación celular, que causa la detención del ciclo celular en fase G1. Sin embargo, en muchas células tumorales, las mutaciones en la vía del TGF- β confieren una resistencia a esta inhibición del ciclo celular, permitiendo así un crecimiento descontrolado. Promueve también la invasión de tejidos vecinos mediante la inducción de metaloproteasas, y estimula la angiogénesis. Los niveles elevados en sangre de esta citoquina se asocian a mal pronóstico en cáncer de próstata, de vejiga, cáncer de pulmón y cáncer gástrico. Varios inhibidores de la vía del TGF- β han sido probados en ensayos clínicos Fase I, incluyendo el fresolimumab, un anticuerpo monoclonal humano anti-TGF- β 1/2/3. Se ha demostrado su seguridad, pero aún no existen datos sobre su eficacia.

Ligandos y receptores que reducen la inmunidad del tumor

Las principales moléculas que se han logrado atacar con éxito en la inmunoterapia contra el cáncer son las que actúan sobre los puntos de control inmune (checkpoint inhibitors). Los mecanismos de acción de estos inhibidores son diferentes, regulando respuestas inmunitarias en diferentes niveles, como es el caso de CTLA-4 y PD-1 (Figura 2), dos de las vías que han revolucionado la inmunoterapia contra el cáncer.

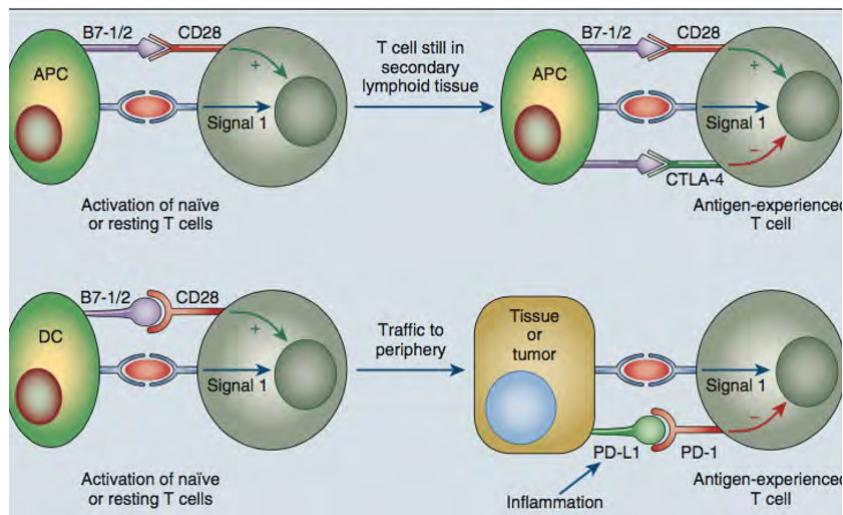


Figura 2: Puntos de control de CTLA-4 y PD-1

Actúan regulando diferentes elementos de la respuesta de los linfocitos T. Los linfocitos T no activados expresan bajos niveles de CTLA-4 o PD-1 en su superficie. Para que un linfocito T se active se requieren 3 señales: la unión del antígeno con el receptor de células T (TCR), la interacción del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), con los receptores CD28 o CD4 de los linfocitos T y la generación de una señal co-estimuladora generada por la unión de B7 (1 o 2) con CD28. Cuando esto ocurre, CD28 amplifica la señalización del TCR para activar la proliferación de linfocitos T. CD28 y CTLA-4 comparten los mismos ligandos: B7-1 y B7-2. CTLA-4 por tanto, contrarresta la actividad co-estimuladora de CD28. Por el contrario, PD-1 se expresa tanto en el tejido (para así protegerlos del daño colateral durante la respuesta inflamatoria), como en los tumores. Tras la unión a sus ligandos (PD-L1 y PD-L2), PD-1 suprime la actividad de los linfocitos T. Los tumores inducen la expresión de PD-L1 y PD-L2, lo que reduce la respuesta inmune.

Tomada de *Abeloff's Clinical Oncology, 6th Edition. Elsevier, 2019.*

02.09

Punto de control CTLA-4

CTLA-4 se expresa exclusivamente en los linfocitos T, donde regula principalmente la amplitud de las primeras etapas de su activación (de los linfocitos T), contrarrestando la actividad del receptor que estimula a los linfocitos T, el CD28. Para que CD28 active a los linfocitos T, necesita que el receptor de células T (TCR) sea activado primero por un antígeno específico. Tras el reconocimiento del antígeno, la señalización de CD28 activa los linfocitos T. CD28 y CTLA-4 comparten ligandos idénticos: CD80 (B7-1) y CD86 (B7-2). Debido a que CTLA-4 tiene mayor afinidad por estos ligandos, su expresión en la superficie de los linfocitos T frena la activación de los linfocitos T al impedir que CD28 se una tanto a CD80 como a CD86. Por eso, su expresión en condiciones normales es baja. El papel central del CTLA-4 en la regulación del sistema inmune está demostrado en modelos de ratones knockout para CTLA-4 en los cuales hay una hiperactivación inmune. CTLA-4 por lo tanto, disminuye la actividad de los linfocitos T “helper” (CD4 o colaboradores) y aumenta la actividad supresora de los linfocitos T reguladores (TReg).

02.10

Punto de control PD-1

A diferencia de CTLA-4, la función principal de PD-1 es limitar la actividad de los linfocitos T en los tejidos periféricos en el momento de producirse una respuesta inflamatoria a una infección y limitar la autoinmunidad y el daño colateral que se puede producir. Esto se traduce en un importante mecanismo de resistencia inmunológica dentro del microambiente tumoral. La expresión de PD-1 se produce cuando los linfocitos T se activan. Se expresa en gran medida en los linfocitos que infiltran el tumor (denominados TIL por sus siglas: tumor infiltrating lymphocytes) de muchos tipos de tumores. Al igual que CTLA-4, PD-1 se expresa también en los linfocitos TReg, aumentando su actividad y proliferación. El bloqueo de PD-1 puede por tanto mejorar la respuesta inmune antitumoral disminuyendo el número y/o la actividad supresora de los linfocitos TReg. PD-1 también se expresa en los linfocitos B, los “natural killer” (NK) y los macrófagos. Por lo tanto, el bloqueo de PD-1 también mejora la actividad de las NK y la producción de anticuerpos. Los dos ligandos de PD-1 son B7-H1/PD-L1 (CD274) y B7-DC/PD-L2 (CD273). Estos ligandos están regulados al alza en muchos tipos de tumores, siendo PD-L1 el principal que se expresa en los tumores. El bloqueo de PD-1 o de su ligando PD-L1 suponen uno de los tratamientos de inmunoterapia más eficaces a día de hoy.

Tabla 1: Fármacos que actúan en los diferentes puntos de control inmune.

Fármaco	Diana
NIpilimumab (Yervoy®)	CTLA-4
Nivolumab (Opdivo®)	PD-1
Pembrolizumab (Keytruda®)	PD-1
Cemiplimab (Libtayo®)	PD-1
Atezolizumab (Tecentriq®)	PD-L1
Avelumab (Bavencio®)	PD-L1
Durvalumab (Imfinzi®)	PD-L1

Existen otras formas de potenciar el sistema inmune para atacar a los tumores: la terapia celular y las vacunas

02.11

Estrategias de modificación de linfocitos T mediante ingeniería genética

La inmunoterapia adoptiva de linfocitos T modificados genéticamente busca inducir la expresión de nuevos genes en los linfocitos T citotóxicos que faciliten el reconocimiento de los tumores, mejoren la actividad de los linfocitos T, induzcan una citotoxicidad específica hacia los tumores y/o aumenten la memoria inmunológica. La modificación genética más conocida y empleada es la expresión de transgenes que codifican un receptor de células T (TCR) específico del tumor o los receptores de antígenos químéricos (CAR – Chimeric antigen Receptors). Estos últimos tienen como ventaja que pueden reconocer antígenos de superficie a pesar de que los tumores expresen bajos niveles del MHC (necesario para la presentación de antígeno en condiciones normales). Esta terapia consiste en extraer linfocitos-T del paciente mediante aféresis, que posteriormente son modificados para que reconozcan y ataquen a las células tumorales, y vuelven a ser transferidos al paciente para que ejerzan su función. Su uso tiene aplicaciones fundamentalmente en tumores hematológicos, con resultados por el momento menos alentadores en tumores sólidos.

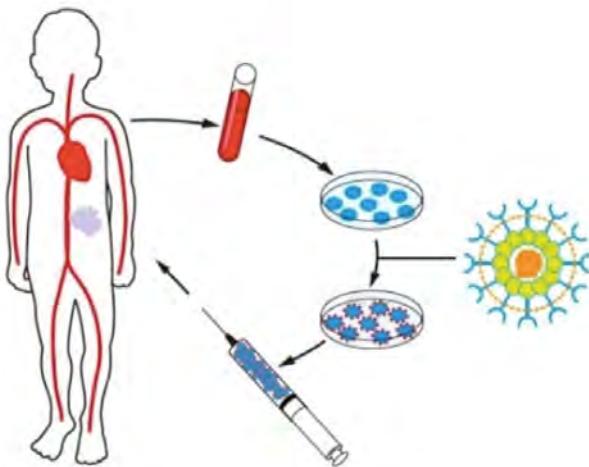


Figura 3: Esquema simplificado de la modificación de linfocitos T

A modo de ejemplo

Por ejemplo, algunas leucemias tienen en común la expresión de una proteína o antígeno de superficie llamada CD-19. Gracias a la ingeniería genética es posible reprogramar los linfocitos e introducir información genética para que expresen en su superficie el receptor quimérico o T-CAR que reconocerá el antígeno tumoral CD-19, destruyendo de forma específica las células tumorales que expresen dicho antígeno

02.12

Vacunas

Las vacunas contra el cáncer incluyen estrategias de prevención y de tratamiento. Las de prevención se comentarán más ampliamente en los módulos 6 y 7 (frente al VPH, por ejemplo). La primera vacuna terapéutica con beneficio en un ensayo clínico fase III fue el Sipuleucel-T en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración metastásicos. Esta vacuna está basada en el concepto de que la activación óptima de los linfocitos T requiere el procesamiento y la presentación de antígeno por parte de las células dendríticas. Sipuleucel-T es una vacuna específica para cada paciente que se produce mediante la incubación de las células mononucleares de la sangre periférica del propio paciente con una proteína, la fosfatasa ácida prostática (PAP – un antígeno específico de la próstata) vinculada al factor de crecimiento y diferenciación de las células dendríticas GM-CSF. De esta manera, el fármaco activará a los linfocitos T, que atacarán a las células tumorales que expresen el antígeno específico, en este caso PAP.

Bibliografía

- **DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA.** DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles & practice of oncology. 11th Edition, Philadelphia, Wolters Kluwer. 2019.
- **Medelsohn J, Howley PM, Israel MA, Gray JW, et al.** The molecular basis of cancer. Philadelphia, Elsevier. 2015.
- **Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, et al.** Abeloff's Clinical Oncology, 6th Edition. Elsevier, 2019.
- **Old LJ, Carswell EA, Boyse EA, Clarke DA.** Antigenic properties of chemically induced tumours. Ann N Y Acad Sci. 1962; 101 (1):80.
- **Bogen B.** Peripheral T cell tolerance as a tumor escape mechanism: deletion of CD4+ T cells specific for a monoclonal immunoglobulin idioype secreted by a plasmacytoma. Eur J Immunol 1996. 26(11):2671-2679.
- **Bogen B, Munthe L, Sollien A, et al.** Naive CD4+ T cells confer isotype-specific tumor resistance in the absence of antibodies. Eur J Immunol, 1995. 25(11):3019-3086.
- **Curiel TJ, Coukos G, Zou L, et al.** Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival. Nat Med, 2004. 10(9):942-949.
- **Gangadhar T.** . Epacadostat plus pembrolizumab in patient with advanced melanoma and select solid tumors: updated phase 1 results from ECHO-202 / KEYNOTE-037. Ann Oncol 2016. 27(suppl 6).

MÓDULO 6

Agentes infecciosos y cáncer

Presentación

Hoy en día se sabe que más del 15% de los cánceres en humanos son causados por agentes infecciosos. Estos desempeñan un papel fundamental, ya sea como carcinógenos directos o indirectos. El conocimiento de este campo es fundamental, puesto que los tumores de etiología infecciosa pueden ser prevenidos mediante vacunas o medicamentos específicos contra el agente en cuestión.

En este módulo se revisa la asociación de varios agentes que juegan roles fundamentales en determinados tipos de tumores.

Objetivos

- Comprender que los agentes infecciosos son una de las principales causas de cáncer en los seres humanos.
- Entender cuáles son los mecanismos por los que un agente infeccioso puede llegar a inducir el desarrollo de un cáncer.
- Conocer los principales virus, bacterias y parásitos implicados en la etiología del cáncer

Introducción

Los agentes infecciosos son una de las causas principales de cáncer en los seres humanos: en torno al 15% de todos los tumores malignos se asocian a una etiología viral. Es posible que este porcentaje crezca a medida que avance la investigación y se identifiquen nuevos virus humanos. Conocer que un determinado tipo de tumor está asociado a una etiología viral tiene importantes consecuencias tanto para su tratamiento como para su prevención.

A modo de ejemplo

Por ejemplo, ahora podemos esperar la eliminación de muchos de los casos de carcinoma hepatocelular o de cáncer de cérvix, debido al desarrollo y uso de vacunas eficaces contra el virus de la hepatitis B (VHB) y algunas de las cepas del virus del papiloma humano (VPH), así como fármacos antivirales activos con el virus de la hepatitis C (VHC).

De manera resumida existen varios mecanismos por los que un agente infeccioso puede provocar cáncer:

- El primero es el más común, y resulta de la premisa de que un agente infeccioso provoca una infección persistente con la consiguiente inflamación crónica. Esto daría lugar a la formación de radicales libres de oxígeno, que a su vez pueden dañar el ADN, contribuyendo a la carcinogénesis. Una inflamación crónica debido a la infección persistente puede conducir a una excesiva proliferación celular.
- Un segundo mecanismo consistiría en la participación directa del agente infeccioso en la transformación de la célula (hacia una célula tumoral) mediante activación de oncogenes o inactivación de un gen supresor.
- Un tercer mecanismo es que la infección puede dar lugar a la inmunosupresión y la disminución del reconocimiento de las células infectadas por el sistema inmunitario del huésped. Esto es lo que ocurre con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). De hecho, estos pacientes tienen un especial riesgo para desarrollar tumores de etiología infecciosa.

A continuación se presentan algunos de los agentes infecciosos conocidos y relacionados con diferentes tipos de tumores.

01.

Virus

01.01

Virus de Epstein-Barr (VEB):

Es un virus miembro de la familia de los herpesvirus, junto al virus del herpes simple tipo 1 y 2, citomegalovirus o el virus de la varicela zóster. Tiene tropismo por las células linfoideas, e infecta las células epiteliales de la orofaringe y los linfocitos B. La infección de las células B es latente, no existe replicación del virus y las células no mueren. Es un virus muy común, más del 90% de los seres humanos han sufrido la infección del mismo cuando llegan a la edad adulta. Fue el primer virus reconocido como virus tumoral humano a través de los estudios de un tipo de linfoma (de Burkitt) descrito en niños pequeños en África Oriental.

Relacionado con:

- Linfoma de Burkitt: Es endémico de África Oriental. Es un linfoma monoclonal, y se caracteriza por el rápido crecimiento del tumor en sitios como la mandíbula o el retroperitoneo. En más del 90% se observa una traslocación del brazo largo del cromosoma 14 con el cromosoma 8 (contiene el oncogén c-MYC). Con esta traslocación, la expresión de MYC se altera (activación de oncogén).
- Carcinoma nasofaríngeo o de cavum: Este tumor también está asociado al VEB. Su genoma está presente en casi todas las biopsias de los carcinomas anaplásicos de cavum. Las tasas de incidencia anual son bajas, excepto en zonas meridionales de China.
- Linfoma de Hodgkin: Los cuatro tipos histológicos de LH varían en la tasa de positividad para el VEB: 80-90% para el LH con agotamiento linfocítico, 60-75% para LH con celularidad mixta, 20-30% para LH con esclerosis nodular y 10% para LH clásico rico en linfocitos. Las proteínas del VEB y su ADN pueden encontrarse en el 40% de las células de Reed-Sternberg.
- Carcinoma gástrico: El VEB está presente en alrededor del 10% de los carcinomas gástricos, con una prevalencia similar en Estados Unidos y Asia.
- Linfomas no Hodgkin: El VEB está presente en aproximadamente el 6% de los caoss de LNH.

01.02

Herpesvirus del Sarcoma de Kaposi

También conocido como Herpesvirus humano 8 (HV8). Relacionado con el Sarcoma de Kaposi, la neoplasia más común asociada al SIDA. A diferencia de otros herpesvirus humanos, la infección por el HV8 no es ubicua y solo un pequeño porcentaje de las personas de los países desarrollados son serológicamente positivas para el virus. La infección por este virus es latente, y en un entorno de inmunodepresión o inmunodeficiencia, los individuos infectados pueden desarrollar sarcoma de Kaposi.

01.03

Virus y hepatocarcinoma

El hepatocarcinoma está relacionado con infecciones por dos tipos de virus diferentes, el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC). Es relativamente raro en Occidente, pero bastante frecuente en el sudeste asiático y África subsahariana. La OMS ha estimado que el 80% de los carcinomas hepatocelulares de todo el mundo se producen en personas infectadas de manera crónica por el VHB. Para el 20% restante, existen otros factores de riesgo, entre los que se encuentra la infección crónica por VHC.

En zonas endémicas, el VHB se transmite de la madre al niño durante el parto o de modo horizontal en el entorno doméstico (exposición a sangre infectada). También se puede producir a través de pinchazos, tatuajes, o líquidos infectados como la saliva, el semen o el flujo vaginal, por lo que también puede haber transmisión sexual. Aunque la vacunación contra el VHB es eficaz para prevenir la infección y la enfermedad subsiguiente, todavía hay aproximadamente 250 millones de personas en el mundo con infecciones crónicas, que corren el riesgo de desarrollar cirrosis y hepatocarcinoma. Los tratamientos actuales para los infectados crónicos incluyen el interferón- α pegilado o el tenofovir. Estos tratamientos no son curativos, y reducen la detección de antígenos virales en torno al 10% de los pacientes, pero no eliminan el ADN viral de los núcleos de los hepatocitos, que mantienen la infección crónica.

En el caso de la hepatitis C, la transmisión es por sangre (consumo de drogas inyectables, reutilización de material médico, transfusiones de sangre). También se puede transmitir por vía sexual o de madre a hijo, pero es mucho menos frecuente. No existe una vacuna eficaz contra la hepatitis C, la prevención depende de la reducción del riesgo de exposición al virus en el entorno sanitario y en grupos de población de alto riesgo. No todas las infecciones por VHC requieren tratamiento, solo en aquellos casos que se cronifican. En este caso, existen tratamientos curativos, los antivíricos de acción directa pangenotípicos (eficaces frente a todos los genotipos del VHC). Existen varios en el mercado (Harvoni®, Zepatier®, Epclusa®, etc). El acceso a estos tratamientos está mejorando, pero sigue siendo limitado.

Virus del papiloma humano (VPH):

Este virus es el causante de las verrugas y papilomas y está asociado con algunos tipos de tumores malignos. Actualmente existen más de 140 tipos diferentes de VPH, y se siguen descubriendo nuevos tipos. Tiene un tropismo específico por los queratinocitos o células epiteliales escamosas. Sólo algunos tipos de VPH están asociados al cáncer.

- Cáncer de cérvix: Es la tercera neoplasia maligna más frecuente en las mujeres de todo el mundo, y es mucho más frecuente en países no desarrollados. La progresión de las células epiteliales del cuello uterino normal a carcinomas de células escamosas ocurre a través de una serie de cambios displásicos en un período de tiempo muy prolongado. Las neoplasias intraepiteliales cervicales (CIN) de grado 1,2 y 3 se corresponden con displasia leve, moderada y severa o carcinoma in situ, respectivamente. Debido al largo período de progresión de estas entidades a cáncer invasivo, los programas de detección precoz pueden identificar la gran mayoría de las lesiones premalignas, previniendo el desarrollo de cáncer de cérvix en la mayoría de los países desarrollados con programas de detección. El 70% de los cánceres de cérvix están asociados al VPH16 y VPH18, y junto a los tipos VPH 31, 33, 35, 45, 52 y 58 representan el 95% del total de estos tumores malignos. Existen otros tipos de virus de menor riesgo, como el VPH6 y VPH11, asociados a las verrugas venéreas, que rara vez progresan a lesiones malignas.
- Otros tipos de cáncer asociados a VPH: El VPH puede infectar otras áreas genitales que contienen epitelio escamoso y causar así neoplasias intraepiteliales y posteriormente cáncer. El VPH 16 puede encontrarse en cáncer de vulva, vagina y pene. El condiloma acuminado gigante (tumor de Buschke-Lowenstein), es un carcinoma de células escamosas localmente invasivo de bajo grado, que afecta a los genitales externos y está asociado a VPH de bajo riesgo, generalmente VPH1 y VPH11. El cáncer anal también está asociado con la infección de VPH, generalmente con el VPH16. Algunos de los tumores de cabeza y cuello, sobre todo orofaringe también están asociados al VPH (VPH16). El sexo oral es uno de los factores de riesgo de riesgo de este tipo de tumores asociados al VPH.
- Epidermodisplasia verruciforme: Es un trastorno raro, hereditario, de patrón autosómico recesivo, en el que múltiples verrugas suelen desarrollarse en la infancia, se extienden y en aproximadamente el 30% de los pacientes pueden evolucionar a tumores de células escamosas. Están implicados el VPH5 y 8. Suelen aparecer en zonas expuestas al sol, lo que sugiere que la radiación UV puede desempeñar un papel como co-carcinógeno.

Vacuna frente al VPH

Uno de los avances más importantes en la prevención del cáncer humano ha sido el desarrollo de una vacuna preventiva eficaz frente a los principales tipos de VPH. Una de ellas (Cervarix de GlaxoSmithKline) es una vacuna bivalente frente al VPH 16 y 18, mientras que Gardasil (Merck) es tretravalente frente a VPH 6, 11, 16 y 18. Ambas son seguras, capaces de producir títulos elevados de anticuerpos y muy eficaces para prevenir la adquisición de la infección a nivel del cérvix y las PIN de alto y bajo grado causadas por los VPH frente a los que se dirige la vacuna. Ninguna de las 2 vacunas protege de manera significativa frente al VPH 35 o 58, por lo que es importante que estas mujeres se sigan sometiendo a las programas de detección precoz. Se espera que la segunda generación de vacunas frente al VPH abarque más tipos de este virus. Estas vacunas se han introducido en los programas de vacunación de unos 30 países, centrándose en la vacunación de niñas de 9 a 15 años, ya que el 90% de los tumores asociados a este virus se dan en mujeres. No obstante, se sabe que estas vacunas protegen también a varones jóvenes de las verrugas genitales y del cáncer de canal anal, lo que justifica que se deban considerar programas de vacunación también en hombres.

01.05

Retrovirus humanos:

- Virus linfotrópico humano de células T tipo 1 (HTLV-1): Relacionado con el desarrollo de la leucemia de células T del adulto, que es endémica de algunas zonas de Japón, Caribe y algunas partes de África. Es un tumor agresivo, de adultos jóvenes, con medianas de supervivencia cortas desde el diagnóstico. Estudios serológicos han demostrado que alrededor del 2-5% de los individuos seropositivos para el HTLV-1 desarrollarán leucemia de células T del adulto.
- Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), SIDA y cáncer: Los virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1 y VIH-2) pertenecen a una subclase diferente de retrovirus llamados lentivirus. Ambos están asociados con el SIDA. No parecen estar relacionados de manera directa con la etiología de ningún tipo de tumor maligno. Sin embargo, los pacientes con SIDA tienen una alta incidencia de tumores, incluido el Sarcoma de Kaposi (herpesvirus), tumores asociados a papilomavirus, como el carcinoma de células escamosas del canal anal y cáncer de cérvix. La inmunodeficiencia inmunológica de estos pacientes favorece las infecciones virales, y con ello el desarrollo de tumores de probable etiología viral.

02. **Bacterias**

Helicobacter Pylori: En la década de 1980 se cultivó la bacteria por primera vez y se determinó que era el agente causante de la mayoría de las úlceras gástricas y duodenales. Es un bacilo gram -, flagelado. La infección de esta bacteria se encuentra en más del 80% de la población mundial, aunque sólo un pequeño porcentaje desarrolla úlceras gástricas o duodenales. Se ha relacionado con dos tipos de tumores: adenocarcinoma gástrico y el linfoma tipo MALT gástrico (linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas). Esta correlación es lo suficientemente fuerte para clasificar esta bacteria como carcinógeno por la IARC (International Agency for Research on Cancer). Las proteínas CagA y VacA son 2 de los factores potencialmente oncogénicos producidos por H.Pylori.

03. **Parásitos**

Sobre todo en países en vías de desarrollo

- ***Esquistosomiasis:*** Es una enfermedad parasitaria causada por el género del Schistosoma. *S. Haematobium* es responsable de la esquistosomiasis urinaria y puede causar infecciones crónicas. Representan un problema de salud pública en gran parte de África y Oriente Medio, solo superado por el paludismo entre las enfermedades parasitarias. Los tumores de vejiga asociados a este parásito son histológicamente diferentes del carcinoma de células en transición y se observan con mayor frecuencia en Estados Unidos y Europa.
- ***Opisthorchis viverrini y Clonorquis sinensis:*** Son fasciolas hepáticas que se asocian con un mayor riesgo de colangiocarcinoma. Estas infecciones se adquieren por comer alimentos crudos o poco cocinados, y se producen casi exclusivamente en Asia Oriental, muy poco frecuentes en otras partes del mundo.

04.

Situación en España

De manera reciente, un estudio ha evaluado cual es la carga de mortalidad por cáncer atribuible a agentes infecciosos en España. La proporción estimada de muertes atribuible a infecciones en 2017 fue del 8,3%. Cuatro agentes infecciosos cancerígenos representaron la gran mayoría de esta mortalidad (H. Pylori, VHB, VHC y VPH). El cáncer gástrico relacionado con el H. Pylorifue el más frecuente entre las muertes relacionadas con el cáncer atribuibles a infecciones. Estos datos son importantes, puesto que ante estos tumores, se pueden implantar medidas preventivas (como es el caso de la vacuna frente al VPH). En la siguiente tabla se puede observar el número estimado de muertes relacionadas con el cáncer asociadas a agentes infecciosos.

stomach (C16.1-9)					
Gastric non-Hodgkin lymphoma (C82-85, C96)	141	74% (43-86)	104 (60-121)	54 (31-62)	50 (29-58)
Hepatitis B virus					
Liver cancer (C22)	540	70% (63-76)	377 (339-411)	261 (234-284)	117 (105-127)
Hepatitis C virus					
Liver cancer (C22)	2980	94% (92-96)	2795 (2727-2846)	1930 (1882-1965)	866 (845-881)
Non-Hodgkin's lymphomas (C82-85, C96)	2811	1.7% (1.5-2.1)	48 (42-59)	25 (22-32)	23 (20-29)
Human papillomavirus (high-risk HPV types)					
Cervix uteri carcinoma (C53)	680	100%	680	—	680
Vulvar carcinoma (C51)	342	16.6% (12.5-19.8)	58 (43-68)	—	58 (43-68)
Vaginal carcinoma (C52)	49	78% (68-86)	38 (33-42)	—	38 (33-42)
Anal carcinoma (C21)	139	88% (85-91)	122 (118-126)	67 (65-69)	55 (54-57)
Penile carcinoma (C60)	108	5% (47-53)	55 (51-59)	55 (51-59)	—
Carcinomas of the oropharynx	603	24 (17-30)	145 (103-181)	121 (86-152)	24 (17-29)
Neoplasm of base of tongue (C01)	88		21 (15-26)	15 (11-19)	6 (4-7)
Neoplasm of tonsil (C09)	162		39 (28-49)	34 (24-42)	5 (4-6)
Neoplasm of oropharynx (C10)	353		85 (60-106)	72 (51-90)	13 (9-16)
Cancers of the oral cavity	1022	4.3% (3.2-5.7)	44 (33-58)	28 (21-37)	16 (12-21)
Neoplasm of other and unspecified parts of tongue (C02)	462		20 (15-26)	13 (9-17)	7 (5-10)
Neoplasm of gum (C03)	49		2 (2-2)	1 (1-1)	1 (1-1)
Neoplasm of floor of mouth (C04)	151		6 (5-9)	5 (4-6)	2 (1-2)
Neoplasm of palate (C05)	57		1 (1-2)	1 (1-1)	2 (2-3)
Neoplasm of other and unspecified parts of mouth (C06)	303		13 (10-17)	8 (6-11)	5 (4-7)
Laryngeal cancer (C32)	1360	4.6% (3.3-6.1)	63 (45-83)	58 (42-77)	5 (3-6)
Epstein-Barr virus					
Hodgkin's lymphoma (C81)	240	36% (32-39)	86 (77-94)	50 (44-54)	36 (32-39)
Burkitt's lymphoma (C33.7)	36	20%	7	4	3
Nasopharyngeal carcinoma (C11)	198	80%	158	127	31
Human herpesvirus type 8					
Kaposi's sarcoma (C46)	25	100%	25	17	8
Human T-cell lymphotropic virus type 1					
Adult T-cell leukaemia/lymphoma	13	100%	13	9	4

Tabla 2: Número estimado de muertes relacionadas con el cáncer asociadas a infecciones carcinógenas, por agentes infecciosos y tipos de cáncer (CIE-10), en España, 2017.

Bibliografía

- **DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA.** DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles & practice of oncology. 11th Edition, Philadelphia, Wolters Kluwer. 2019.
- **Medelsohn J, Howley PM, Israel MA, Gray JW, et al.** The molecular basis of cancer. Philadelphia, Elsevier. 2015.
- **Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, et al.** Abeloff's Clinical Oncology, 6th Edition. Elsevier, 2019.
- **Ferrara P, Agüero F, Masuet-Aumatell C, Ramon-Torrel JM** Burden of cancer mortality attributable to carcinogenic infections in Spain. Med Clin, 2020. 154(10):394-397.

Factores ambientales

Presentación

Se sabe que el cáncer es un proceso que se desarrolla a lo largo de muchos años y está determinado por la interacción de los factores genéticos del huésped, así como por las exposiciones ambientales. Estas parecen desempeñar un papel importante en la determinación del riesgo del cáncer. El tabaquismo y la dieta representan uno de los más importantes, pero existen otros muchos con relaciones más o menos fuertes. A continuación veremos algunos de los más importantes.

Objetivos

- Conocer y comprender que en el proceso de desarrollo de un cáncer existen complejas relaciones entre la genética del huésped y las exposiciones ambientales.
- Estudiar los criterios de causalidad de Bradford-Hill.
- Conocer algunos de los carcinógenos ambientales más frecuentes (dieta y tabaco, entre otros)
- Comprender el proceso de carcinogénesis
- Conocer la importancia de las diferentes estrategias de prevención frente al cáncer

Introducción

De forma global, el riesgo de desarrollar cáncer en los seres humanos está determinado por un complejo sistema de relaciones entre la genética del huésped y las exposiciones ambientales. La exposición a un agente carcinógeno activa una cascada de mecanismos que pueden llegar a convertir, en último extremo, las células normales en células tumorales. A este proceso se le denomina carcinogénesis, y a los diferentes agentes causantes del mismo, carcinógenos. Se han identificado cientos de agentes carcinógenos ambientales, algunos de ellos confirmados, otros sospechosos. Los agentes carcinógenos suponen una parte importante de la mortalidad por cáncer en todo el mundo. La determinación de las causas del cáncer y de los mecanismos subyacentes que conducen a su desarrollo proporcionan una base para elaborar estrategias de prevención.

01. **Un poco de historia**

La contribución de los factores ambientales al cáncer se ha reconocido durante siglos. En 1775, el Dr. Pott observó que los deshollinadores presentaban una mayor incidencia de cáncer de escroto, que se atribuía a la frecuente y fuerte exposición al hollín. Un siglo más tarde, se comprobó que los trabajadores del alquitrán de hulla en Alemania experimentaban un exceso de cáncer de piel, lo cual también se relacionó con su exposición ocupacional. Posteriormente, en las décadas de 1920-1930 se identificó el benzo(a)pireno (BaP), un hidrocarburo policíclico aromático como potente carcinógeno en modelos animales. Más tarde, en 1960 diferentes estudios revelaron que el ADN es el blanco de estos agentes carcinógenos, y que la mutación genética es uno de los mecanismos más importantes por el cual estos agentes inducen el cáncer. A partir de aquí, la lista de carcinógenos ha ido creciendo rápidamente, junto con una mejor comprensión de los mecanismos de desarrollo de cáncer asociados a estos agentes. Estos avances han acontecido en gran medida gracias a los estudios epidemiológicos (principalmente estudios de cohortes de exposición y estudios de observación de incidencia de cáncer). El estudio de las pautas de incidencia del cáncer en todo el mundo, incluido el análisis del riesgo de padecer esta enfermedad entre las poblaciones migrantes, ha confirmado el papel fundamental del medio ambiente, así como el estilo de vida y factores socioeconómicos en la determinación del riesgo del cáncer.

Por ejemplo, el riesgo de cáncer hepático varía entre 20 y 40 veces a nivel internacional: la incidencia es mayor en Asia Oriental y menor en Europa y América Central. Las tasas de cáncer de mama son mayores en Estados Unidos y en los países europeos que en Asia, África y América del Sur. En este sentido, se han realizado estudios comparando la incidencia de cáncer entre personas de la misma etnia que viven en su país de origen, con la incidencia de las personas de esa misma etnia migrantes en la población de destino. Numerosos estudios de este tipo demuestran que, incluso en la primera generación tras la migración, las poblaciones inmigrantes asumen un patrón de riesgo de cáncer similar a la población nativa, poniendo de manifiesto la importancia que desempeñan los factores ambientales en el riesgo de desarrollar cáncer.

A modo de ejemplo

Por ejemplo, la incidencia de cáncer de mama entre las inmigrantes asiáticas a Estados Unidos se ha comparado con la de mujeres asiáticas que siguen viviendo en su país de origen. Tras una generación, el riesgo de cáncer de mama en las mujeres asiático-americanas se aproxima al de las mujeres nacidas en Estados Unidos y es notablemente mayor que el de las mujeres asiáticas que residen en su país de origen.

02. Criterios de causalidad

Para evaluar la probabilidad de que una exposición ambiental concreta esté vinculada causalmente con un determinado tipo de cáncer, los parámetros más comúnmente utilizados son los criterios de causalidad de Bradford-Hill, publicados en 1965:

- **Fuerza de asociación:** A mayor intensidad de relación entre dos variables, mayor es la probabilidad de que exista una relación.
- **Secuencia temporal:** La exposición al factor presuntamente causal debe preceder en el tiempo a la aparición del efecto (el cáncer en este caso). En ocasiones es difícil de establecer.
- **Efecto dosis-respuesta:** Cuanto mayor es el tiempo y/o dosis de exposición al factor causal, mayor es el riesgo de enfermedad.
- **Consistencia:** Los resultados del estudio deben mantenerse constantes y ser reproducibles en condiciones similares.
- **Plausibilidad biológica:** La relación causal sugerida debe mantener la línea de los principios científicos aceptados en el momento, es decir, será más aceptada si conocemos el mecanismo patogénico subyacente.

- **Coherencia:** La asociación no debe entrar en conflicto con lo que se sabe de la enfermedad.
- **Especificidad de asociación:** La especificidad (una causa conduce a un único efecto) aumenta la verosimilitud de la relación causal.
- **Analogía:** La analogía hace referencia a que asociaciones causales similares pueden producir enfermedades similares.
- **Evidencia experimental:** La relación causal sugerida debe mantener la línea de los principios científicos aceptados en el momento, es decir, será más aceptada si conocemos el mecanismo patogénico subyacente.

Ninguno de estos criterios por separado es suficiente para demostrar causalidad, pero cuantos más se cumplan, más verosímil será la causalidad entre exposición y enfermedad.

03. Carcinógenos

En la tabla 1 se describen brevemente algunos de los agentes químicos y físicos de interés ambiental y su relación con los diferentes tipos de tumores. Estos carcinógenos se han identificado a partir de exposiciones ocupacionales e iatrogénicas en dosis elevadas, sin embargo, con la excepción del tabaco, estos agentes contribuyen más bien poco. Esto apoya la hipótesis de que la mayoría de tumores malignos son el resultado de la interacción de varios o más carcinógenos, con el componente de muchos otros factores modificadores, como son la dieta y otros hábitos de vida.

Tabla 1: Lista parcial de exposiciones asociadas a cánceres humanos, identificadas por la IARC (International Agency for Research on Cancer).

Tipo de Tumor	Agentes carcinógenos con suficiente evidencia en humanos	Agentes carcinógenos con evidencia limitada en humanos
Cavidad Oral	Alcohol, VPH, tabaco	Radiación solar
Gástrico	<i>Helicobacter pylori</i> , industria de producción de caucho, tabaco, radiación gamma	Amianto, virus Epstein-Barr, plomo, verduras encurtidas, pescado en salazón, nitratos y nitritos
Colo-rectal	Alcohol, tabaco, radiación	Amianto, <i>Schistosoma japonicum</i>

Tipo de Tumor	Agentes carcinógenos con suficiente evidencia en humanos	Agentes carcinógenos con evidencia limitada en humanos
Hepatocarcinoma y vías biliares	Aflatoxinas, alcohol, <i>Clonochis sineses</i> , anticonceptivos de estrógeno-progestágeno, VHC, VHB, <i>Opisthorchis viverrini</i> , plutonio, torio-232, cloruro de vinilo	Esteroides androgénicos, arsénico, VIH, <i>Schistosoma japonicum</i> , tricloroetileno, radiación X y gamma
Páncreas	Tabaco	Alcohol, torio-232, radiación X y gamma, radioyodo
Pulmón	Tabaco, producción de aluminio, arsénico, amianto, berilio clorometil metil éter, cadmio, cromo, combustión de carbón y alquitrán de hulla, fundición de hierro y acero, níquel, plutonio, radón, producción de caucho, polvo de sílice, hollín, radiación X y gamma	Fabricación de vidrio, escape de motores, insecticidas, dioxinas, humos de soldadura, metal de cobalto con carburo de tungsteno
Melanoma	Radiación solar, cámaras de bronceado que emiten rayos UV	
Mesotelioma	Asbesto, erionita	Tabaco, óxido de etileno
Mama	Alcohol, dietilbestrol, anticonceptivos de estrógeno-progestágeno y terapias de sustitución hormonal de menopausia, radiación X y gamma	Tabaco, óxido de etileno
Cérvix	Dietilbestrol (exposición en el útero), anticonceptivos de estrógeno-progestágeno, VIH, VPH, tabaco	Tetracloroetileno
Ovario	Amianto, terapia de estrógenos, tabaco	Polvos de talco, radiación X y gamma
Próstata		Arsénico, cadmio, industria de producción de caucho, torio-232, radiación X y gamma

Tipo de Tumor	Agentes carcinógenos con suficiente evidencia en humanos	Agentes carcinógenos con evidencia limitada en humanos
Riñón	Tabaco, radiación X y gamma	Arsénico, cadmio
Vejiga	Producción de aluminio, 4-aminobifenilo, arsénico, producción de auramina, ciclofosfamida, bencidina, clornafazina, producción de magenta, producción de caucho, Schistosoma haematobium, tabaco, radiación X y gamma	Brea de alquitrán de huya, escape de motores, exposiciones ocupacionales en peluquería y barbería, hollín, fabricación de textiles
Cerebrales	Radiación X y gamma	
Leucemia y linfomas	Azatiopurina, benceno, busulfán, clorambucil, ciclofosfamida, ciliosporina, virus Epstein-Barr, etopósido con cisplatino y bleomicina, formaldehído, helicobácter pylory, VHC, VIH, virus linfotrópico humano de células tipo I, herpesvirus del sarcoma de Kaposi, melfalán, tabaco, radiación X y gamma	Cloranfenicol, óxido de etileno, etopósido, VHB, campos magnéticos, mitoxandrona, refinación de petróleo, radioyodo, radón-222, dioxina

03.01

Dieta

Muchos estudios han determinado que el aumento general del consumo de cereales, frutas y verduras y la disminución del consumo de alimentos ricos en grasas y el exceso de alcohol son medidas que reducen el riesgo general de desarrollar cáncer. El consumo de grasas está relacionado con tumores hormono-dependientes (mama, ovario, endometrio y próstata) y tumores gastrointestinales (colon, recto y vesícula biliar). Lo que no parece claro es, hasta qué punto se trata de una relación causal o si se relacionan con el tipo de grasa (saturada, insaturada o poliinsaturada) o el contenido calórico general de la dieta.

La creciente prevalencia de personas con sobrepeso y obesas en todo el mundo, junto con la asociación entre la obesidad y el riesgo de cáncer, constituye una importante preocupación de salud pública. Un reciente meta-análisis de estudios prospectivos ha encontrado fuertes asociaciones entre el aumento del índice de masa corporal (IMC) y el adenocarcinoma de esófago, cáncer de tiroides, riñón, cáncer de colon, endometrio y vesícula biliar. Datos actuales sugieren que la mortalidad por cáncer aumenta un 10% por cada 5 kg/m² de aumento del IMC. El mecanismo por el cual la obesidad aumenta el riesgo de cáncer no está claro, habiendo varias hipótesis al respecto, como por ejemplo el aumento en el almacenamiento y liberación de carcinógenos lipofílicos en el tejido adiposo; la falta de excreción de carcinógenos debido a la disminución de actividad física, etc.

Por otra parte, el riesgo de cáncer de colon se ha asociado con el consumo de carne roja y grasas de origen animal. Otros estudios han encontrado asociaciones entre el consumo de alimentos fritos y carnes asadas, a la parrilla o ahumadas con un mayor riesgo de cáncer colorectal. También se han observado asociaciones inversas entre el riesgo de cáncer y la ingesta de frutas y verduras. Una comprensión más profunda del papel de los factores alimentarios en la carcinogénesis humana, junto con cambios conductuales eficaces, pueden tener un impacto significativo en la incidencia de esta enfermedad.

El alcohol es causa directa de muchas enfermedades. Estudios demuestran que el riesgo de padecer cáncer digestivo asociado al consumo de alcohol aumenta entre un 10 y un 30% por cada dos unidades de alcohol consumidas al día. El riesgo de cáncer de esófago se incrementa en un 26% con dosis inferiores a 12,5 g/día y en un 79% con dosis entre 12,6 y 49,9 g/día. El estudio EPIC (Estudio prospectivo Europeo sobre dieta, cáncer y salud) demostró que el 10% de los tumores en varones y el 3% en las mujeres estaban relacionados de forma significativa con el consumo de alcohol. Estudios más recientes concluyen que el consumo de alcohol no proporciona prácticamente ninguna protección contra la mortalidad en la mayoría de los grupos por sexo y edad.

03.02

Tabaco

El consumo de tabaco sigue siendo el factor más importante y evitable en el riesgo de desarrollar cáncer. Se estima que el tabaco contribuye en al menos el 30% de todas las muertes por cáncer. Los tumores relacionados con esta exposición son el cáncer de pulmón, vejiga, pelvis renal, cabeza y cuello, esófago, páncreas y riñón entre otros. En el caso del cáncer de pulmón, aproximadamente el 90% de las muertes por cáncer de pulmón pueden atribuirse al tabaco. Este riesgo es mayor en personas que comienzan a fumar a edades tempranas y continúan fumando durante muchos años. El humo del tabaco está compuesto por numerosos compuestos químicos, algunos de los cuales son cancerígenos conocidos.

Recuerda

La gran mayoría de tumores podrían prevenirse reduciendo la exposición a factores de riesgo conocidos y modificando el estilo de vida.

04.

Carcinogénesis

De manera resumida la carcinogénesis se divide en varias etapas (Figura 1):

- **Fase de iniciación:** Existe la exposición a un carcinógeno, que produce una alteración en el ADN, que conlleva una mutación. Es un proceso irreversible, y pasa desapercibido durante mucho tiempo.
- **Fase de promoción:** En este caso se requiere la exposición a un agente promotor, que son aquellos que actúan modificando y alterando los genes implicados en el control de la proliferación celular. Este agente aprovecha la ventaja proliferativa que otorga la primera fase. En este caso, se trata de un proceso reversible.
- **Fase de progresión:** Se adquieren nuevas mutaciones o cambios epigenéticos, que confieren capacidades invasivas, metastásicas y de resistencia a fármacos.

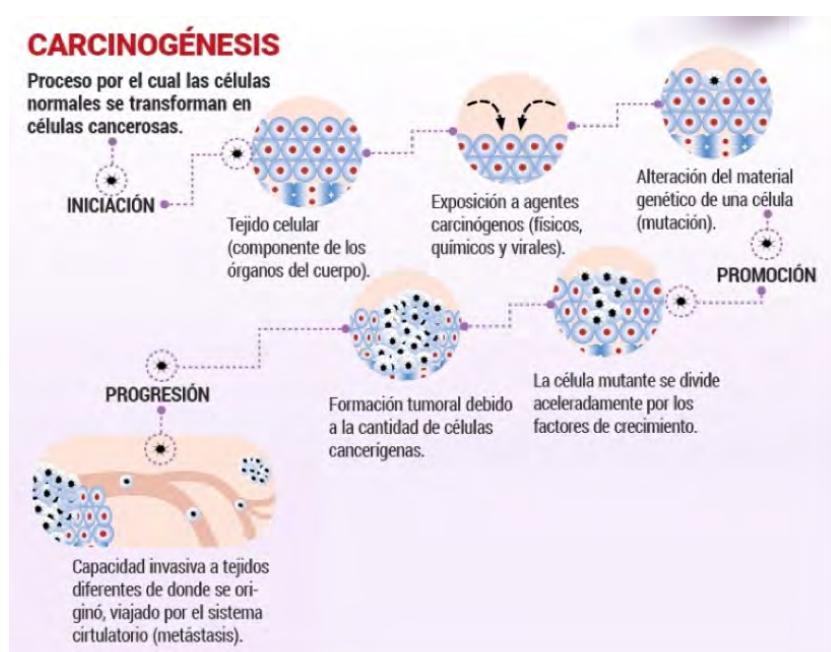


Figura 1: Proceso de carcinogénesis

05.

Estrategias de prevención

La forma óptima de tratar todas las enfermedades, incluido el cáncer, es la prevención. Por lo tanto, el reto para los profesionales de la salud pública es diseñar y aplicar medidas preventivas contra el cáncer.

- **Prevención primaria:** se dirige a personas sanas y puede lograrse evitando la exposición a factores de riesgo (vacunación, control de riesgos ambientales, educación sanitaria). Evita la adquisición de la enfermedad (o disminuir la incidencia).
- **Prevención secundaria:** estas medidas utilizan la detección e intervención tempranas antes de que las condiciones patológicas sean clínicamente evidentes. Dirigida a disminuir la prevalencia.
- **Prevención terciaria:** comprende aquellas medidas dirigidas al tratamiento y a la rehabilitación de una enfermedad para ralentizar su progresión, y con ello la aparición o el agravamiento de complicaciones invalidantes, intentando mejorar la calidad de vida de los pacientes.

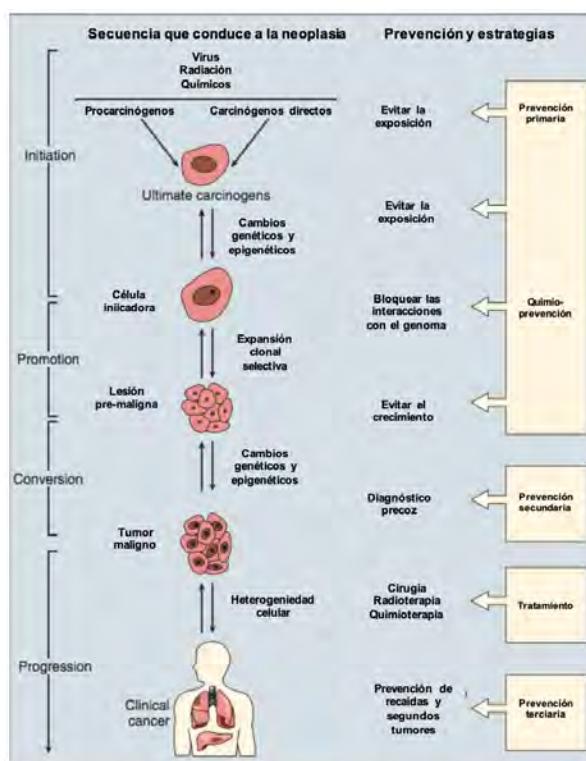


Figura 2: Representación línea de una secuencia que conduce a neoplasia y puntos de las estrategias de intervención de la salud pública para la prevención de la carcinogénesis en varias etapas. Modificada de Abeloff's Clinical Oncology, 6th Edition, 2019.

Una de las medidas de prevención adoptadas es la denominada “quimioprevención”, la cual se basa en el uso de intervenciones químicas o dietéticas para alterar la susceptibilidad de los seres humanos a las acciones de los potenciales carcinógenos, para así retardar, bloquear o revertir la carcinogénesis. Este modelo de prevención se puede aplicar a todos los niveles, y es especialmente eficaz en poblaciones de alto riesgo.

A modo de ejemplo

Los agentes que combaten o previenen el estrés oxidativo son posibles agentes quimiopreventivos. Se cree que el estrés oxidativo contribuye a la formación de múltiples tipos de cáncer, por lo tanto, el tratamiento con agentes antioxidantes puede bloquear la carcinogénesis.

Bibliografía

- **DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA..** DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles & practice of oncology. 11th Edition, Philadelphia, Wolters Kluwer. 2019.
- **Medelsohn J, Howley PM, Israel MA, Gray JW, et al.** The molecular basis of cancer. Philadelphia, Elsevier. 2015.
- **Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, et al.** Abeloff's Clinical Oncology, 6th Edition. Elsevier, 2019.
- **Cogliano VJ, Baan R, Straif K, Grosse Y, et al.** Preventable exposures associated with human cancers. J Natl Cancer Inst 2011. 103:1835.
- **DeVita VT Jr, Chu E. A history of cancer chemotherapy.** Cancer Res, 2008. 21:8643-8653.
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Arsenic, metals, fibres and dusts. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, 2012. 100:11-465.