

II. Epidemiología genética y molecular del cáncer

Luis Benítez-Bribiesca^{1,2}, Guadalupe Quiñonez Silva¹

¹Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas, Centro Médico Nacional, IMSS.

²Subdivisión de Maestrías y Doctorados, Facultad de Medicina, UNAM.

(Recibido, marzo 11, 1994; aceptado, mayo 27, 1994)

Resumen

El enfoque epidemiológico en la investigación de cáncer se basa en la evidencia de que el cáncer no se distribuye al azar en las poblaciones humanas o animales afectadas. Con ello se busca determinar las razones de esta distribución investigando cómo interaccionan el agente etiológico, el huésped y los factores ambientales para determinar la distribución del cáncer en los casos o en la población. Debe hacerse notar que la mayor parte de nuestro conocimiento actual de los factores causales de muchos cánceres se han derivado inicialmente de investigaciones epidemiológicas clínicas más que de laboratorios de investigación básica. La epidemiología genética resulta de una hibridación feliz entre la epidemiología clásica y las técnicas genéticas especialmente las de genética molecular. El descubrimiento y la manipulación en el laboratorio de genes promotores y supresores (oncogenes y antioncogenes) ha incorporado una gran cantidad de conocimiento para entender el mecanismo molecular del cáncer. La epidemiología del cáncer se ha beneficiado enormemente de estos descubrimientos. Ahora es posible usar sondas genético-moleculares para investigar el daño genético, el riesgo hereditario, el impacto teratogénico de carcinógenos y la predisposición genética al cáncer, tanto en individuos como en familias. Es posible que en el futuro cercano la investigación en epidemiología genética del cáncer pueda expandirse y ayude a la prevención, detección y tratamiento temprano de los tumores malignos.

Palabras clave: Cáncer - Epidemiología - Genética molecular - Oncogenes - Antioncogenes

Summary

The epidemiologic approach in cancer research is based on the evidence that cancer is not randomly distributed in human and animal populations. It seeks to determine the reasons for this nonrandom occurrence by investigating how a suspected agent, host, and environmental factors are related to the distribution of cancer cases in the population. It should be emphasized that much of our current knowledge of specific causal factors of various human cancers has initially been derived from clinical epidemiologic investigations rather than from basic laboratory research. Genetic epidemiology results from a happy hybridization of classic epidemiology with genetic techniques, especially molecular genetics. The discovery and laboratory manipulation of promoting and suppressor genes (oncogenes and antioncogenes) has incorporated substantial knowledge in the molecular mechanisms of carcinogenesis. Cancer epidemiology has profited enormously from these discoveries. It is now possible to use genetic molecular probes to investigate genetic damage, hereditary risk, teratogenic impact of carcinogens and genetic predisposition to cancer both in individuals and families. It is foreseeable that in the near future genetic epidemiology research in cancer will be expanded, helping in prevention, detection and early treatment of malignant tumors.

Key words: Cancer - Epidemiology - Molecular genetics - Oncogenes - Antioncogenes

La epidemiología genética es una nueva disciplina que resulta de la feliz hibridación de dos disciplinas aparentemente muy distantes: la epidemiología, que estudia la prevalencia, curso y factores de riesgo de las enfermedades en grupos poblacionales, y la genética, que se dedica a estudiar los factores hereditarios, desde el nivel familiar hasta el molecular. El desarrollo de técnicas epidemiológicas con modelos matemáticos precisos y el insospechado avance de métodos de estudio de la genética molecular han hecho converger

los intereses de estudio de las causas de la enfermedad emanadas de enfoques diversos en un sendero de cauce común. El estudio del cáncer es quizás el ejemplo más evidente de esta convergencia y los resultados ya son aparentes y prometen un gran impacto en el entendimiento de esta enfermedad.

Decía Richard Doll¹ "analizando la epidemiología del cáncer en el hombre, parece claro que la mayoría de las diversas formas de cáncer son causadas, en su

mayor parte o enteramente, por factores que se encuentran en nuestro ambiente, que varían de un lugar a otro y de una generación a la siguiente. Aún sin conocer cuáles son estos factores, podemos deducir, en principio por lo menos, que el cáncer puede ser una enfermedad prevenible".

La epidemiología del cáncer tiene una historia que se remonta casi 200 años, desde las observaciones de Ramazzini, de que los cánceres de mama tenían una mayor frecuencia en las monjas que en otras mujeres, y de Pott, de que el cáncer escrotal en hombres jóvenes se presentaba con mayor frecuencia en los limpiadores de chimeneas en Londres. Ambas observaciones han sido confirmadas muchas veces, pero mientras la causa de la primera todavía es desconocida, la segunda permitió descubrir que los productos de combustión del carbón podrían causar cáncer en cualquier parte de la piel con las cuales tuviera contacto, pudiéndose así desarrollar la tan fructífera investigación de la carcinogénesis química². Así por ejemplo, se encontró que los limpiadores de chimeneas tenían cáncer del escroto a consecuencia del efecto directo de la acción de los productos cíclicos aromáticos del hollín; se encontró que aquellos sujetos expuestos a radiación ionizante, como los rayos X, desarrollaban cáncer de la piel; también se encontró que los marinos de piel blanca expuestos a la luz del sol tenían una alta frecuencia de cáncer de la piel y que los trabajadores de la industria de las anilinas podían desarrollar cáncer de la vejiga. Más tarde se determinó que el arsénico podía ser causa de cáncer de la piel en algunos trabajadores de esta industria, que los fumadores de pipa desarrollaban cáncer de labio o de la lengua con mayor frecuencia y que los mascadores de hojas de Betel en algunos grupos étnicos tenían cáncer de la cavidad oral. Con estas investigaciones se supo, desde principios de siglo, que el cáncer no es causado por un solo agente, sino que puede ser producido por una multitud de ellos³. Coincidiendo con estos estudios se dio inicio a la era de la investigación cuantitativa y de laboratorio del cáncer. Por entonces Yamagiwa e Ishikawa tuvieron éxito al producir cáncer en la oreja de conejos con la aplicación de derivados de alquitrán y Kennaway demostró que se podían producir numerosos cánceres en diferentes especies animales con el uso de compuestos cíclicos aromáticos².

Debido a esos descubrimientos, las investigaciones epidemiológicas pasaron a segundo término, ya que el laboratorio parecía ofrecer las mejores posibilidades para estudiar la génesis del cáncer; sin embargo, en los últimos 30 años la actitud hacia la epidemiología ha

cambiado radicalmente y ahora se cuenta con numerosos estudios que utilizan dicha metodología para obtener información acerca de la causa de muchos cánceres. Los resultados han sido fructíferos y ahora se acepta que las observaciones obtenidas en esta forma pueden sugerir hipótesis para ponerlas a prueba en el laboratorio, identificar las causas de ciertos cánceres y, consecuentemente, proponer acciones preventivas. Quizás el mejor ejemplo lo tenemos en lo que se ha dado en llamar el cáncer laboral. Por razones de concentración y de distribución, el estudio de la elevada frecuencia de ciertos cánceres en determinadas industrias es relativamente sencillo, así se sabe que algunos cánceres son prevalentes en determinadas industrias y de ello se deduce que los agentes causales de estas neoplasias malignas pueden ser precisamente productos industriales. Por ejemplo, es bien sabido que los trabajadores de la industria del asbesto tienen mayor frecuencia de cáncer de la pleura y del pulmón. Esto ha sido confirmado por estudios de patología experimental, en donde se demuestra que las fibras del asbesto son la causa del desarrollo de los cánceres del pulmón. Se sabe claramente que los individuos que trabajan en las industrias de las anilinas pueden desarrollar cáncer de varios órganos, pero en particular de la vejiga urinaria. Esto se debe a que los compuestos de estas sustancias se eliminan por el riñón y se acumulan por largo tiempo en el espacio vesical ejerciendo su acción sobre el epitelio transicional de la vejiga causando, al cabo de largo tiempo de exposición, una transformación maligna. Otro ejemplo interesante se da en la industria de los plásticos, en donde se ha podido determinar con toda claridad que aquellos individuos expuestos al cloruro de vinilo en altas concentraciones desarrollan hemangiosarcomas del hígado. Las medidas preventivas que se deducen de estas investigaciones epidemiológicas y de laboratorio son muy parecidas y se ponen en práctica por medio de legislaciones sanitarias y laborales, reduciendo la aparición de estas neoplasias malignas^{4,5}.

Pero como todo mundo parece saber, la mayoría de los cánceres se presentan en sujetos de edad avanzada⁶. El aumento exponencial de la frecuencia del cáncer con el incremento de la edad puede interpretarse como el resultado de etapas múltiples y sucesivas del proceso carcinogénico, aunque el número y la naturaleza biológica de éstas no pueden inferirse únicamente por el patrón de incidencia^{7,8}. Se ha estimado que entre el 60 y 90% de los cánceres que afectan al hombre son atribuibles a diversos contaminantes: sustancias químicas, agentes físicos

como las radiaciones, y virus oncogénicos, todos ellos existentes en el aire, el agua, los alimentos, el sitio y tipo de trabajo, así como consecutivos a los hábitos y al estilo de vida personal^{9,10}.

La aparición de cáncer en un individuo es el resultado de múltiples procesos que llevan a una proliferación celular ilimitada, que no responde a los mecanismos fisiológicos de control del crecimiento, diferenciación y desarrollo normales, destruyendo el tejido normal que lo rodea, diseminándose a tejidos y órganos distantes y, finalmente, ocasionando la muerte al huésped¹¹.

Los experimentos clásicos han mostrado que las diferentes etapas del proceso carcinogénico pueden ocurrir como resultado de la acción de diferentes compuestos químicos y que las exposiciones a algunos compuestos pueden actuar específicamente en las células en las que previamente se han producido uno o varios cambios¹². Las investigaciones recientes sugieren que en el establecimiento y mantenimiento de la transformación maligna ocurre una cascada de alteraciones moleculares indicando que la mayoría, si no es que todas las células cancerosas, contienen daño genético, en donde parece radicar la causa central de la tumorigénesis^{13,14}. La búsqueda de los genes (protooncogenes y genes supresores) afectados por estos daños ha ayudado a conocer los intrincados procesos que controlan la proliferación y diferenciación normal de las células^{15,16}. Por ejemplo, en el cáncer colorectal se han identificado por lo menos seis alteraciones que conducen al desarrollo de esta neoplasia¹⁷.

Sin embargo, en la complejidad del proceso carcinogénico participan factores no solo exógenos como los carcinógenos ambientales, sino que además contribuyen factores endógenos que por diversos mecanismos generan mutaciones espontáneas propiciando inestabilidad genómica¹². Si tales mutaciones ocurren en las células germinales pueden conferir, de una manera hereditaria, elevado riesgo para el desarrollo del cáncer^{18,19}. La hipótesis de que la inestabilidad genómica puede tener una base hereditaria y estar asociada con un riesgo mayor ha podido deducirse de algunos síndromes de cáncer familiar en donde se segrega conjuntamente una alteración génica, como por ejemplo la mutación hereditaria del gen supresor p53^{20,21} y el síndrome de Li-Fraumeni (SBLA)²², en el cual un individuo que tiene la mencionada alteración desarrolla diferentes sarcomas, como el osteosarcoma o el cáncer de mama.

En este contexto un individuo con riesgo elevado para desarrollar cáncer es aquel que está expuesto a carcinógenos y es altamente susceptible debido a predisposiciones genéticas y a condiciones epigenéticas^{23,24}.

La forma tradicional de identificar y evaluar el riesgo de los carcinógenos en seres humanos han sido los bioensayos en animales^{25,26} y los estudios *in vitro*^{27,28}, con los cuales se puede determinar el potencial carcinogénico de una sustancia o agente químico; estas pruebas tienen el inconveniente de que no se puede evaluar la gran variabilidad humana de sensibilidad a esos carcinógenos. Otros métodos para valorar el impacto carcinógeno han sido los estudios epidemiológicos, identificando y cuantificando la asociación entre la exposición a diversos carcinógenos (factores de riesgo) y la ocurrencia de neoplasias malignas en poblaciones representativas. Estas estimaciones son de utilidad para evaluar el riesgo de grupos de individuos pero no son aplicables para conocer el riesgo a nivel individual^{29,30}.

Actualmente se dispone de técnicas moleculares y bioquímicas que permiten identificar la interacción de carcinógenos ambientales con componentes de la célula, facilitando la comprensión de los mecanismos de carcinogénesis^{31,32}. Este enfoque, que emplea métodos de laboratorio de gran sensibilidad y especificidad, ha abierto un nuevo campo en la investigación del cáncer, como señalaron Perera y Weinstein, acuñando el término de epidemiología molecular del cáncer³². Esta orientación tiene como propósito la detección y prevención oportuna de individuos con alto riesgo de desarrollar enfermedades neoplásicas mediante el estudio de la exposición a los carcinógenos, su metabolismo, el daño y la reparación del ADN. Estos factores determinan la dosis efectiva biológica de un carcinógeno, como se verá más adelante.

Carcinogénesis. El aspecto conceptual de la carcinogénesis deriva de estudios realizados en modelos animales. En estos se han podido diferenciar claramente al menos tres etapas: iniciación, promoción y progresión, las cuales pueden promoverse o inhibirse por diferentes agentes, lo que indica que en cada una de ellas pueden estar involucrados mecanismos cualitativamente diferentes^{12,33,34} (Fig. 1).

La primera etapa de la carcinogénesis es la iniciación y es causada por la exposición de las células normales a los carcinógenos químicos, físicos o agentes biológicos que producen daño genético^{12,34}.

Los carcinógenos químicos tienen diferente estructura pero comparten la característica de poseer núcleos electrofílicos, ya sea en su molécula original o en sus metabolitos intermedios, generados por los sistemas de biotransformación intracelulares. Estos radicales reaccionan directamente con el ADN produciendo alteraciones moleculares que pueden conducir a mutaciones^{12,34,35} (Cuadro 1).

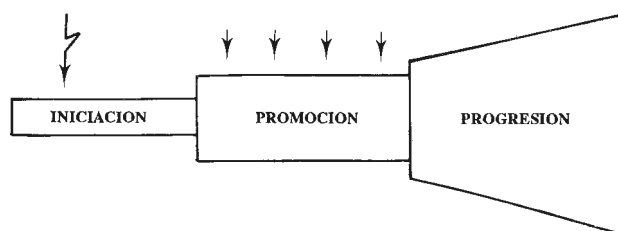


Fig. 1 Esquema del proceso carcinogénico basado en estudios en piel de ratón³⁴

En la iniciación, los carcinógenos interactúan directamente con el ADN por medio de uniones covalentes entre el grupo reactivo del carcinógeno con el del ADN o el de las proteínas para formar aductos³⁴, los cuales provocan cambios conformationales y/o disturbios funcionales del ADN, ya sea por sustituciones de bases de los nucleótidos, deleciones, lectura errónea por DNA polimerasas, o por inestabilidad de enlaces químicos. Ejemplos de los efectos directos de los carcinógenos a nivel molecular son el benzo(a)pireno-7,8-diol 9,10 epóxido (BPDE), representativo de un grupo de carcinógenos de hidrocarburos, policíclicos aromáticos presentes en el humo del tabaco y en los escapes de motores diesel¹². Otros ejemplos son las aflatoxinas que contaminan productos de la agricultura³⁶, virus de la hepatitis B³⁷, y el gas radón, entre otros³⁸. La célula "iniciada" disminuye su respuesta a las señales intra e intercelulares que mantienen la arquitectura tisular normal y a las señales que regulan el crecimiento homeostático, maduración, diferenciación y/o muerte celular programada^{13,39,40}. El análisis molecular y atómico de las interacciones físicas entre el carcinógeno químico y el ADN da una explicación mecánica de la mutagenicidad de estos compuestos,

Cuadro 1. Carcinógenos. Mecanismos de acción y efectos

Acción	"Blanco celular"	Efecto	
Directa	Genético DNA (Genotóxicos)	DNA aducto	Mutaciones
	No genotóxicos: - Epigenético	↓ Metilación del ADN Alquilación del ADN ↑ Proliferación Celular ↓ Diferenciación Celular	
Indirecta (Activación Metabólica)		Clastógenos Aneuploidógenos SCEs	Anomalías Cromosómicas No disyunción
	Cromosómicos		
	- Proteínas - Linfocitos	Hb-aducto Micronúcleos	

a la vez que permite mejorar la evaluación de la exposición a los carcinógenos en los estudios de epidemiología molecular.

La promoción, conversión y progresión del tumor comprende cambios en el aspecto fenotípico de la célula. Los agentes promotores de tumores son compuestos que tienen actividad carcinogénica muy débil cuando se aplican una sola vez, pero cuando se aplican repetidamente producen proliferación celular y crecimiento tumoral.^{12,13,34}

En contraste a los agentes iniciadores, los promotores como los ésteres del forbol no se unen al ADN; se unen a receptores de membrana produciendo sus efectos iniciales a nivel epigenético^{12,41}. La promoción resulta en proliferación y/o sobrevida de las células iniciadas, incrementa la probabilidad de daño genético adicional por mutaciones endógenas, o por exposiciones adicionales que dañan al ADN, lo que puede activar protooncogenes y genes supresores^{12,42}. Así, las células malignas continúan exhibiendo cambios fenotípicos durante la progresión del tumor e inestabilidad genómica, manifestada por anomalías cromosómicas numéricas y estructurales, amplificación génica y expresión génica alterada^{12,43,44}.

El papel de los protooncogenes y su activación ha adquirido relevancia en el modelo de múltiples etapas de la carcinogénesis. Los protooncogenes son genes celulares normales que cuando se activan como oncogenes alteran las vías de crecimiento y diferenciación, incrementando la probabilidad de transformación maligna^{12,14,16}. Los carcinógenos pueden causar cambios genéticos que llevan a la activación de los protooncogenes, incluyendo mutaciones por sustitución de bases, translocaciones cromosómicas y amplificación génica⁴⁵. Por ejemplo, los protooncogenes c-ras son activados por mutaciones en los codones 12, 13 y 61, causadas por carcinógenos químicos y físicos tanto en modelos *in vitro* como en modelos *in vivo*^{46,47}. La mutación del oncogene c-ras es un evento temprano en la carcinogénesis de piel y mamaria en modelo de roedor.

Los genes supresores son genes celulares normales que desempeñan un papel central en la carcinogénesis. Estas secuencias, también llamadas antioncogenes por su efecto contrario a los oncogenes, limitan el crecimiento y estimulan la diferenciación terminal; si se inactivan por mutaciones se pierde esta función y aumenta la probabilidad de transformación neoplásica^{12,14,16}. La pérdida de la función de los productos de ambos alelos es la base de la hipótesis de

"2-Hits" y de la naturaleza recesiva de este proceso genético que se ejemplifica por la predisposición hereditaria para ciertas neoplasias familiares, como el retinoblastoma o el síndrome de Li-Fraumeni como se verá más adelante^{12,18,48}.

Dada la capacidad de los carcinógenos químicos para inducir no sólo mutaciones puntuales sino delecciones génicas y varios tipos de anomalías cromosómicas, los genes supresores también representan blancos críticos en la acción de los carcinógenos químicos^{12,45}.

Inestabilidad genómica. Independientemente de la exposición a los carcinógenos, las células constantemente sufren mutaciones espontáneas^{12,49,50}. Dos factores son críticos en la formación de las mutaciones: lesiones en el ADN y la división celular la cual convierte las lesiones del ADN en mutaciones. Agentes que aumentan las lesiones al ADN, o la división celular, aumentan las mutaciones y como consecuencia la incidencia de cáncer^{50,51,52,53}. Las fuentes potenciales en la generación de mutaciones son la exposición ambiental a agentes físicos y químicos, así como los mecanismos endógenos como: a) la inestabilidad química del ADN, por depuración; se calcula que en una célula ocurren 10^4 depuraciones al día; b) radicales libres de oxígeno, diariamente ocurren en cada célula 10^4 lesiones al ADN inducidas por especies reactivas de oxígeno, aniones superóxido O_2^- y radicales hidroxilos OH^- ; y c) errores en la replicación del ADN, alteraciones de deoxinucleósidos de trifosfato y mutaciones en la α -ADN polimerasa. Son mecanismos, todos ellos, que conducen a errores en la síntesis del ADN¹².

El proceso de replicación del ADN puede aumentar la tasa de mutaciones, basta considerar que el organismo contiene 10^{14} células y que estas células sufren una serie de divisiones de 10^{16} durante la vida de una persona. Por lo tanto las mutaciones espontáneas pueden contribuir significativamente a la prevalencia de ciertos cánceres que no tengan factores de riesgo aparentes^{12,52,53,54}.

Metabolismo de los carcinógenos. Aun cuando algunos carcinógenos químicos dañan directamente al ADN, como el bis-(cloro metil)-eter, otros requieren activación metabólica a través de sistemas enzimáticos endógenos^{12,26,34,35}.

Se han caracterizado varias vías metabólicas en el hígado y otros tejidos. Entre las investigadas con mayor amplitud están las enzimas del citocromo

P450^{12,55}. El papel primario de estas enzimas es la detoxificación; durante este proceso se forman intermediarios electrófilos altamente reactivos que se unen covalentemente con los nucleótidos y forman aductos-ADN. Entre los procesos mejor estudiados se encuentran las reacciones de epoxidación en el metabolismo de los hidrocarburos policíclicos aromáticos y el de la aflatoxina B1^{12,36}.

La capacidad para metabolizar un compuesto está determinada genéticamente por medio de enzimas específicas. Estas confieren una variabilidad que se traduce en diferencias cuantitativas en el metabolismo de los carcinógenos, así como en la formación de aductos; estas diferencias cuantitativas pueden influenciar el riesgo individual al cáncer como veremos adelante.

Reparación del ADN. Las células también tienen la capacidad de reparar el daño del ADN. Las enzimas que reparan el daño causado por la carcinogénesis generalmente lo hacen a través de reacciones que remueven los aductos de ADN¹². Los nucleótidos dañados son eliminados por endonucleasas y, finalmente, el ADN es reparado por enzimas ligasas. Los ritmos de reparación difieren entre los individuos y la deficiencia hereditaria de los mecanismos de reparación puede aumentar el riesgo de cáncer. Por ejemplo, las personas con *xeroderma pigmentoso* tienen mayor riesgo de cáncer cutáneo por exposición a luz solar debido a la incapacidad de reparar la formación de dímeros de pirimidina inducidos por luz ultravioleta⁵⁶. Variaciones interindividuales también se han observado en la enzima 0⁶-alquilguanina ADN alquitransferasa⁵⁵. Esta enzima repara el daño producido por los agentes alquilantes, tales como las nitrosaminas. También se ha encontrado una actividad disminuida en fibroblastos de pacientes con cáncer del pulmón^{55,57}.

Predisposición hereditaria. La herencia juega un papel importante en la susceptibilidad al cáncer^{12,23,55}. Se puede manifestar a través de diferencias individuales en el metabolismo y reparación del ADN, inestabilidad genómica o expresión alterada de los protooncogenes o de los genes supresores.

La enzima CYP2D6 del citocromo P450 es uno de los mejores ejemplos en lo que se refiere a diferencias hereditarias interindividuales en el metabolismo de varios medicamentos, entre los que se encuentran los β -bloqueadores y la debrisoquina⁵⁸. En pacientes con cáncer del pulmón se encontró que existe un riesgo cuatro veces mayor para esta neoplasia, asociado con

el fenotipo metabolizador extenso; el uso de este marcador, conjuntamente con el análisis del árbol genealógico, permitió determinar un patrón de herencia autosómico dominante en el cáncer de pulmón⁵⁹. El metabolismo de la isoniazida (medicamento que se usa en el tratamiento de la tuberculosis) condujo a la identificación del fenotipo acetilador por la enzima acetiltransferasa. Esta enzima, además de metabolizar la cafeína, metaboliza ciertas aminas aromáticas carcinógenas. El fenotipo acetilador lento se ha asociado con cáncer de la vejiga; en contraste, el rápido con cáncer del colon. En fumadores se ha encontrado una correlación de aductos-aminas-aromáticas y fenotipo acetilador⁶⁰. La actividad de la glutatión-transferasa se hereda de manera autosómica dominante y es la responsable de la detoxificación de metabolitos aromáticos. La actividad elevada se ha relacionado con cáncer del pulmón⁵⁵ y la ausencia de la actividad de esta transferasa con cáncer gástrico y cáncer del colon. La inestabilidad genómica podría, potencialmente, condicionar un fenotipo mutador que aumente la probabilidad de transformación neoplásica y la generación de más subclonas malignas durante la progresión del tumor⁵². Al respecto, las células del cáncer del colon exhiben un alto grado de inestabilidad genética marcada por numerosas mutaciones a través del genoma¹⁷. Recientemente, el grupo de Peltomaki y cols. y el de Thibodeau y cols. han encontrado un nuevo gen anormal, provisionalmente denominado hMSH2, ubicado en el cromosoma 2 e involucrado en el cáncer familiar del colon. Ellos proponen que la inestabilidad génica en ese cáncer puede ser consecutiva precisamente a la mutación en este nuevo gen lo que impide, en estas familias, que el ADN se replique adecuadamente propiciando la inestabilidad genética y en esta forma la susceptibilidad hereditaria al cáncer del colon^{61,62}.

En los síndromes de cáncer familiar se informan riesgos sumamente elevados debido a la transmisión hereditaria de mutaciones en los genes supresores^{63,64}. Por ejemplo, las familias con síndrome de Li-Fraumeni tienen riesgo para desarrollar tumores en diferentes sitios anatómicos, particularmente sarcomas, osteosarcomas y cáncer de la mama debido a que heredan la mutación del gen P53²⁰.

Otro tumor hereditario es el retinoblastoma que esta asociado a la pérdida del gen supresor Rb^{18,63}. Estos síndromes de cáncer familiar tienen un patrón de herencia autosómico dominante y, por esta razón, los individuos que son portadores de este tipo de mutaciones tienen un riesgo del 50% de desarrollar

estas neoplasias, a diferencia de los casos esporádicos que pueden tener riesgos menores al 5%⁶⁴.

Evaluación de la exposición a los carcinógenos. La evaluación de los riesgos para la salud, al igual que la comprensión actual sobre los mecanismos de carcinogénesis, provienen de diversos modelos y métodos experimentales, entre los que se encuentran los bioensayos en animales, estudios *in vitro*, la epidemiología clásica y la epidemiología molecular^{10,12,24,31,32,34,65-70}. La utilidad de éstas puede contrastarse con sus limitaciones como se observa en el Cuadro 2.

Cuadro 2. Evaluación de la exposición a carcinógenos

Método	Ventajas	Desventajas
Pruebas <i>in vitro</i>	Económicas, rápidas, pueden utilizarse células humanas	Difícil extrapolar resultados al ser humano
Bioensayos en animales	Identifican carcinógenos	La extrapolación cuantitativa es incierta
Epidemiología clásica	Mediciones en seres humanos	No exposición individual; variables de confusión
Epidemiología molecular	Dosis interna, dosis efectiva biológica, exposición individual	Etapas tempranas de desarrollo y validación

Los estudios de carcinogenicidad en animales aunque importantes para identificar carcinógenos potenciales para seres humanos, presentan la imposibilidad de extrapolar los resultados y no se puede predecir la magnitud del riesgo a seres humanos.

Los estudios *in vitro*, la valoración a corto plazo para pruebas de mutagénesis, proporcionan detección rápida y económica de carcinógenos potenciales. Entre las más usadas y sensibles está la prueba de AMES, con la cual se identifican mutaciones inducidas

en bacterias (*Salmonella typhimurium*) por la exposición a algún agente químico. También se ha utilizado como biomonitoreo en seres humanos la mutagenicidad de la orina. Aunque estas valoraciones son útiles para identificar carcinógenos en el sistema celular respectivo, sus resultados son difíciles de extrapolar a seres humanos^{68,69}.

Las investigaciones en seres humanos proporcionan los datos más relevantes acerca del riesgo para ellos. Con estos estudios se han identificado numerosas asociaciones (factores de riesgo-cáncer). A nivel laboral, ambiental, etcétera. La validez de las estimaciones obtenidas se basan en datos provenientes de monitoreo industrial, expedientes clínicos, etcétera, lo que hace difícil cuantificar la exposición y su diferenciación de otros factores, desvirtuando frecuentemente la verdadera relación entre un contaminante ambiental y el cáncer. Otra desventaja es que si el riesgo en el grupo no expuesto es bajo, se requiere comparar muestras muy grandes, para encontrar diferencias significativas que sean extrapolables a grupos semejantes y no se puede valorar el riesgo a nivel individual^{68,69,70}.

Actualmente existe la posibilidad de cuantificar los cambios moleculares debidos a la exposición de los carcinógenos, de identificar las vías metabólicas e interacciones de metabolitos con la maquinaria celular, por medio de biomarcadores de puntos finales biológicos o bioquímicos como los aductos del ADN, las mutaciones génicas o las aberraciones cromosómicas. Con ello es posible relacionar los procesos intermedios entre los extremos de la exposición y la aparición de la enfermedad, así estamos ante un nuevo campo para evaluar e identificar individuos en riesgo de desarrollar enfermedades neoplásicas^{31,32,55,65-67}.

En este contexto, la exposición se refiere a la concentración de una sustancia química en el ambiente inmediato a un individuo. Dosis interna se refiere a la cantidad del carcinógeno o sus metabolitos en los tejidos, líquidos y excreciones corporales. Dosis efectiva biológica, a la cantidad del carcinógeno o sus metabolitos que interactúan con macromoléculas celulares (DNA, RNA, proteínas) para formar aductos. Así, es posible estudiar las etapas más tempranas de la carcinogénesis^{32,55,65,67}.

Todos los marcadores reflejan daño genético a nivel del ADN o los cromosomas, estos incluye aductos de carcinógenos-ADN, carcinógenos-proteína, mutaciones en células somáticas (HPGRT), micronúcleos,

aberraciones cromosómicas, SCEs, y por lo mismo se toman como indicadores potenciales de carcinogenicidad^{65,71,72}. (Cuadros 3 y 4).

Cuadro 3. Marcadores para evaluar la dosis efectiva biológica de carcinógenos

Tipos de marcador	Ejemplos
Formación de aductos con proteínas	Alquilación de hemoglobina
Con ácidos nucleicos	Por radiactividad, fluorescencia, HPLC, técnicas inmunológicas
Excreción urinaria de aductos escindidos	Aductos-nucleósidos y otros residuos
Daño y reparación al ADN	Rompimiento de cadenas Incorporación de timidina

Un aspecto importante en el significado biológico de la exposición es el que se refiere a la relación temporal del marcador; es decir, si su presencia refleja exposición reciente o acumulativa de exposiciones pasadas.

Cuadro 4. Marcadores para evaluar la respuesta biológica o bioquímica a los carcinógenos

Tipos de marcador	Ejemplos
Anomalías cromosómicas	En linfocitos y tejidos blanco Intercambio de cromátides hermanas (SCEs) Rompimientos cromosómicos
Mutaciones de punto	En linfocitos y sangre periférica HGPRT y timidina kinasa
De expresión génica alterada	Deleción gen supresor Rb Deleción gen supresor P53

Por ejemplo, monitorear aductos escindidos en la orina proporciona información sobre una exposición reciente.

El hallazgo de aductos, intercambio de cromátides, micronúcleos, etcétera, en grupos de individuos expuestos, indica que han recibido una dosis significativa de sustancias químicas y, por lo tanto, estos marcadores adquieren relevancia como dosímetros de exposición. Se requiere de estudios experimentales y epidemiológicos prospectivos para establecer la correlación entre esos marcadores y el proceso de transformación maligna. Sería deseable contar con valores cuantificables de marcadores que indiquen riesgo; hasta entonces será posible reunir la información necesaria para poder evaluar el riesgo individual.

Predisposición genética. Hasta ahora no se cuenta con métodos validados para practicar tamizaje para rasgos hereditarios que predispongan a cáncer^{12,65}. El conocimiento de las alteraciones hereditarias en los genes supresores, Rb, p53, 2P (hMSH2), 5q, 18q tienen su aplicación en la detección de individuos de alto riesgo pertenecientes a familias particulares, portadoras de síndromes familiares de cánceres específicos y no son por el momento aplicables a la población general⁷³.

Para identificar predisposición genética se requiere estudiar familias en donde se concentren estas enfermedades y en ellas realizar estudios bioquímicos o moleculares para tratar de asociar esos marcadores que se hereden conjuntamente en un enfermo que tenga cáncer y en estas condiciones poder establecer un riesgo definido en familias particulares⁷³.

Perspectivas. Los estudios epidemiológicos y de biomonitoreo sistemáticamente identifican grupos o poblaciones que pueden tener mayor riesgo para desarrollar cáncer; sin embargo, es un hecho que no todos los individuos expuestos a un mismo carcinógeno o que pertenecen a un grupo con alto riesgo desarrollan una enfermedad de este tipo. Es por ello necesario conocer además el riesgo individual para lo cual todavía no se dispone de técnicas precisas. Un camino prometedor es la determinación, en familias o grupos susceptibles, de alteraciones de oncogenes y genes supresores, como ya ocurre con el p-53 en cáncer de la mama y el hMSH2 en cáncer de colon.

El estudio de familias con mutaciones y deleciones hereditarias en los genes supresores como el Rb y la p53, ligadas al retinoblastoma familiar la primera y al

síndrome de Li-Fraumeni la segunda, ejemplifican otra de las estrategias en uso para ese propósito⁷³.

Es posible que en los años venideros se pueda contar con técnicas finas para conocer con precisión las

alteraciones genéticas y metabólicas determinantes de susceptibilidad de malignización y con ello diagnosticar en individuos o poblaciones el riesgo de desarrollar cáncer. Esto tendría un gran impacto en las estrategias preventivas de la enfermedad maligna.

Referencias

- Doll R. Prevention of Cancer. Pointers from Epidemiology The Muffield Provincial Hospitals Trust, Londres, 1967.
- Newell GR, Boutwell WB, Morris DL, Tilley BC y Branyon ES. Epidemiology of Cancer. Cancer principles and practice of oncology. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, Eds. JB Lippincott Co Philadelphia, Toronto, 1982;3-32.
- Doll R. The epidemiology of cancer. Cancer 1980;45: 2475-85.
- Florey L. General Pathology, 4a. ed. WB Saunders Co, Philadelphia, Londres, 1970.
- Saffiotti U y Wagnor JK. Occupational carcinogenesis. The New York Academy of Sciences, New York, 1976.
- Benítez L, Quiñonez G. El cáncer ¿Un problema de salud en México? Rev Med IMSS 1991; 29:195-214.
- Armitage P. Multistage models of carcinogenesis Environ Health Perspect 1985;63:195-201.
- Peto R, Roe F, Lee P, Levy L, Clack J. Cancer and aging in mice and men. Br J Cancer 1975;32:411-26.
- Armstrong B, Doll R. Environmental Factors and cancer incidence and mortality in different countries with special reference to dietary practice. Int J Cancer 1975;15:617-31.
- Davis DK, Magee BH. Cancer and industrial production. Science 1978;206:1356-8.
- Benítez L. Biología de la célula neoplásica. Su importancia para la oncología clínica. Rev Med IMSS 1987;25:457-67.
- Harris CC. Chemical and physical carcinogenesis: Advances and perspectives for the 1990s. Cancer Res (Suppl) 1991;51:5023-44.
- Yuspa SH, Poirier MC. Chemical carcinogenesis: From animal models to molecular models in one decade. Adv Cancer Res 1988;50:25-70.
- Weinberg RA. Oncogenes, antioncogenes, and the molecular bases of multistep carcinogenesis. Cancer Res 1989;49:3713-21.
- Sohen SM, Ellwein LB. Cell proliferation in carcinogenesis. Science 1990;1007-11.
- Bishop JM. Molecular themes in oncogenesis. Cell 1991;64:235-48.
- Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model of colorectal tumorigenesis. Cell 1990;61:759-67.
- Friend SH, Bernards R, Rogels S y cols. A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. Nature 1986;323:643-6.
- Hansen MF, Cavanee WK. Genetics of cancer predisposition. Cancer Res 1987;47:5518-27.
- Malkin D, Li FP, Strong LC y cols. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas and other neoplasms. Science 1990;250:1233-8.
- Srivastava S, Zou ZQ, Pirolo K. y cols. Germ line transmission of a mutated p53 in a cancer-prone family with Li Fraumeni syndrome. Nature 1990;348:747-9.
- Li FP, Fraumeni JF. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms: A familial syndrome?. Ann Intern Med 1969;71:747-52.
- Harris CC, Mulvihill JJ, Snorri S, Thorgerirsson SS, Mina JD. Individual differences in cancer susceptibility. Ann Intern Med 1980;92:809-25.
- Hubert-Habart M. Definition moleculaire du risque cancerogène. Bull Cancer 1993;80:561-6.
- Tennant RW, Margolin BH, Shelby MD y cols. Prediction of chemical carcinogenicity in rodents from in vitro genetic toxicity. Science 1987;236:933-41.
- Miller EC. Some current perspectives on chemical carcinogenesis in humans and experimental animals: Presidential address. Cancer Res 1978;38:1479-96.
- Ames BN. Identifying environmental chemicals causing mutations and cancer. Science 1979;204:587-93.
- Hollstein M, McCann J, Angelosanta FA, Nichols WW. Short-term tests for carcinogens and mutagens. Mutat Res 1979;65:133-226.
- Higginson J, Muir CS. Environmental carcinogenesis: misconceptions and limitations to cancer control. J. Natl Cancer Inst 1979;63:1291-8.
- Epstein SS, Schwartz JB. Fallacies of lifestyle cancer theories. Nature 1981;289:127-30.
- Weinstein IB. The scientific basis for carcinogen detection and primary cancer prevention. Cancer 1981;47:1133-41.
- Perera FP, Weinstein IB. Molecular epidemiology and carcinogen-DNA adduct detection: new approaches to studies of human cancer causation. J Chron Dis 1981;35:581-600.



33. Preston Martin S, Pike MC, Ross RK, Jones PA, Henderson BE. Increased cell division as a cause of human cancer. *Cancer Res* 1990;50:7415-21.
34. Weinstein IB. The origin of human cancer: molecular mechanisms of carcinogenesis and their implications for cancer prevention and treatment. Twenty seventh GHA Clowes memorial award lecture. *Cancer Res*. 1988;48:4135-43.
35. Miller JA. Carcinogenesis by chemicals: An overview GH Clowes Memorial Lecture. *Cancer Res*. 1970;30:559-76.
36. Ross RK, Yuan JM, Yu MC y cols. Urinary aflatoxin biomarkers and risk of hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1992;339:943-6.
37. Hsu IC, Metcalf RA, Sun T y cols. Mutational hotspot in human hepatocellular carcinoma from Quidong China. *Nature* 1991;350:427-8.
38. Nero AV, Schwehr MB, Nazaroff WW y cols. Distribution of air borne radon 222 concentrations in US homes. *Science* 1986; 234:992-7.
39. Rotello RJ, Lieberman RC, Purchio AF, Cerschenson LE. Coordinated regulation of apoptosis and cell proliferation by transforming growth factor beta 1 in cultured uterine epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci* 1991;88:3412-5.
40. Farber E. The multistep nature of cancer development. *Cancer Res* 1984;44:4217-23.
41. Yuspa SH, Ben T, Hennings H, Lichti U. Divergent responses in epidermal basal cells exposed to the tumor promoter 12-0-tetradecanoyl phorbol-13 acetate. *Cancer Res* 1982;42:2344-9.
42. Cerutti PA. Prooxidant states and tumor promotion. *Science* 1985;227:375-81.
43. Nowell PC. The clonal evolution of tumor cell populations. *Science* 1976;194:23-8.
44. Rowley JD. Molecular cytogenetics: Rosetta stone for understanding cancer. Twenty ninth. G.H.A. Clowes Memorial Award Lecture. *Cancer Res*. 1990;50:2816-3825.
45. Barret JC, Oshimura M, Tsutsui T, Tanak N. Mutations and neoplastic transformation. Correlations and dissociations. In *Living in a chemical world*. Maltoni C, Selikoff I, eds. *Ann NY Acad Sci* 1988;34:95-8.
46. Brown K, Buchmann A, Balmain A. Carcinogen-induced mutations in the mouse c-H-ras gene provide evidence of multiple pathways for tumor progression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990;87:538-42.
47. Husgafvel-Pursiainen K, Hackman P, Ridanpaa M, y cols. K-ras mutations in human adenocarcinoma of the lung: association with smoking and occupational exposure to asbestos. *Int J Cancer* 1993;53:250-6.
48. Knudson AG Jr. Mutation and cancer; statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci* 1971;68:820-3.
49. Cairns J. Mutation selection and the natural history of cancer. *Nature* 1975 ;255:197- 200.
50. Ames BN. Endogenous DNA damage as related to cancer and aging. *Mutat Res* 1989;214:41-6.
51. Ames BN. The causes and prevention of cancer. In: *A restricted international scientific seminar*, May 10, 1993, Paris (France). Ed. Intenational Center for a Scientific Ecology. 1-16.
52. Loeb L. Mutator phenotype may be required for multistage carcinogenesis. *Cancer Res* 1991;51:3075-9.
53. Lutz VVK. Endogenous genotoxic agents and processes as a basis of spontaneous carcinogenesis. *Mutat Res* 1990;238:287-95.
54. Loeb LA. Endogenous carcinogenesis: molecular oncology into the twenty-first century presidential address. *Cancer Res* 1989;49:5489-96.
55. Shields PG, Harris CC. Molecular epidemiology and the genetics of environmental cancer. *JAMA* 1991;266:681-7.
56. Cleaver JE. Defective repair replication of DNA in xeroderma pigmentosum. *Nature* 1968;218:652-6.
57. Rudiger HW, Schwartz U, Serranda E y cols. Reduced O⁶ methylguanine repair in fibroblasts cultures from patients with lung cancer. *Cancer Res* 1989;49:5623-6.
58. González FJ, Crespi CL, Gelvoin HV. DNA-expressed human cytochrome p450s: A new age of molecular toxicology and human risk assessment. *Mutat Res* 1991;247:113-27.
59. Caporaso NE, Tucker MA, Hoover RN y cols. Lung cancer and the debrisoquine metabolic phenotype. *J Natl Cancer Inst* 1990;85:1264-3.
60. Vineis P, Caporaso N, Tannenbaum SR, y cols. Acetylationi phenotype, carcinogen-hemoglobin adducts and cigarette smoking. *Cancer Res* 1990;50:3002-4.
61. Peltomaki P, Aaltunen L, Sistunen P y cols. Genetic mapping of a locus predisposing to human colorectal cancer. *Science* 1993;260:810-6.
62. Thibodeau SN, Bren G, Shaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science* 1993;260:816-9.
63. Cavenee WK, Deyja TP, Phillips RA y cols. Expression of recessive alleles by chromosomal mechanisms in retinoblastoma. *Nature* 1983;305:779-84.
64. Skuse GP, Rowley PT. Tumor supressor genes and inherited predispositon to malignancy. *Sem in Oncol* 1989;16:128-7.
65. Perera FP. Molecular cancer epidemiology: A new tool in cancer prevention. *JNCI* 1987;78:887-98.
66. Perera FP. Molecular epidemiology: A new tool in assessing risks of environmental carcinogenesis. *CA-A Cancer J Clin* 1990;40:277-88.

67. Shields P, Harris CC. Causas ambientales de cancer. Clin Med North Am 1990;74:263-77.
68. Mendelshon ML. Can chemical carcinogenicity be predicted by short-term tests. In: Living in a chemical world Ed. Maltoni C, Selikoff IJ, eds. Ann New York Acad Sci 1988;115-26.
69. Wildavsky A. Do rodent studies predict human cancers? In: Is the concept of linear relationship between dose and effect still a valid model for assessing risk related to low doses of carcinogens? A restricted international scientific seminar. Mayo 1993, Paris. France. Ed. International Center for a Scientific Ecology, Paris, France, 1993;1-44.
70. Muir CS. Epidemiology, basic science, and the prevention of cancer. Implications for the future. Cancer Res 1990;50:6441-8.
71. Vainio H. Mechanisms of carcinogenesis and molecular epidemiology. Eur J Cancer 1993;29A:1226-7.
72. Vineis P, Brandt-Rauf PW. Mechanisms of carcinogenesis, chemical exposure and molecular changes. Eur J Cancer 1993;1344-7.
73. Li FP. Cancer families: Human models of susceptibility to neoplasia. The Richard and Linda Rosenthal foundation award lecture. Cancer Res 1988;48:5381-6.