

PRINCIPIOS GENERALES DE CARCINOGENÉISIS: CARCINOGENÉISIS QUÍMICA Y HORMONAL

Luis Domínguez Boada
Departamento de Ciencias Clínicas
Universidad de Las Palmas de Gran Canaria
Instituto Canario de Investigación del Cáncer

ÍNDICE:

- 1. INTRODUCCIÓN**
 - 2. ETAPAS DE LA CARCINOGENÉISIS**
Iniciación
Promoción
Progresión
 - 3. TIPOS DE CARCINÓGENOS**
Carcinógenos genotóxicos: endógenos y exógenos
Carcinógenos epigenéticos
 - 4. CLASIFICACIÓN DE CARCINÓGENOS**
-

1. INTRODUCCIÓN

La capacidad de un agente de producir una neoplasia se denomina carcinogénesis. En el proceso de transformación progresiva de las células normales en células malignas, se produce la adquisición de autonomía por las mismas, lo que es un reflejo de una regulación y expresión anormal de su carga génica. Como consecuencia final se induce una neoplasia (crecimiento autónomo de un tejido o de una parte de las células del mismo).

Este proceso puede ser resultado de eventos endógenos como errores en la replicación del ADN, la inestabilidad intrínseca de ciertas bases del ADN o el ataque de radicales libres generados durante el metabolismo celular. También puede ser resultado de procesos exógenos como radiaciones ionizantes, radiaciones ultravioletas (UV) y carcinógenos químicos. Aunque las células tienen mecanismos para reparar las alteraciones producidas, a veces hay errores en dichos mecanismos y los cambios introducidos en el genoma permanecen. Durante esta transformación hay una serie de procesos en los que se alteran los genes implicados en el funcionamiento normal de la célula, responsables de mantener el equilibrio entre la proliferación y la muerte celular. El resultado consiste en la activación de estos

genes, estimulando la proliferación o la protección contra la muerte celular (oncogenes) y en la inactivación de genes que normalmente actuarían inhibiendo la proliferación (genes supresores de tumor). Finalmente, una vez superados los controles de nacimiento y muerte celular el proceso de malignidad de la célula se "fija" cuando ésta es capaz de inmortalizarse y de obtener suficiente cantidad de oxígeno y nutrientes para mantener su elevado rango de proliferación. La célula maligna formará una nueva población de células genéticamente diferentes a la original, constituyendo el tumor.

Mientras que el término neoplasia implica crecimiento celular descontrolado, ya sea clínicamente benigno o maligno, el término tumor describe lesiones ocupantes de espacio ya sean o no neoplasias. Por contra el término cáncer se utiliza, generalmente, para definir neoplasias malignas. En este tema vamos a considerar especialmente la carcinogenicidad inducida por sustancias químicas, haciendo especial mención a la carcinogénesis hormonal, ya que los principios generales de la carcinogénesis química son aplicables a cualquier proceso carcinogénico, sea cual sea su etiología, siendo la etiología hormonal la más vinculada a la patología oncológica del aparato reproductor femenino.

2. ETAPAS DE LA CARCINOGENESIS

Cuando el clínico se encuentra ante un tumor, no observa más que un pequeño momento de la vida del proceso canceroso, el denominado periodo clínico. Este periodo, a su vez, puede ser subdividido en dos fases, una fase local, en la que el tumor se encuentra todavía localizado en las estructuras primarias afectadas, y una fase de generalización, en la que en ocasiones se produce la diseminación del tumor (aparición de metástasis), configurando lo que hemos venido a denominar "enfermedad cancerosa".

Sea con una sola o con las dos subfases, este periodo puede ser asimilado a lo que representa la parte visible de un iceberg, que mantiene fuera de nuestra vista el periodo más largo, el que va desde la actuación de la causa hasta la emergencia clínica y que encierra el periodo precanceroso (iniciación, promoción y una parte más o menos importante de la progresión) (Figura 1).

La primera etapa del proceso de la carcinogénesis, absolutamente preclínico y en una primera etapa aún no canceroso (precanceroso) consta de tres etapas principales:

2.1 Iniciación:

Proceso inicial de alteración de una célula a nivel del genoma de la misma. En ella se implican por tres procesos fundamentales para la célula: metabolismo, reparación del ADN y proliferación celular. La alteración de cualquiera de estos tres procesos puede iniciar el proceso de la carcinogénesis. El compuesto químico implicado en este proceso se le denomina agente iniciador o carcinógeno incompleto y es aquel que sólo es capaz de iniciar a las células. Estos agentes son muy escasos.

Algunos de los mecanismos moleculares y celulares responsables de la iniciación de la carcinogénesis son: mutaciones en el genoma como transiciones, pequeñas deleciones, mutaciones

puntuales de protooncogenes y/o oncogenes y mutaciones en genes implicados en la transducción de señales celulares las cuales pueden producir alteraciones fenotípicas. Las características morfológicas y biológicas de este proceso son: irreversible, la célula afectada no se distingue morfológicamente de la célula normal, es necesario que se produzca al menos un ciclo celular completo con división de la misma para que se "fije" el daño inducido, la eficiencia del proceso de iniciación puede ser modulada por agentes exógenos y/o hormonas endógenas.

Es de destacar que la aparición de células iniciadas puede ser espontánea. En la mayor parte de los casos, la iniciación se desencadena por los agentes completos (aquellos capaces de inducir la iniciación, promoción y progresión de la carcinogénesis a partir de células normales), éstos son mucho más abundantes en nuestro medio que los incompletos. Las dosis necesarias de los carcinógenos completos para iniciar las células son muy bajas, pero no suficientes para que el proceso de carcinogénesis sea permanente.

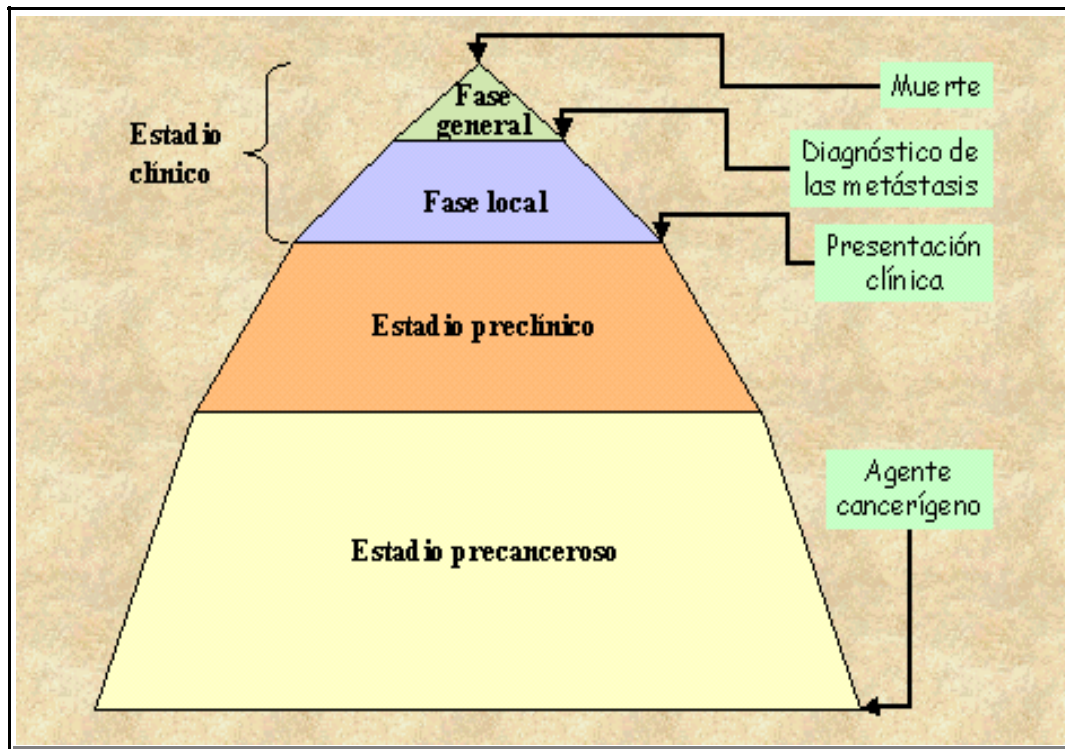


Figura 1. Representación esquemática de la evolución espontánea de un cáncer estándar

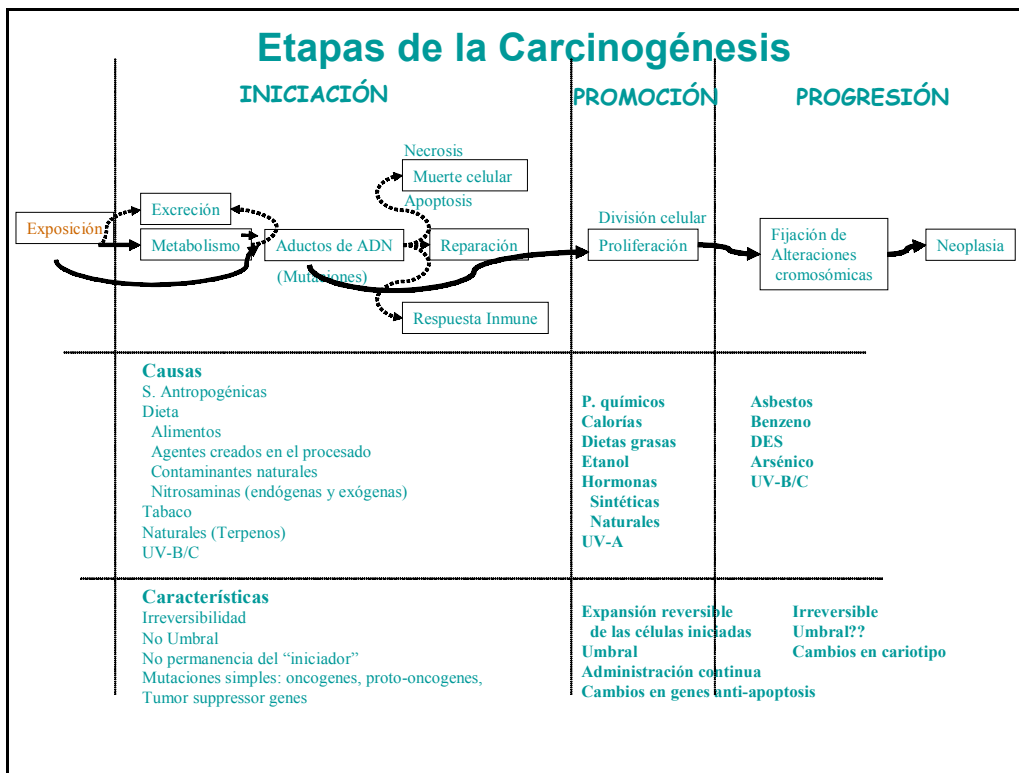
2. Promoción:

El agente promotor se define como aquel compuesto químico capaz de causar la expansión selectiva de las células iniciadas. Los agentes promotores producen una alteración en la transducción de señales celulares. Por lo tanto, su mecanismo de acción reside en una alteración de la expresión génica mediada a través de receptores específicos.

Algunos mecanismos moleculares y celulares de esta etapa son: no hay alteraciones estructurales directas en el ADN y es reversible tanto a nivel de la expresión genética como a nivel celular. Algunas características morfológicas y biológicas de este proceso son: la continuidad del estado de promoción en una población celular depende de la administración continuada del agente promotor, la eficiencia de esta etapa es sensible a la edad de la célula, a factores de la dieta y hormonales, agentes promotores endógenos pueden producir una promoción espontánea.

2.3 Progresión:

El agente promotor es aquel compuesto químico capaz de convertir una célula iniciada o en estado de promoción en una célula potencialmente maligna. La progresión de la carcinogénesis se puede producir también mediante la incorporación en el genoma de información genética exógena (por ejemplo, de virus) o alteraciones cromosómicas espontáneas. Las características morfológicas y biológicas de esta etapa son: irreversible, se distingue morfológicamente la alteración en la estructura genómica celular reflejada por inestabilidad cariotípica. Esta última es la característica molecular de esta etapa. Los mecanismos implicados son: la inestabilidad cariotípica es múltiple e incluye la alteración en el aparato mitótico, trastorno en la función de los telómeros, hipometilación del ADN, recombinación, amplificación y transposición génica. El estado de progresión se puede desarrollar a partir de células en estado de promoción o bien directamente a partir de células normales como resultado de la administración de dosis relativamente altas (dosis citotóxicas) de agentes carcinógenos completos.



En algunas ocasiones tras estas primeras etapas en el proceso carcinogénico es posible objetivar lesiones tisulares (evidenciables microscópicamente) denominadas precancerosas (situaciones patológicas que, de manera estadísticamente significativa, preceden o favorecen la aparición de procesos tumorales).

3. TIPOS DE CARCINÓGENOS

En general, para su estudio, los agentes con capacidad carcinogénica se clasifican atendiendo a que actúen o no afectando al ADN celular, diferenciándose entre agentes genotóxicos y no genotóxicos o epigenéticos.

3.1 Carcinógenos genotóxicos:

Algunos agentes carcinógenos, en especial los agentes iniciadores y progresores se caracterizan por su capacidad de alterar la estructura del ADN y/o de los cromosomas. Estos efectos genotóxicos inducen directamente la aparición de células neoplásicas (transformadas o malignas). Tales efectos genotóxicos podríamos sumarizarlos en mutaciones, formación de aductos y aberraciones cromosómicas. Sin embargo, en la mayor parte de los casos, la acción carcinógena de estos agentes consiste en un aumento del potencial oxidativo de las células lo cual resulta en modificaciones en el ADN (oxidación del ADN) o formación de uniones covalentes de los agentes o sus metabolitos a las cadenas de ADN (aductos). En la acción de este tipo de sustancias juega un papel fundamental el metabolismo celular, a través del cual se produce la biotransformación de sustancias en principio inocuas a compuestos (generalmente reactivos) que presentan capacidad genotóxica y que son llamados (carcinógenos finales). En todo caso, la acción de un agente carcinogénico debe acompañarse, para que ésta sea efectiva, de un desbalance en los mecanismos de reparación de ADN.

3.1.1 Carcinógenos endógenos

Los mecanismos implicados en la carcinogénesis endógena son: oxidación por especies reactivas del oxígeno, reducción con antioxidantes, reacción con radicales libres e inhibición en la reparación de la oxidación del ADN. Los carcinógenos endógenos son especies reactivas del oxígeno. Las más importantes son los radicales hidroxilo ($\text{OH}\cdot$) y el oxígeno singlete (O_2), destacando también el anión superóxido (O_2^-), peróxido de hidrógeno (H_2O_2), especies peroxiladas ($\text{RO}_2\cdot$) y especies alcoxiladas ($\text{RO}\cdot$). Las especies reactivas del oxígeno se producen a partir de las reacciones celulares como la respiración celular (transporte electrónico mitocondrial), procesos de síntesis y degradación del metabolismo (metabolismo del ácido araquidónico, ω -oxidación de los ácidos grasos de alto peso molecular, oxidación de aminoácidos, síntesis del ácido ascórbico, oxidación de poliaminas, esteroidogénesis, oxidación de purinas), biotransformación de xenobióticos (transporte electrónico microsomal, oxidación peroxidativa, funciones de las oxidasas) y activación de células fagocíticas (leucocitos periféricos, macrófagos, células de Kupffer del hígado y células Clara del pulmón).

La oxidación endógena del ADN puede ser nuclear o mitocondrial. La oxidación del ADN mitocondrial es mucho más elevada debido a una mayor producción del anión superóxido durante la respiración mitocondrial. La mayor parte de los metabolitos responsables de la oxidación del ADN celular son el anión superóxido, el peróxido de hidrógeno y sus derivados. Las células poseen mecanismos eficaces de protección como la glutatión peroxidasa y la superóxido dismutasa las cuales inactivan estos compuestos o antioxidantes específicos (metabolitos hidrofóbicos como el α -tocoferol e hidrofílicos como el ascorbato, ciertas proteínas, etc) los cuales disminuyen la cantidad de bases oxidadas del ADN. También se pueden encontrar productos de gran actividad antioxidante en los vegetales y frutas. Sin embargo, no todos los productos antioxidantes producen efectos beneficiosos.

3.1.2 Carcinógenos exógenos.

Los carcinógenos exógenos son aquellos que incrementan la oxidación del ADN como, por ejemplo, agentes de proliferación de peroxisomas, benceno, arsénico, estradiol, nitrosaminas, bromuro de potasio, radiaciones ultravioletas (UVA y UVB) e ionizantes (rayos X). Muchas sustancias inorgánicas, particularmente hierro, cromo, cobalto (II) y sales de níquel en presencia de H₂O₂ producen la oxidación de las bases del ADN. Por otro lado, la exposición a la polución de los ambientes urbanos produce también altos niveles de ADN oxidado. La exposición a altos niveles de agentes contaminantes como el ozono, materia particulada, aldehídos, metales y óxidos de nitrógeno incrementa también los niveles de 8-oxo-dG. La luz UVB (290-320 nm) produce mutaciones en el ADN y como consecuencia tumores de piel. La luz UVA (320-400 nm) es menos carcinógena y produce mayormente oxidación del ADN mediante la activación fotodinámica de especies reactivas del oxígeno. Hay compuestos químicos que pueden ser afectados por la radiación UV y producir la oxidación del ADN, principalmente mediante la generación de especies reactivas del oxígeno. Por ejemplo, el azul de metileno produce oxígeno singlete en presencia de UV. El oxígeno singlete formado reacciona con residuos de guanina produciéndose 8-oxo-dG. Otro ejemplo son ciertos antibióticos (tetraciclina, fluoroquinolonas) con capacidad fototóxica.

3.2 Carcinógenos no genotóxicos o epigenéticos.

Son aquellos compuestos químicos que actúan por mecanismos que no incluyen la modificación directa del ADN, dando lugar finalmente a células genéticamente inestables (tumor). Estos agentes parece ser que modulan el crecimiento y la muerte celular. En general, estos compuestos actúan modificando la fisiología normal de órganos y sistemas específicos produciéndose una sobreestimulación persistente cuyo resultado es una replicación celular intensificada (alteración del ciclo celular con efecto mitogénico). Esto puede dar lugar a un incremento de mutaciones espontáneas y de las probabilidades de alterar el ADN tanto por factores endógenos como exógenos antes de que haya posibilidad de reparación. Normalmente se trata de compuestos exógenos, aunque en determinadas circunstancias

compuestos endógenos (hormonas) podrían considerarse como carcinógenos epigenéticos. La acción carcinógena de los compuestos puede tener diferentes mecanismos pero todos ellos comparten las siguientes características principales:

– **Especificidad:**

Los compuestos epigenéticos, al contrario que los genotóxicos, pueden ser más específicos en su capacidad de inducir carcinogénesis ya que frecuentemente inducen la formación de tumores en una especie animal, un sexo determinado y en la mayor parte de los casos en uno o varios órganos determinados dentro de una especie. Esta especificidad puede ser explicada por diferencias fisiológicas, metabólicas y de sensibilidad inter especies.

– **Existencia de un umbral en el desarrollo del tumor:**

En la mayoría de los casos el efecto carcinógeno se produce solamente cuando se administran altas dosis de los compuestos por lo que la carcinogénesis no aparecerá hasta que se alcance un determinado umbral. Según estos datos, se pueden construir curvas de dosis-respuesta para correlacionar qué dosis son perjudiciales. El análisis de estas curvas dosis-respuestas son de especial utilidad para determinar a qué niveles de un compuesto determinado no se produce efecto adverso y cuales constituyen factores de riesgo para el desarrollo del tumor en humanos.

– **Reversibilidad:**

Los carcinógenos epigenéticos actúan generalmente como promotores del tumor cuando son administrados continua y prolongadamente. Los efectos producidos pueden revertir parcialmente cuando se interrumpe la administración del compuesto.

– **Citotoxicidad:**

Los agentes epigenéticos son citotóxicos, produciendo un perjuicio crónico en las células que resulta en un aumento en la proliferación celular. Este incremento en la proliferación celular puede ser responsable del desarrollo neoplásico, ya que el ADN es cada vez más sensible a mutaciones a lo largo de sucesivas divisiones celulares. Por otro lado, la modificación producida en el ADN ya sea de forma endógena o exógena tiene posibilidades muy altas de convertirse en mutaciones heredables puesto que las posibilidades de reparación disminuyen.

En general, los agentes epigenéticos se pueden considerar como promotores en la expansión de células espontáneamente iniciadas. Algunos de estos agentes químicos son el benceno, cloroformo, tricloroetileno, furfural, metapirileno, lindano y bifenilos policlorinados. Un ejemplo clásico de carcinogénesis epigenética es la aparición de hepatomas o hepatocarcinomas inducidos en modelos

animales y en humanos tras la exposición prolongada a estrógenos (hepatocarcinogénesis).

4. CLASIFICACIÓN DE LOS CARCINÓGENOS

Desde hace ya muchos años, los estudios de toxicidad de cualquier sustancia química incluyen la evaluación del riesgo de carcinogenicidad. La necesidad de este tipo de pruebas descansa tanto en razones científicas como en razones legales y reglamentarias. La lista de sustancias químicas (derivados industriales, plaguicidas, herbicidas, insecticidas, aditivos alimentarios, drogas cosméticas, sustancias originadas en la naturaleza) que por exposición accidental, médica, ocupacional o industrial suponen un riesgo de carcinogénesis es muy numerosa.

La evidencia más relevante para asegurar que cualquier sustancia química supone un riesgo de carcinogenicidad para el hombre deriva de los estudios epidemiológicos realizados en la especie humana, pero la asunción de riesgos que supondría el uso indiscriminado de nuevas sustancias químicas sin unos previos estudios del potencial carcinogénico de esas sustancias no podría ser socialmente aceptable. A pesar de los importantes avances en el desarrollo de pruebas para detectar precozmente la actividad carcinogénica sin necesidad de tener que recurrir al concurso de seres vivos complejos, que, exigen estudios largos, pesados y muy costosos, una parte importante de los estudios debe realizarse todavía en animales porque, tal como señala la Organización Mundial de la Salud, la única prueba definitiva de actividad carcinogénica continúa siendo el desarrollo de un tumor histológicamente evidenciable en un animal. De todos modos, no se puede afirmar con precisión absoluta que una sustancia que ha sido comprobada como carcinogénica en animales lo vaya a ser también en los humanos; sin embargo, en la mayoría de los casos, los carcinógenos comprobados en los humanos también lo son al menos en una especie animal y, a menudo, en varias. En este sentido, se puede asegurar que existe una clara correlación positiva entre las observaciones realizadas en el hombre y los índices de carcinogenicidad en los animales, que, además, a menudo han precedido a las observaciones humanas. Por ello, la observación de carcinogenicidad de una determinada sustancia en una especie animal debería, al menos, ser interpretada como una señal de atención para estudiar la adopción de medidas preventivas.

La utilización de los animales en la evaluación de la carcinogenicidad de las sustancias químicas resulta obligatoria ya que la misma clasificación de las sustancias carcinogénicas, se basa, entre otros criterios, en la existencia o no de suficiente evidencia de carcinogenicidad en animales. A este respecto no citaremos aquí más que la que probablemente es la de mayor prestigio internacional actualmente, la de la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (International Agency for Research on Cancer, IARC) (Tabla 1), en la que (aunque domina el criterio de las pruebas en humana) la existencia de pruebas en los animales permite ubicar (con carácter habitual, ocasional o excepcional) a las sustancias en los distintos grupos de riesgo carcinogénico.

Tabla 1. Clasificación de las sustancias químicas cancerígenas (IARC)

Grupo	Descripción	Referencia a la carcinogenicidad en los animales
1	La sustancia es cancerígena para el hombre (o las condiciones de la exposición conllevan exposiciones cancerígenas para el hombre)	Aunque no existan pruebas suficientes de carcinogenicidad en humanos, excepcionalmente se puede incluir en esta categoría a una sustancia si las pruebas son suficientes en animales y los mecanismos implicados son significativos para el hombre
2A	La sustancia es posiblemente cancerígena para el hombre (o las condiciones de la exposición conllevan exposiciones posiblemente cancerígenas para el hombre)	Cuando existen pruebas limitadas de carcinogenicidad en humanos y pruebas suficientes en experimentación animal En algunos casos, se pueden incluir sustancias de las que existen pruebas inadecuadas de carcinogenicidad en humanos y pruebas suficientes en animales (siempre que haya evidencias claras de que en la patogenia están implicados mecanismos significativos para el hombre)
2B	La sustancia es posiblemente cancerígena para el hombre (o las condiciones de la exposición conllevan exposiciones posiblemente cancerígenas para el hombre)	Cuando existen pruebas limitadas de carcinogenicidad en humanos y pruebas insuficientes en experimentación animal En algunos casos, se pueden incluir sustancias de las que existen pruebas inadecuadas de carcinogenicidad en humanos y pruebas suficientes en animales. Ocasionalmente, si existen pruebas inadecuadas de carcinogenicidad en humanos, pruebas limitadas en animales y otros datos significativos que lo apoyen.
3	Los datos no permiten que la sustancia pueda ser clasificada respecto a su carcinogenicidad para el hombre	Cuando existen pruebas inadecuadas de carcinogenicidad en humanos y pruebas inadecuadas o limitadas en experimentación animal Excepcionalmente, si hay pruebas inadecuadas en humanos y suficientes en animales pero existen evidencias claras de que el mecanismo de carcinogenicidad en animales no funciona en humanos.

BIBLIOGRAFÍA

1. H. C. Pitot III and Y. P. Dragan. *Chemical Carcinogenesis*. In *Casaret and Doulls Toxicology V edition*. C.D. Klaasen (eds). Mc Graw-Hill. New York. Páginas, 201-267. 1996.
2. A. Columbano, Ledda-Columbano et. al. *Chemically Induced Cell Proliferation and Carcinogenesis*. In: *Chemically induced cell proliferation: implications for risk assessment*. B. E. Butterworth T. J. Slaga (eds.). Wiley-Liss Inc., New York. Páginas, 217-275. 1991.
3. S. C. Hasmall and R. A. Roberts. *Hepatic ploidy, nuclearity and distribution of DNA synthesis: a comparison of nongenotoxic carcinogens with noncarcinogenic mitogens*. *Toxicol Appl Pharmacol*. 144: 287-293. 1997.
4. García, P., Peña CC, Gutierrez C. *Carcinogénesis Química*. En *"Toxicología de Postgrado"*. M. Repetto. Ed. Área de Toxicología. Universidad de Sevilla. CD-ROM. Sevilla, 2003.