

# Epidemiología y biología celular del cáncer

El cáncer representa un problema sanitario de primera magnitud, siendo la segunda causa de muerte por enfermedad en los países industrializados, superando, en los varones, a la patología cardiovascular.

Los carcinógenos producen lesiones en el ADN que, si no son reparadas de forma adecuada, provocan en la célula en la que se han producido la denominada *iniciación a la transformación maligna*. La acumulación a lo largo del tiempo de nuevas lesiones en el ADN conduce a la promoción de esta célula iniciada en la transformación maligna pasando por diferentes etapas que acaban con la aparición de una célula con capacidad de autodividirse, de invadir el estroma del tejido en el que asienta, de invadir vasos linfáticos y sanguíneos y, finalmente, de dar lugar a las metástasis. Cuando las metástasis adquieren un volumen crítico pueden condicionar un fallo del órgano en el que asientan y conducir a la muerte del paciente.

**Epidemiología del cáncer.** El cáncer no es una única enfermedad, sino que corresponde a múltiples procesos que pueden desarrollarse en diferentes tejidos de nuestro organismo: los que se originan en los epitelios se denominan carcinomas, los que se desarrollan en el tejido conectivo llevan por nombre sarcomas, los que se originan en las células de la glía del sistema nervioso central se llaman gliomas y los que se inician en el sistema hematopoyético son los linfomas o el mieloma.

- **Incidencia del cáncer:** en todos los países desarrollados el número de nuevos casos por año ha ido aumentando en las últimas décadas. A nivel mundial, en el año 2012 se diagnosticaron 14 millones de nuevos casos y una mortalidad de 8,2 millones. Se ha estimado que el número de nuevos casos aumente aproximadamente en un 70% en los próximos 20 años. La mitad de los casos aparecen en países subdesarrollados.
- **Prevalencia del cáncer:** la medida de la prevalencia acostumbra a ser utilizada para estimar el número de casos para un tumor determinado. Teniendo en cuenta la elevada prevalencia de muchos tumores, las enfermedades oncológicas constituyen una causa importante de ingreso hospitalario y, por ello, de consumo de recursos sanitarios.

- **Mortalidad por cáncer:** el estudio *EUROCORE-5*, puso de manifiesto que, de forma global, la supervivencia por cáncer había mejorado de forma notable. Se observaron diferencias en la supervivencia según los países, siendo la mortalidad por cáncer menor en los países del norte y el centro de Europa, de tipo intermedio en los países del sur de Europa, siendo mayor en los países de Europa del Este.

**Factores de riesgo de cáncer.** Desde hace muchos años, se ha identificado un conjunto de variables asociadas al riesgo de aparición de una neoplasia y que determinan una incidencia y una mortalidad de los tumores diferentes. Destacan los siguientes factores: edad, género, variaciones geográficas y variaciones étnicas, estilos de vida, profesionales, exposición al tabaco, consumo de alcohol, dieta (consumo de grasas animales y carnes rojas, sustancias naturales con potencial cancerígeno, factores relacionados con la conservación y preparación de alimentos), obesidad, radiaciones ultravioleta y radiaciones ionizantes, fármacos, agentes patógenos (virus, bacterias y parásitos) y factores hereditarios. La **identificación de todos los factores de riesgo** para la génesis de una neoplasia abre las puertas para poder implementar estrategias de prevención primaria y secundaria, con el objeto de minimizar el impacto de algunas de estas variables.

## BIOLÓGIA DEL CÁNCER

- **Proceso de carcinogénesis:** las neoplasias se originan en las **células madre tumorales** o *cancer stem cells* (CSS) que tienen la capacidad de dividirse de forma autónoma escapando de los mecanismos de control de la división celular y de los mecanismos de muerte celular programada. Su estado madurativo no es uniforme y sus capacidades proliferativas tampoco. La transformación maligna es un proceso largo y depende de que se produzcan alteraciones en lugares críticos del genoma de una célula para que se inicie este proceso de transformación. Se ha identificado un gran número de agentes naturales o sintéticos que tienen capacidad carcinogénica

que se dividen en dos grupos: los que tienen un **efecto carcinogénico directo** y los que poseen un **efecto carcinogénico indirecto**.

En el proceso de carcinogénesis se distinguen dos etapas: **etapa de iniciación** y **etapa de promoción**.

- **Efecto de los carcinógenos:** los carcinógenos químicos tienen como efecto inducir lesiones en las hebras del ADN, al igual que las radiaciones ionizantes o las radiaciones ultravioletas. Tras su exposición se producen rupturas de doble hebra o de cadena simple de ADN y mutaciones en las mismas que, al no ser reparadas, cuando se añaden nuevas alteraciones secundarias a una nueva exposición o exposición a otros carcinógenos, producen la transformación maligna. Por otra parte, un elevado número de virus ADN y ARN han sido relacionados con la génesis de tumores humanos que suelen inducir la transformación maligna al insertar parte de su genoma en el ADN de la célula huésped que se altera y mantiene activada la proliferación celular de las células infectadas.
- **Oncogenes:** son genes relacionados con la inducción de la transformación maligna y el crecimiento tumoral. Estos genes codifican la síntesis de proteínas que controlan la proliferación celular, el proceso de apoptosis o ambos. Los productos de los oncogenes son:
  - **Factores de transcripción:** son proteínas que estimulan la transcripción de otros genes. Suelen pertenecer a diferentes familias de proteínas que comparten unos dominios comunes y que, para actuar, precisan del concurso de otras proteínas.
  - **Remodeladores de la cromatina:** el grado de compactación de la cromatina juega un papel crítico en la expresión de muchos genes, su replicación y reparación. Existen 2 tipos de enzimas remodeladoras de la cromatina: las enzimas dependientes de ATP que mueven las posiciones de los nucleosomas de las subunidades repetitivas de histonas que se unen al ADN y las enzimas que modifican el extremo N-terminal de las histonas. El patrón de modificación de las histonas condiciona cambios epigenéticos que influyen en la interacción entre los nucleosomas y las proteínas de la cromatina y la capacidad de transcripción posterior.

- **Factores de crecimiento:** diversos factores de crecimiento han sido identificados y relacionados con algunos procesos fisiológicos como el de transformación maligna. La mayoría ejerce su acción gracias a la existencia de un receptor de membrana que tiene un dominio transmembrana con actividad tirosina cinasa y que precisa ser dimerizado para su activación.
- **Receptores de los factores de crecimiento:** se han identificado varias familias de receptores de membrana que están relacionados con la estimulación del crecimiento y la división celulares. La mayor parte de estos receptores tiene una estructura común. En algunos tumores se produce una delección del dominio de unión con el factor de crecimiento; en otros se produce una mutación del dominio intracelular del receptor. Todo ello provoca una activación continuada del receptor en ausencia de ligando que incrementa la actividad de otras enzimas intracitoplasmáticas que estimulan la proliferación y la división celular de forma mantenida.
- **Reguladores de la apoptosis:** el proceso de apoptosis está regulado por distintas familias de proteínas. Algunas alteraciones de los genes que las codifican conducirán obviamente a un bloqueo de este proceso, impidiendo la muerte celular.
- **Genes supresores:** estos genes codifican proteínas que tienen como función esencial controlar el crecimiento celular, ejerciendo su función mediante la regulación de la progresión del ciclo celular.
- **Reguladores del ciclo celular:** la transición de una fase a otra del ciclo celular ( $G_1$ ,  $S$ ,  $G_2$ ,  $M$ ,  $G_0$ ) está regulada por un complejo sistema de señales estimuladoras y frenadoras de la progresión.
- **MicroRNA:** los microRNA (miRNA) son una cadena simple de ARN de 21-23 nucleótidos cuya función es regular la expresión de los genes. Una molécula de miRNA puede hibridar con un fragmento de ARN mensajero cuya secuencia sea complementaria y puede inhibir la transcripción de aquel fragmento o incluso su degradación. Cuando existe un aumento de la expresión de un miRNA, éste acostumbra a tener un efecto sobre un oncogén activador del crecimiento celular, mientras que cuando existe una represión de su expresión suele dar lugar a una reducción de la expresión de un gen supresor. Se ha descrito cómo diferentes miRNA influyen en el pronóstico o la agresividad de una neoplasia.

**Características de las neoplasias: proceso de diseminación.** Las señales de identidad de un tumor maligno pueden resumirse en la activación continua de las señales estimuladoras del crecimiento celular, el evitar los sistemas de inhibición de la proliferación celular, la resistencia a la muerte celular programada, la inducción de la formación de nuevos vasos (proceso de neoangiogénesis), la capacidad de producir metástasis a distancia, la posibilidad de reprogramar el metabolismo y la posibilidad de evadir el sistema inmune. La adquisición de estas capacidades es progresiva a lo largo del tiempo, coexistiendo en un mismo tejido células normales y otras transformadas. Las células normales forman parte del estroma tumoral y participan en cierto modo del proceso de tumorigénesis, al producir factores de crecimiento y posibilitar que las células transformadas adquieran determinadas capacidades como células malignas.

- **Mantenimiento de la capacidad de proliferación:** las células transformadas adquieren la capacidad de mantener activa la proliferación celular por diferentes mecanismos: mediante la producción externa de factores de crecimiento y sus receptores que inducen un estímulo paracrino del crecimiento, secretando factores de crecimiento que estimulen a las células normales y del estroma que, de forma indirecta, estimulen a otras células tumorales, y por la activación constitutiva de las vías de señalización. Estudios recientes han sugerido que un exceso de las vías de proliferación puede ejercer un efecto protector de las células tumorales, provocando que entren en un estado de ausencia de crecimiento o senescencia.
- **Evasión de los genes supresores:** las células tumorales tienen, además, la capacidad de eludir a las señales que frenan la proliferación celular. Las señales supresoras dependen de proteínas codificadas por genes supresores. Los genes supresores más importantes son retinoblastoma (*RB*) y *TP53*, que actúan como un nodo central de regulación del crecimiento celular, bien inhibiendo su crecimiento, bien colocando a las células en senescencia o bien induciendo la muerte celular programada. Las células cancerosas tienen defectos en la función regulada por *RB* y, por ello, las células tienen mayor facilidad para proseguir en la evolución del ciclo celular y promover la mitosis. Cuando se producen alteraciones en el genoma celular, *TP53* tiene la función

de detectar su existencia, detener el ciclo celular y activar su reparación. En el caso de mutaciones de este gen la misión reparadora se pierde y se mantiene la actividad proliferativa.

- **Resistencia a la muerte celular programada:** las células normales tienen la capacidad de activar un mecanismo de muerte celular programada o apoptosis cuya puesta en marcha depende de señales externas, mediadas por el receptor Fas y del Fas ligando, y por señales intracelulares. Todas ellas activan las caspasas 8 y 9 que inician una cascada de destrucción de proteínas que culmina con la desintegración de la célula.
- Existen diferentes **moléculas reguladoras de la apoptosis.** Los miembros de la familia Bcl-2 (Bcl-XL, Bcl-W, Mcl-1, A1) tienen la función de inhibir el proceso de muerte celular inhibiendo las moléculas proapoptóticas Bax y Bak.
- Las células tumorales utilizan diferentes **estrategias para evitar la muerte celular programada.** La más común es por la existencia de mutaciones en el gen supresor *TP53*, que deja de ejercer su función como vigilante de las alteraciones del ADN y así no puede inducir la apoptosis ante alteraciones irreparables. Otra opción es el incremento de proteínas antiapoptóticas del sistema Bcl-2 y Bcl-X, así como de los niveles de IGF1/2, o bien una reducción de la expresión de los factores que son proapoptóticos dependientes de Bcl-2. Otra estrategia es la baja expresión del ligando del factor inductor de la apoptosis.
- **Proceso de angiogénesis:** cuando las células se encuentran en una situación de hipoxia se pone en marcha un conjunto de señales bioquímicas con la secreción de diferentes factores de crecimiento que estimulan a las células endoteliales primordiales a generar nuevos vasos para garantizar el aporte sanguíneo de todas las células tumorales, al mismo tiempo que se estimula la eritropoyesis. Este proceso también constituye la base para que determinadas células tumorales puedan introducirse en la red vascular tumoral y desde ella migrar a otros puntos del organismo para dar lugar a las metástasis.
- **Producción de metástasis a distancia:** algunas células tumorales tienen la capacidad de introducirse en los vasos sanguíneos, viajar a través del torrente circulatorio y poder dar lugar a metástasis. En este proceso intervienen un elevado número de genes cuyas proteínas lo controlan y que pueden potenciar el crecimiento tumoral o frenarlo.

## INFORMACIÓN DE INTERÉS

INFORMACIÓN E INSCRIPCIONES (CENTRO DE ATENCIÓN TELEFÓNICA)		
<a href="mailto:cac@redfarma.org">cac@redfarma.org</a>	902 460 902 / 91 431 26 89	L-J: 9:00-14:00 / 16:00-17:30 h / V: 9:00-14:30 h
LÍNEA DIRECTA DEL PNFC <sup>(1)</sup>		
<a href="mailto:pnfc@redfarma.org">pnfc@redfarma.org</a> / <a href="mailto:tutoriafc@redfarma.org">tutoriafc@redfarma.org</a>	91 432 81 02	L-V: 9:00-14:30 h
SECRETARÍA TÉCNICA ADMINISTRATIVA <sup>(2)</sup>		
<a href="mailto:secretariatecnicacgcof@redfarma.org">secretariatecnicacgcof@redfarma.org</a>	91 432 41 00 / Fax 91 432 81 00	L-J: 9:00-14:00 / 16:00-17:30 h / V: 9:00-14:30 h

<sup>(1)</sup> Consultas sobre contenidos técnico-científicos.

<sup>(2)</sup> Consultas sobre corrección de exámenes y certificados.

## DIRECCIONES DE INTERÉS

<b>CUESTIONARIOS / SUGERENCIAS</b>	<b>CGCOF / PNFC:</b> C/ Villanueva, 11, 7.º - 28001 Madrid
<b>SECCIÓN DE FORMACIÓN EN PORTALFARMA</b>	<a href="http://www.portalfarma.com/inicio/formacioncontinuada">http://www.portalfarma.com/inicio/formacioncontinuada</a>
<b>PLATAFORMA DE FORMACIÓN ON LINE</b>	<a href="https://formacion.nodofarma.es">https://formacion.nodofarma.es</a>

## CURSOS

CALENDARIO PREVISTO DEL PLAN NACIONAL DE FORMACIÓN CONTINUADA CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÉUTICOS			
Curso	Plazos de Inscripción	Inicio	Cierre
<i>Trastornos infecciosos y parasitarios (2ª ed.)</i>	Cerrado	13/3/17	18/9/17
<i>Trastornos oncológicos</i>	Cerrado	12/6/17	13/12/17
<i>Trastornos oncológicos (2ª ed.)</i>	Hasta 11/9/17	18/9/17	18/3/18
<i>Trastornos osteoarticulares, musculares e inmunológicos</i>	Hasta 30/12/17	19/3/18	21/9/18
<i>Buenas Prácticas de Distribución de Medicamentos y Principios Activos (4ª ed.)</i>	Hasta 9/10/17	16/10/17	18/12/17
<i>Farmacia Asistencial y Salud Ocular (2ª ed.)</i>	Hasta 9/10/17	16/10/17	18/12/17

ACREDITACIÓN DE LOS CURSOS DEL PLAN NACIONAL DE FORMACIÓN CONTINUADA	Créditos asignados (*)
<i>Trastornos infecciosos y parasitarios</i>	12,5
<i>Buenas Prácticas de Distribución de Medicamentos y Principios Activos (3ª Ed)</i>	8
<i>Farmacia Asistencial a Pacientes con Diabetes tipo 2 y síndrome metabólico</i>	6,5
<i>Trastornos oncológicos</i>	Pendiente
<i>Farmacia Asistencial y Salud Ocular</i>	Pendiente

(\*) Acreditados por la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid.