Una pequeña dosis de cáncer y genética toxicológica

O

Una introducción al cáncer y la toxicología genética

Un capítulo de Una pequeña dosis de toxicología *A Small Dose* 2da edición, 2010

By Steven G. Gilbert, PhD, DABT
INND (Institute of Neurotoxicology & Neurological Disorders)
8232 14th Ave NE
Seattle, WA 98115
Ph: 206.527.0926
E-mail: sgilbert@innd.org
web: www.asmalldoseof.org - "A Small Dose of Toxicology"
web: www.toxipedia.org - Connecting Science and People

¿Qué es el cáncer?

El cáncer es un diagnóstico no deseado, potencialmente mortal que un tercio de nosotros experimentará. Las descripciones más antiguas de cáncer se remontan a Egipto alrededor de 1600 aC. El llamado Papiro de Edwin Smith describe ocho casos de lo que parece ser cáncer de mama. Los tumores de mama fueron tratados por cauterización, con una herramienta llamada "el simulacro de incendio". Claramente había un deseo y la necesidad de tratar esta enfermedad, pero la conclusión fue "no hay tratamiento." Sólo en los últimos 100 años hemos desarrollado herramientas más sofisticadas para tratar el cáncer.

Ahora sabemos mucho más sobre el cáncer, sus causas y tratamiento. Técnicamente, el cáncer es el crecimiento incontrolado de células que han dañado la expresión del ADN. Las células cancerosas se dividen repetidamente, desplazando el tejido normal. El cáncer o neoplasia puede ser benigno o maligno. Un cáncer benigno permanece confinado al tejido de origen, mientras que el cáncer maligno puede propagarse a otros órganos. Los crecimientos secundarios o metástasis son una complicación grave para cualquier tratamiento de las células cancerosas. Un tumor es cualquier espacio lleno por un grupo de células que pueden o no ser cancerosas.

Por lo general, los tumores benignos se nombran añadiendo el término "-oma". Por ejemplo, el adenoma sería un crecimiento benigno de la corteza suprarrenal, un grupo productor de hormonas cerca del riñón. Los tumores malignos se nombran añadiendo "sarcoma" o "carcinoma". Una malignidad de la corteza suprarrenal sería un adenocarcinoma. El cáncer óseo sería el osteosarcoma.

La toxicología nos informa sobre el cáncer de dos maneras. En primer lugar, la investigación toxicológica proporciona información sobre las causas del cáncer y la probabilidad de desarrollar cáncer. En segundo lugar, muchos de los tratamientos para el cáncer tienen graves efectos secundarios toxicológicos. El tratamiento del cáncer debe equilibrar a menudo la necesidad de matar las células cancerosas sin dañar las células normales del cuerpo.

Inicialmente, nuestra comprensión del cáncer fue avanzado enteramente con humanos, el último sujeto experimental. La primera asociación ocupacional con el cáncer se observó en 1700 con la observación de que las monjas tenían una incidencia elevada de cáncer de mama. En 1775, el médico y cirujano inglés Percivall Pott hizo la observación muy astuta de que la exposición al hollín podría explicar la alta incidencia de cáncer del escroto en los limpiadores de chimeneas. Este fue el primer indicio de que la exposición a productos químicos, en este caso una mezcla compleja, podría causar cáncer. Este nuevo conocimiento no se tradujo inmediatamente en mejores condiciones de trabajo para los limpiadores de chimeneas. Más de 100 años más tarde se observó que el cáncer del

escroto era raro en Europa continental, pero todavía alto en Inglaterra, posiblemente debido a mejores prácticas de higiene en Europa continental. Todavía no hemos tomado en serio las consecuencias carcinogénicas de la exposición al humo y al alquitrán, como muestra el consumo continuo de productos del tabaco.

La revolución industrial de finales del siglo XIX y principios del siglo XX trajo clara confirmación de que la exposición ocupacional a productos químicos podría causar cáncer. La primera indicación fue el incremento en cánceres de la piel y de la vejiga asociados con los aceites de corte y los tintes. En 1895, el cáncer de vejiga se asoció con los trabajadores de la industria del tinte de anilina. Otros estudios basados en trabajadores encontraron que la exposición a sustancias químicas específicas podría ser responsable del cáncer. En 1915, investigadores japoneses informaron que podían inducir tumores cutáneos mediante la aplicación repetida de una solución de alquitrán de hulla en la piel de conejos. Estos primeros estudios, posteriormente repetidos con ratones, dieron paso a la investigación científica de la causa química del cáncer. Estos estudios iniciales de animales iniciaron la investigación sistemática de los efectos adversos de los productos químicos, que en muchos sentidos sentó las bases para las ciencias toxicológicas.

Pero los productos químicos no son la única causa del cáncer. Durante este increíble período de tiempo, investigadores como Marie Curie (1867-1934) estaban descubriendo la radiactividad, y en 1895 Wilhem Conrad Roentgen descubrió los rayos X. Marie Curie recibió finalmente el Premio Nobel de física y química, la única persona que ha sido tan honrada. Uno de sus descubrimientos fue el radio en 1898. El brillo verde del radio fascinó a la gente, y muchos pensaron que era una cura para muchas enfermedades, incluyendo el cáncer. La carcinogenicidad del radio se hizo trágicamente evidente cuando mujeres jóvenes desarrollaron cáncer de hueso al pintar las esferas de los relojes con radio (para más detalles ver el capítulo de radiación). El uso de armas nucleares por el ejército de los EE. UU., y el posterior desarrollo de las industrias nuclear y de defensa nos han hecho conscientes de las consecuencias de la exposición a la radiación. La radiación natural de fondo combinada con nuestras muchas exposiciones médicas e industriales a la radiación es responsable de algunos cánceres.

Tabla 19.1 Historia seleccionada sobre el cáncer

Año	Tipo de cáncer	Causa
1775	Cáncer escrotal	Hollín
1822	Cáncer de piel	Arsénico
1879	Cáncer de pulmón	Minería de uranio
1895	Cáncer de vejiga	Tinte de anilina
1902	Cáncer de piel	Rayos X
1908	Leucemia	Agente filtrante
1914	Inducción experimental de cancer de piel (conejos)	Alquitrán de hulla
1928	Inducción experimental de cancer de piel	Luz UV

A medida que nuestros poderes de observación mejoraron, también aumentó nuestra apreciación sobre las causas del cáncer. Estudios epidemiológicos de varias poblaciones humanas indicaron que los metales inorgánicos como el arsénico y el níquel podrían causar cáncer. Esto se confirmó posteriormente en estudios de laboratorio con animales. Varias hormonas están implicadas en el cáncer de órganos específicos, como el cáncer de mama. La nutrición y la dieta también parecen estar relacionadas con el cáncer, específicamente la ingesta alta de calorías. Se sabe que el contaminante de granos aflatoxina B1 causa cáncer de hígado. Las mezclas químicas o la exposición a múltiples agentes pueden aumentar la incidencia de cáncer; por ejemplo, fumar y la exposición al asbesto aumenta la probabilidad de cáncer de pulmón. Y finalmente, estamos aprendiendo ahora que nuestra composición genética aumenta la probabilidad de que ciertos cánceres se desarrollen. Por ejemplo, el cáncer de mama está vinculado a genes específicos.

Nuestras células y cuerpos han evolucionado para combatir el cáncer. Mecanismos específicos de reparación del ADN funcionan para corregir el ADN dañado. Nuestro sistema inmunológico trabaja para aislar y matar las células cancerosas. El cáncer parece ser parte de la vida, un aspecto del proceso de envejecimiento, incluso mala suerte. Claramente, sin embargo, hemos aprendido que la reducción de nuestra exposición a ciertos agentes químicos y físicos puede disminuir la probabilidad de desarrollar cáncer o al menos retrasar su aparición.

Causas del cáncer

Productos químicos orgánicos (alcohol, alquitranes, tintes, solventes ...)
Agentes inorgánicos (metales - arsénico, níquel ...)
Hormonas
Nutrición (dieta, grasa, calorías altas)
Productos del tabaco
Mezclas químicas
La genética

Estudio de casos

Hollin

En 1775, Percivall Pott observó que había una mayor incidencia de cáncer del escroto en los limpiadores de chimeneas y sugirió que el hollín podría ser la causa. Esta fue la primera vinculación de la exposición química ocupacional con el cáncer. Lamentablemente, esta comprensión no se tradujo en acción y prevención. A finales de la década de 1890, el cáncer de escroto era relativamente raro en el continente europeo, pero todavía alto en Inglaterra, por lo que algunos sugirieron que se debía a la falta de higiene. No limpiar el hollín de la piel resultó en la exposición crónica a los productos químicos

presentes en éste, lo que resultó en cáncer. Este ejemplo recuerda los principios más básicos de la salud pública: lávese las manos (u otras partes del cuerpo). La investigación científica de las propiedades carcinógenas del hollín dio un paso adelante cuando una investigación japonesa encontró que se desarrollaban tumores de la piel si el alquitrán de hulla se aplicaba repetidamente a la piel de los conejos. En la década de 1930 un hidrocarburo aromático policíclico fue aislado de alquitrán de hulla y se demostró que era carcinogénico. A pesar de esta evidencia, millones de personas continúan exponiéndose al hollín del tabaco y sufren del cáncer de pulmón resultante.

Benceno

El benceno, C_6H_6, es un líquido transparente e incoloro a temperatura ambiente y se evapora fácilmente en el aire. Se deriva del petróleo y es ampliamente utilizado en la producción de otros productos como el caucho, nylon, fibra sintética, lubricantes, colas, detergentes, tintes, drogas y plaguicidas, por nombrar sólo algunos. En todo el mundo, el uso y la producción de benceno se mide en miles de millones de libras, lo que lo convierte en uno de los 20 químicos más utilizados. En los Estados Unidos, el benceno está presente en la gasolina en aproximadamente el 2%, pero en otros países puede llegar hasta el 5%. Se absorbe fácilmente por inhalación. La exposición aguda puede resultar en efectos en el sistema nervioso central tales como mareos, somnolencia y eventual inconsciencia. Las enzimas hepáticas convierten el benceno en metabolitos más tóxicos, que se cree que es el mecanismo para los efectos carcinógenos del benceno. Es uno de los pocos compuestos clasificados como carcinógeno humano. La exposición crónica al benceno afecta a la médula ósea disminuyendo la producción de células sanguíneas, causando anemia, que en última instancia puede resultar en leucemia. Al mismo tiempo, el benceno se usó ampliamente como disolvente, generando una exposición excesiva de los trabajadores; sigue siendo un contaminante importante en el lugar de trabajo. El benceno está presente en el ambiente interior debido al desgaste de colas, materiales sintéticos y humo de tabaco. Los fumadores pueden tener cargas de benceno 10 veces más que los no fumadores. Debido a su uso generalizado en la industria, el benceno es un contaminante común de residuos peligrosos y antiguos sitios industriales. La EPA recomienda que el benceno no supere los 5 ppb (partes por billón o 0.005 mg / L) en el agua potable. La Administración de Salud y Seguridad Ocupacional de Estados Unidos estableció un estándar de 1 ppm de benceno en el aire durante un período de 8 horas con un nivel de acción establecido en 0,5 ppm en un esfuerzo para alentar las reducciones en el ambiente de trabajo. Otras agencias han establecido estándares aún más bajos hasta 0,1 ppm de benceno en el aire.

Asbesto

El amianto o asbesto, un carcinógeno humano reconocido, tiene una historia larga y curiosa. El asbesto continúa causando serios efectos sobre la salud humana y continúa siendo objeto de acciones legales contra las compañías que lo usaron o produjeron. Asbesto (amianto) es el nombre común dado a un grupo de seis diferentes minerales fibrosos naturales que pueden ser separados en fibras largas que pueden ser hiladas y tejidas. El material es fuerte, flexible, resistente al calor y a la mayoría de los solventes y ácidos, por lo que es un producto industrial muy útil. El conocimiento del asbesto se remonta al siglo II A.C., pero el primer uso registrado de la palabra asbesto fue en el siglo I d.C. por Plinio el Viejo. Las propiedades resistentes al fuego del amianto fueron reconocidas tempranamente y contribuyeron a su derivación del griego **sbestos** o extinguible, por lo tanto, **a-sbesto** o inextinguible. Los romanos usaban asbesto para hacer telas de cremación y mechas de lámpara y en la Edad Media, los caballeros usaban asbesto para aislar sus trajes de armadura. El uso del asbesto aumentó junto con la revolución industrial y la necesidad de un material para aislar las calderas de vapor como en las locomotoras. La primera mina de asbesto se abrió en 1879 en Quebec, Canadá. Canadá sigue siendo el mayor productor mundial de asbesto, seguido por Rusia, China, Brasil y varios otros países. En los Estados Unidos, California produce una pequeña cantidad, pero la mayoría del asbesto usado en los Estados Unidos es importado de Canadá. La seria enfermedad pulmonar asociada con la inhalación del asbesto primero fue descrita temprano en el siglo XX en Inglaterra. Esta enfermedad se conoce como asbestosis y se describió completamente en revistas médicas británicas en 1924 como jóvenes trabajadores murieron de exposición al asbesto. A principios de los años treinta, las lesiones relacionadas con la dosis, la duración del tiempo expuesto y la latencia de la respuesta estaban siendo bien caracterizadas tanto en Europa como en los Estados Unidos.

A mediados y finales de la década de 1930 se documentaron las primeras asociaciones con cáncer de pulmón. En la década de 1960 las consecuencias de la exposición al amianto para muchos trabajadores en la Segunda Guerra Mundial comenzaron a ser evidentes. El mesotelioma, un cáncer del revestimiento del pulmón, se encontró que estaba casi exclusivamente asociado con la exposición al asbesto. En los Estados Unidos la regulación de la exposición al amianto comenzó a principios de los años setenta, con los límites de exposición disminuyendo rápidamente a medida que las consecuencias graves y latentes de la exposición al amianto se hicieron evidentes. El asbesto blanco o el crisotilo se usó en miles de productos de consumo y es común en muchos hogares más antiguos. Los graves efectos de la exposición al asbsto en la salud han dado como resultado medidas tanto reglamentarias como legales y en muchos países la prohibición total del uso del asbesto.

Radón

El radón es otro ejemplo de un compuesto muy curioso y tóxico que muchos de nosotros inhalamos regularmente, uno espera en pequeñas cantidades. Para los expuestos regularmente al radón, hay un riesgo creciente para el cáncer de pulmón y para los que fuman, la exposición del radón da lugar a un aumento de tres veces en la incidencia de cáncer de pulmón. En los Estados Unidos se estima que la exposición al radón en el interior provoca entre 7.000 y 30.000 muertes relacionadas con el cáncer de pulmón cada año, sólo después del tabaco. El Radón-222 es un gas incoloro e inodoro que es el resultado de la desintegración del Radio-226, que está ampliamente distribuido en la corteza terrestre. El radón se descompone con una vida media de 3,8 días en partículas sólidas de polonio. En realidad, es la ruptura del polonio lo que causa el cáncer. El polonio se adhiere a los tejidos del pulmón, y cuando se descompone se libera una partícula alfa que daña el ADN de la célula más cercana, causando cáncer de pulmón. Las enfermedades pulmonares, posiblemente relacionadas con el radón, se informaron por primera vez en el siglo XV, y en 1879 el cáncer de pulmón se observó en los mineros europeos. El radón fue descubierto varios años después en 1900 por el químico alemán Friedrich Ernst Dorn. La regulación de la exposición en el lugar de trabajo se inició en la década de 1950 y los estudios posteriores de trabajadores de minas subterráneas en Canadá, Checoslovaquia, Francia, Australia, Suecia y Estados Unidos han permitido a los investigadores desarrollar modelos muy sofisticados sobre los efectos cancerígenos del radón. Es difícil traducir estos resultados en los efectos del radón por la exposición en interiores en el hogar. La EPA de los Estados Unidos establece un nivel de acción de cuatro picocuries por litro (pCi / l). Hay algunas áreas de los Estados Unidos y Europa con altos niveles de radón que pueden entrar en el hogar, las escuelas o edificios públicos, en particular los niveles por debajo del suelo. En los Estados Unidos, se estima que 1 de cada 15 (6%) hogares tienen niveles elevados de radón. Varias organizaciones públicas y privadas proporcionan información sobre la reducción de la exposición al radón en interiores.

Biología del cáncer y genética toxicológica

El cáncer es el resultado de que la maquinaria de una célula está fuera de control. En su forma más simple, hay un cambio permanente del ADN de una célula que permite que la célula se divida repetidamente, pasando este cambio a la célula siguiente. Para entender el cáncer es necesario explorar los cambios celulares que convierten una célula normal en una célula maligna que se divide de manera repetida e incontrolable. Esta transformación se produce cuando hay daño genético o una alteración en la estructura del ADN de una célula.

La toxicología genética es el estudio de los efectos de los agentes químicos y físicos sobre el material genético. La toxicología genética incluye el estudio del daño del ADN en las células vivas que conduce al cáncer, pero también a los cambios en el ADN que

pueden ser heredados de una generación a la siguiente. La relevancia de la toxicología genética es evidente a partir de enfermedades hereditarias como la fenilcetonuria (capacidad de metabolizar la fenilalanina), la fibrosis quística (enfermedad pulmonar), la anemia de células falciformes o la enfermedad de Tay-Sachs. Los avances recientes en la biología molecular y las ciencias genómicas están llevando a una comprensión mucho mayor de la causa genética de la enfermedad e incluso señalando el camino a los tratamientos.

La toxicología genética, aunque no se llamó así en ese momento, comenzó en 1927 cuando el genetista estadounidense Hermann J. Muller (1890 - 1967) demostró que los rayos X aumentaban la tasa de mutaciones genéticas y los cambios cromosómicos en las moscas de la fruta. En ese momento, Muller y otros estaban investigando cómo los cambios naturales en los genes se relacionaban con los cambios estructurales en la mosca de la fruta. La mosca de la fruta que se reproducía rápidamente y tiene una corta vida era un excelente sujeto, pero la espera de que los cambios espontáneos ocurrieran en sus genes -en ese momento aún no sabían acerca del ADN- era lenta. Muller utilizó los rayos X para aumentar la tasa de cambio en los genes, lo que impulsó sus esfuerzos de investigación, pero también demuestra una importante propiedad toxicológica de los rayos X. A medida que nuestro conocimiento de la biología se profundizó, se descubrió cómo la energía de los rayos X causó cambios en el ADN.

El ADN, abreviatura de ácido desoxirribonucleico, es la maquinaria de codificación de la vida. La belleza del ADN está en su simplicidad que resulta en la complejidad de la vida. La doble hélice del ADN está formada por los compuestos adenina (A), guanina (G), timina (T) y citosina (C). Estos químicos se unen en largos tramos como pares AT y CG, y envueltos en moléculas de azúcar para mantenerlos juntos. Extensiones largas de estas combinaciones AT y CG forman genes que cuando se "leen" producen las proteínas que accionan nuestras células.

Secuencia corta típica de ADN

G C A G C A T
C G T C G T A

Cuando se leen las secuencias de G, C A y T (para ARN), se traducen en otras sustancias químicas que eventualmente se convierten en proteínas. Idealmente, la secuencia de ADN no cambiaría excepto en la recombinación que se produce durante la reproducción. Sin embargo, el ADN de una célula se encuentra en el ambiente muy dinámico y exigente de la célula, donde puede ocurrir daño. El daño del ADN ocurre regularmente como parte de los procesos de la célula y de la interacción con los productos químicos celulares normales, así como los productos químicos tóxicos. Afortunadamente, hay un mecanismo de reparación muy robusto que repara rápida y muy exactamente el daño del ADN. Sin

embargo, si por alguna razón el ADN se repara incorrectamente, se produce una mutación. La mutación es un cambio sutil o incluso no tan sutil en el A, G, C o T que componen el ADN.

Secuencia normal de ADN--- Secuencia mutada	
G C A G C A T	**G C A A C A T**
C G T C G T A	**C G T T G T A**

Muchas de las mutaciones no tienen efecto alguno, algunas tienen efectos menores, e incluso un número menor tiene efectos potencialmente mortales. Si una mutación ocurre en el lugar incorrecto, una célula puede comenzar a dividirse incontrolablemente, convirtiéndose en una célula maligna y causando un cáncer. Si una mutación ocurre en nuestras células de línea germinal, puede ser transmitida a nuestra descendencia. Muller utilizó rayos X para inducir muchas mutaciones, algunas de las cuales estarían en las células germinales de la mosca de la fruta y así pasaron a la siguiente generación, que él podría estudiar.

Los productos químicos pueden dañar el ADN e inducir mutaciones. Los químicos que inducen mutaciones en el ADN se llaman mutágenos, y cuando estos cambios conducen al cáncer, el químico se denomina carcinógeno. No todos los agentes mutágenos son carcinógenos y no todos los carcinógenos son mutágenos, pero en general es mejor evitar los mutágenos. En 1946 se demostró que la mostaza nitrogenada (derivadas del gas mostaza usado por primera vez por los militares en 1917 durante la Primera Guerra Mundial) podían inducir mutaciones en la mosca de la fruta y reducir el crecimiento tumoral en ratones. A medida que la relación de las mutaciones genéticas con el cáncer se hace evidente, la toxicología genética desarrolló formas de probar agentes químicos y físicos por sus propiedades mutagénicas. En los años 70, estas pruebas se simplificaron grandemente cuando Bruce Ames y otros desarrollaron una prueba celular para las mutaciones genéticas. Esta prueba se conoció como el ensayo de Ames. Las variantes sofisticadas de esta prueba son ahora requeridas por muchas agencias reguladoras gubernamentales para probar la mutagenicidad de un producto químico antes de la aprobación para su uso. Por ejemplo, no querrías que un edulcorante artificial causara mutaciones incluso a una tasa muy baja.

A menudo no es el compuesto que padre el que causa el cáncer, sino un metabolito del compuesto original. Idealmente, un producto químico extraño se hace menos tóxico por el metabolismo, pero a veces un producto químico se puede hacer más tóxico. Este producto químico más tóxico puede entonces interactuar con el ADN o las proteínas celulares y producir células malignas. Este proceso se llama bioactivación. También es posible que otro producto químico pueda estimular la bioactivación o posiblemente interactuar para acelerar el desarrollo de un cáncer. Este conocimiento influye en la

prueba requerida de los productos químicos porque algunos no eran mutágenos hasta que fueron metabolizados por las enzimas hepáticas. Se desarrollaron muchas variaciones de la prueba de Ames que incluyen células del hígado para simular el metabolismo del hígado y determinar si la bioactivación daría lugar a en mutaciones.

Los esfuerzos para entender la biología subyacente del cáncer están en curso. Las ciencias genómicas están ayudando a explicar por qué algunas personas son más susceptibles al cáncer que otras. También sabemos que hay muchas causas de cáncer y que podemos reducir la probabilidad de desarrollar cáncer.

¿Qué causa el cáncer?

Las causas del cáncer son variadas: muchas conocidas, probablemente múltiples, muchas desconocidas, y no sólo un evento aleatorio de ninguna causa específica. Estamos continuamente expuestos a una amplia gama de agentes químicos y físicos, tanto de fuentes naturales como de fuentes humanas que pueden causar cáncer. Debido a que nuestro conocimiento no es perfecto, hay una gran cantidad de información contradictoria sobre las causas del cáncer y qué se puede hacer para reducir el riesgo de desarrollar cáncer.

Estamos apenas comenzando a entender cómo nuestra composición genética individual influye en la posibilidad de que desarrollemos cáncer y otras enfermedades genéticas. En el futuro tendremos aún más conocimiento sobre cómo el ambiente interactuará con nuestra genética para causar cáncer. Examinaremos brevemente algunas de las causas conocidas del cáncer (Tabla 19.2).

Tabla 19.2 Exposición a agentes causantes de cáncer

Causa	Ejemplo
Estilo de vida	Consumo de tabaco - consumo de alcohol - dieta
Exposiciones ambientales	Aire,agua potable
Químicos orgánicos	Benzo(a)pireno (en alquitrán de hulla), benzeno
Químicos inorgánicos y metales	Arsénico, cadmio, niquel
Fibras	Asbestos
Radiación	Sol (ultravioleta), material radioactivo
Drogas	DES (dietilestilbestrol)
Virus	virus Epstein-Barr, SIDA, papilomavirus
Genética	Aumento de probabilidad (cáncer de mama)

Las opciones de estilo de vida son la causa de muchos cánceres. Esto es obvio, incluso con un rápido vistazo a la correlación entre el consumo de tabaco y el cáncer de pulmón.

La incidencia de cáncer de pulmón ajustada por edad para los hombres alcanzó su máximo a finales de los años ochenta y luego comenzó a disminuir con la disminución del tabaquismo. Pero para las mujeres, el aumento en el cáncer de pulmón parece estar llegando a su máximo a finales de los años noventa y aún no ha comenzado a disminuir. Estos datos demuestran la aparición tardía del cáncer y la relación con el consumo de tabaco. El consumo de tabaco probablemente representa entre el 25 y el 40% de todas las muertes por cáncer.

Las otras opciones importantes de estilo de vida asociadas con el cáncer son la dieta y el consumo de alcohol. El alcohol aumenta la incidencia de enfermedad hepática y cáncer. La dieta tiene una amplia gama de efectos, algunos buenos y otros no tan buenos. Algunas carnes cocinadas tienen una mayor concentración de agentes que parecen causar cáncer. Por otro lado, una dieta rica en vegetales puede reducir la incidencia de cáncer. La ingesta alta de calorías y el alto consumo de grasa pueden estimular el inicio del cáncer de otros agentes. Como con la mayoría de las cosas, una dosis alta resulta en una mayor respuesta. En la mayoría de los casos una alta dosis de calorías, grasas, alcohol o tabaco aumenta la probabilidad de cáncer.

Numerosos agentes químicos orgánicos son conocidos o es altamente probable que puedan causar cáncer. En la década de 1930 el benzo (a) pireno fue aislado de alquitrán de hulla y se ha demostrado que causa cáncer de piel. Investigaciones adicionales descubrieron una categoría entera de compuestos carcinógenos llamados hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP o PAH por sus siglas en inglés) que causaron cáncer.

Antes de la Segunda Guerra Mundial fue un rico período de síntesis química. Pronto se descubrió que los colorantes azoicos también podrían causar cáncer. Se descubrió que los contaminantes naturales de un hongo de granos (aflatoxina) eran un potente carcinógeno hepático. Una alta incidencia de cáncer de hígado se produjo cuando el grano estaba mal almacenado y las personas tenían una enfermedad hepática como la hepatitis. Las personas de las zonas cálidas y húmedas de África estaban particularmente en riesgo de cáncer de hígado por este hongo de grano.

Las sustancias químicas inorgánicas y las fibras también son carcinogenas. El arsénico es el carcinógeno humano más notable debido a la exposición por medio del agua potable (véase el capítulo de arsénico). El cadmio, el cromo y el níquel son todos carcinógenos pulmonares. El carcinógeno pulmonar más común es el asbesto. Las propiedades únicas del asbesto lo hicieron ideal para muchas aplicaciones de aislamiento industrial e incluso para el hogar. Se utilizó en astilleros y en pastillas de freno de automoviles. Este uso generalizado dio lugar a miles de trabajadores que están expuestos al asbesto y que sufren de una serie de enfermedades pulmonares, incluyendo el cáncer. La exposición al asbesto produce una forma muy única de cáncer de pulmón llamada mesotelioma. El mesotelioma es causado en parte por las fibras que inducen una irritación crónica del pulmón que da lugar a una respuesta inflamatoria que finalmente produce que algunas células llegan a ser cancerosas.

Las hormonas regulan muchas funciones corporales importantes y también están asociadas con el cáncer. Uno de los primeros indicios de la relación de las hormonas con el cáncer fue la observación de que las monjas tenían una mayor incidencia de cáncer de mama. Esto se relacionó naturalmente con el hecho de que las monjas no tienen hijos y ahora sabemos que pueden estar relacionados con las hormonas. Desde entonces, se han realizado numerosos estudios sobre la asociación del control de la natalidad, el parto y, más recientemente, el reemplazo hormonal con el cáncer. En los hombres hay un estudio en curso sobre las hormonas y el cáncer de próstata. Si bien está claro que las hormonas y el cáncer están relacionados, la caracterización exacta de esta relación aún no está clara.

Estamos cada vez más conscientes de la importancia de la dieta y la nutrición en la reducción del riesgo de cáncer. Desde el punto de vista toxicológico, es importante reducir la exposición a agentes que aumentan el riesgo de cáncer. El cáncer, como la disminución de la capacidad física y mental, está relacionado con la vejez y puede incluso ser una consecuencia natural del proceso de envejecimiento. Sin embargo, la exposición a agentes causantes de cáncer aumenta el riesgo o la probabilidad de desarrollar cáncer.

¿Quién es vulnerable?

Todos somos vulnerables al cáncer. La exposición a la luz del sol, la radiación de fondo, los productos químicos naturales y manufacturados, incluso el oxígeno puede dañar nuestro ADN y resultar en cáncer. Sabemos que la exposición a ciertos agentes químicos o físicos puede aumentar el riesgo de desarrollar cáncer. Hay muchos ejemplos de exposiciones en el lugar de trabajo que resultan en cáncer. El gas radón en minas de carbón y uranio puede causar cáncer de pulmón. La exposición al asbesto ha afectado a miles de trabajadores y ha dado lugar a reclamaciones de indemnización de las empresas. Por supuesto, no fumar resultaría en la mayor reducción de los cánceres y otros efectos sobre la salud relacionados con el tabaco.

Las cifras que figuran a continuación ilustran las tasas de mortalidad por cáncer entre hombres y mujeres en los Estados Unidos entre 1938 y 1998. Los cambios más notables, tanto para hombres como para mujeres, son las muertes por cáncer de pulmón, lo que también refleja los cambios en el tabaquismo. Los picos en el cáncer de pulmón corresponden al retraso en el inicio del cáncer de pulmón después del inicio del tabaquismo. La incidencia de cáncer de pulmón en los hombres está disminuyendo con la caída en el consumo de tabaco, mientras que en las mujeres apenas está alcanzando el máximo.

Figura 19.1 Tasas de mortalidad femenina por cancer ajustadas por edad

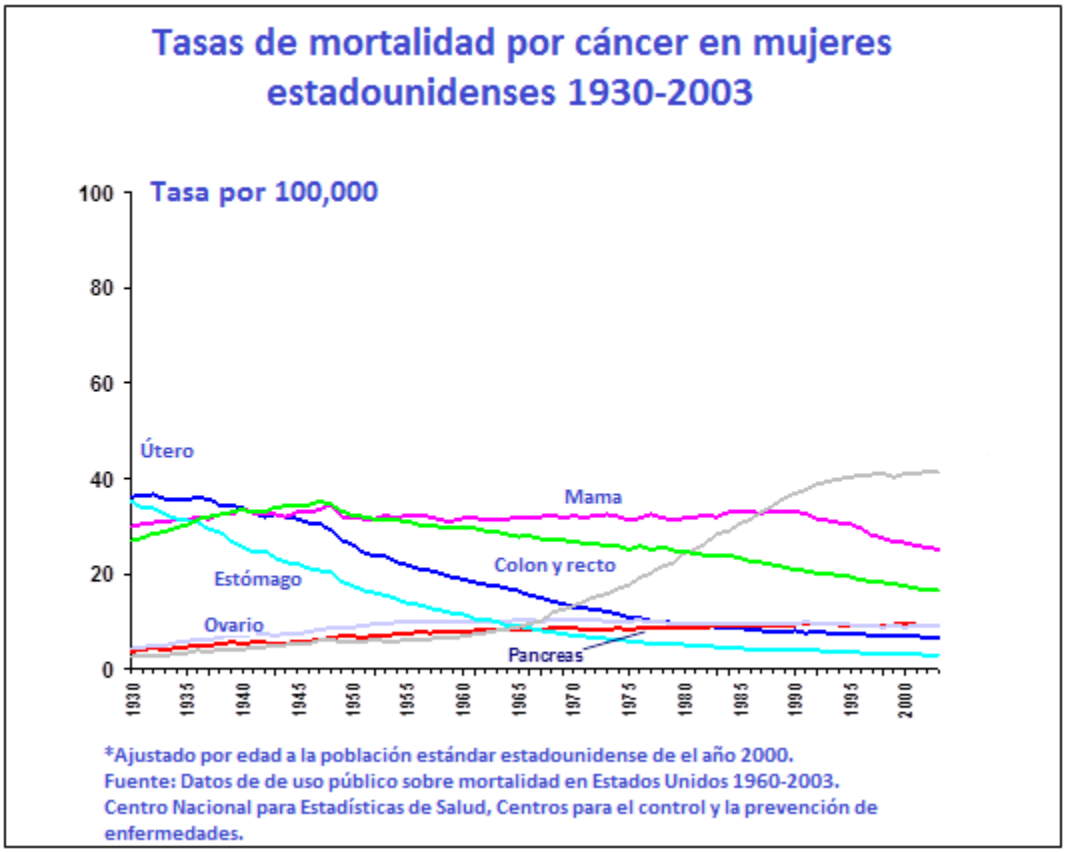
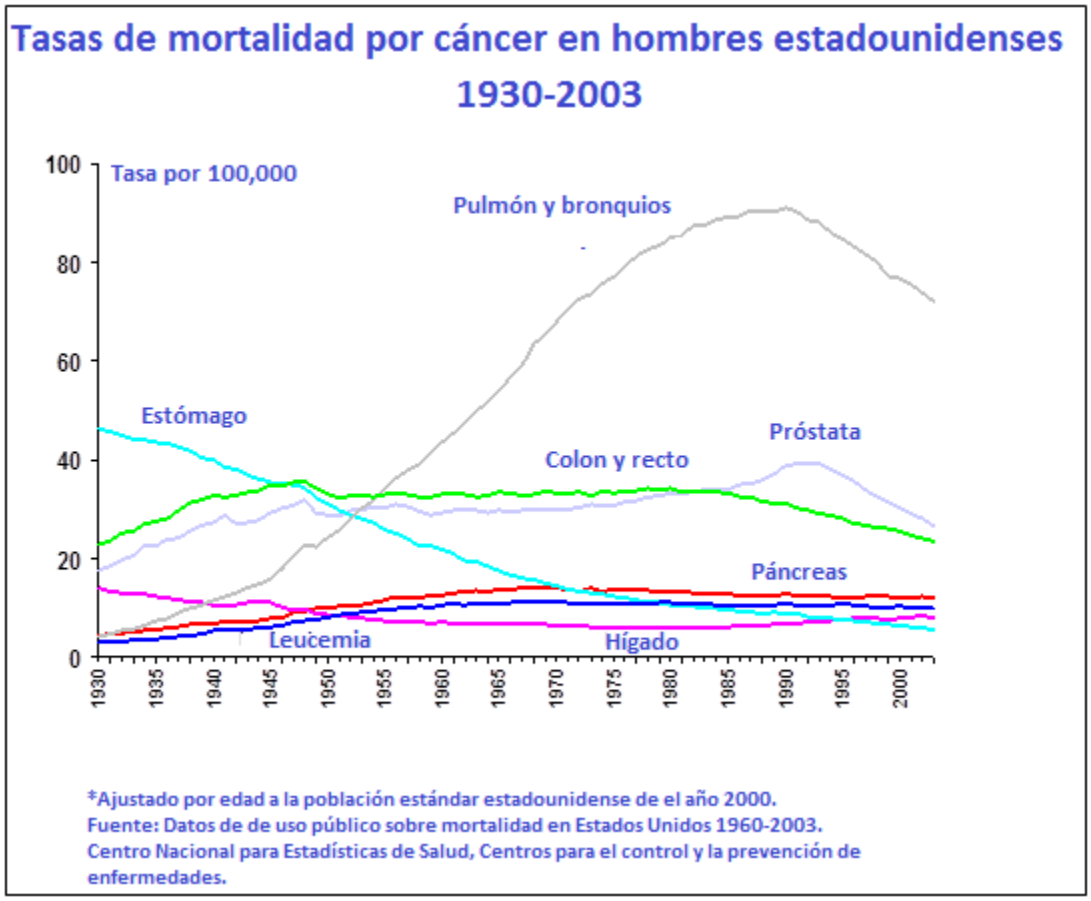


Figure 19.2 Tasas de mortalidad masculina por cancer ajustadas por edad



Los avances en las ciencias genómicas nos proporcionarán en última instancia el conocimiento individual de nuestra vulnerabilidad al cáncer. Algunos de estos cánceres son provocados por la interacción de los genes y las exposiciones ambientales. Este conocimiento proporcionará aún más incentivos para reducir o controlar la exposición a agentes específicos.

Estándares regulatorios

Los organismos nacionales e internacionales han establecido sistemas para clasificar los agentes de acuerdo con la probabilidad de que el agente pueda causar cáncer. Esto suele ser un proceso difícil porque la información sobre un agente puede ser incompleta o no concluyente. Los datos de cualquier estudio de epidemiología humana se evalúan primero y después se obtiene información de estudios en animales. La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) ha desarrollado uno de los esquemas de clasificación

más completos. En este esquema un agente se clasifica de 1 a 4 basado en datos humanos y animales (Tabla 19.3). Otros esquemas de clasificación están en uso por la EPA de los EE.UU., el Programa Nacional de Toxicología, el Instituto Nacional para la Salud y Seguridad Ocupacional (NIOSH) y el Estado de California.

Tabla 19.3 Esquema de Clasificación de la Carcinogenicidad Humana IARC

Grupo	Evidencia	Ejemplos
1. El agente es carcinógeno humano	Suficientes datos en humanos.	Aflatoxina, benceno, arsenico
2A. El agente es probable carcinógeno humano	Datos limitados en humanos. Datos suficientes en animales.	PCBs, óxido de estireno
2B. El agente es possible carcinógeno humano	Datos en humanos limitados o inadecuados. Datos suficientes en animals.	Estireno, TCDD
3. El agente es no clasificable como carcinógeno humano	Datos insuficientes en humanos y en animales.	Diazepam
4. El agente probablemente no es un carcinógeno humano	Datos inadecuados en humanos. Datos inadecuados en animales.	

Las agencias reguladoras gubernamentales no siempre están de acuerdo en la clasificación de los compuestos que causan cáncer y hay varios esquemas diferentes usados por diferentes agencias. Se utilizan protocolos de estudio en animales elaborados para determinar si un agente puede causar cáncer. Como parte del proceso de aprobación, las agencias gubernamentales requieren pruebas en animales para la carcinogenicidad de nuevos compuestos que entran en el suministro de alimentos. Queremos estar seguros de que el último edulcorante artificial no causará cáncer.

Recomendación y conclusiones

La guerra contra el cáncer es realmente una batalla larga y sin fin. Mientras que los científicos han hecho grandes progresos en la comprensión de las causas del cáncer y el desarrollo de tratamientos, siempre habrá un riesgo de desarrollar cáncer. Como individuos, podemos tratar de ser conscientes de los riesgos de la exposición a químicos sospechosos de ser carcinógenos y tomar las medidas adecuadas para reducir nuestra exposición, pero esto puede ser difícil debido a la falta de etiquetado de los ingredientes. La probabilidad de desarrollar cáncer está relacionada con nuestra sensibilidad individual

y nuestra curva dosis / respuesta. Menos exposición significa que será menos probable que usted desarrolle cáncer. Más importante aún, debe haber un mejor etiquetado de los ingredientes y un acceso más fácil a la información sobre los productos químicos que pueden ser carcinógenos.

Más información y referencias

El material de presentación y las referencias en línea de Cancer & Genetic Toxicology están disponibles en Toxipedia. En línea: http://www.toxipedia.org o http://toxipedia.org/wiki/display/toxipedia/Cancer.

Agencias europeas, asiáticas e internacionales

- IARC - International Agency for Research on Cancer (IARC) - World Health Organization (WHO). Online: <http://www.iarc.fr/> (accessed: 07 July 2009).

  La misión del IARC es coordinar y conducir investigaciones sobre las causas del cáncer humano, los mecanismos de la carcinogénesis, y desarrollar estrategias científicas para el control del cáncer.

- World Health Organization (WHO) - Cancer. Online: <http://www.who.int/health_topics/cancer/en/> (accessed: 07 July 2009).
  El sitio tiene información sobre exposición internacional en una amplia gama de compuestos que causan cáncer.

- Japan – National Cancer Center (English). Online: <http://www.ncc.go.jp/index.html> (accessed: 07 July 2009).

  El sitio tiene información sobre el tratamiento y la causa del cáncer para Japón (versiones disponibles en japonés e inglés).

- Australia - SunSmart. Online: <http://www.sunsmart.com.au/> (accessed: 07 July 2009).

  Un sitio australiano que se centra en el cáncer de piel y su causa primaria, el sol.

- Australia - Cancer Council Victoria. Online: <http://www.cancervic.org.au/> (accessed: 07 July 2009).
  "
  El Consejo de Cáncer de Victoria es una organización benéfica independiente y voluntaria cuya misión es dirigir, coordinar, implementar y evaluar acciones para minimizar el costo humano del cáncer para todos los victorianos.

Asbestos Institute. Online: <http://www.asbestos-institute.ca/> (accessed: 07 July 2009).

El Instituto del Asbesto se dedica a promover el uso seguro del asbesto en Canadá y en todo el mundo. (Francés y Inglés).

- CancerHelp UK. Online: < http://www.cancerhelp.org.uk/> (accessed: 07 July 2009).
  Proporcionar un servicio de información gratuito sobre el cáncer y la atención del cáncer para las personas con cáncer y sus familias.

Agencias norteamericanas

Información general sobre el cáncer

- US Food and Drug Administration (FDA). Office of Oncology Drug Products (OODP) Online: < http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucm091745.htm > (accessed: 07 July 2009).

  Oncology Tools contiene una variedad de información relacionada con el cáncer y las terapias con medicamentos para el cáncer aprobadas.

- US Environmental Protection Agency (EPA). Guidelines for Carcinogen Risk Assessment. Online: <http://www.epa.gov/ncea/cancer.htm> (accessed: 07 July 2009).

  Guías de evaluación del riesgo de cáncer de la EPA.

- US Environmental Protection Agency (EPA) - National Center for Environmental Assessment (NECA). Online: <http://cfpub.epa.gov/ncea/> (accessed: 07 July 2009).

  Aplicación de la ciencia para mejorar la evaluación de riesgos y la toma de decisiones ambientales.

- US National Cancer Institute (NCI). Online: <http://www.cancer.gov/> (accessed: 07 July 2009).

  El NCI, establecido bajo la Ley Nacional del Cáncer de 1937, es la principal agencia del Gobierno Federal para la investigación y capacitación sobre el cáncer.

- US Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Online: <http://www.cdc.gov/cancer/> (accessed: 07 July 2009).

  El CDC monitorea la incidencia del cáncer y promueve la prevención y el control del cáncer.

- US National Cancer Institute - The Cancer Mortality Maps & Graph Web Site. Online: <http://www3.cancer.gov/atlasplus/> (accessed: 07 July 2009).
  Este sitio proporciona mapas interactivos, gráficos (que son accesibles para ciegos y personas con discapacidad visual), texto, tablas y figuras que muestran los patrones geográficos y las tendencias del tiempo de las tasas de mortalidad por cáncer durante el período 1950-1994 para más de 40 cánceres.

- US Cancer Information Service (CSI). Online: <http://cis.nci.nih.gov/> (accessed: 07 July 2009).

  Un servicio del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos, CSI, es una "fuente de la información más reciente y precisa sobre el cáncer para los pacientes, sus familias, el público en general y los profesionales de la salud".

Benzene Information

- US Environmental Protection Agency (EPA). Online: <http://www.epa.gov/ttn/atw/hlthef/benzene.html> (accessed: 07 July 2009).

  Hoja informativa sobre el peligro del benceno.

- US Agency for Toxic Substance Disease Registry (ATSDR). Online: <http://www.atsdr.cdc.gov/> (accessed: 07 July 2009).
  Vea hojas informativas y estudios de casos en benceno ambiental.

Información sobre el asbestos

- US Environmental Protection Agency (EPA). Online: <http://www.epa.gov/opptintr/asbestos/> (accessed: 07 July 2009).

  Amplia información sobre el asbesto.

- U.S. Cancer Information Service (CSI) - Facts of Asbestos. Online: <http://cis.nci.nih.gov/fact/3_21.htm> (accessed: 07 July 2009).
  Amplia información sobre el asbesto.

- US Agency for Toxic Substance Disease Registry (ATSDR). Online: <http://www.atsdr.cdc.gov/> (accessed: 07 July 2009).

  Ver hojas informativas y estudios de casos sobre amianto ambiental.

Información sobre el Radón

- US Environmental Protection Agency (EPA). Online: <http://www.epa.gov/radon/index.html> (accessed: 07 July 2009).
  La USEPA tiene amplia información sobre la exposición al radón en los EE.UU.

- U.S. Geological Survey (USGS). Online: <http://energy.cr.usgs.gov/radon/radonhome.html> (accessed: 07 July 2009).
  Mapas e información sobre el suministro de radón en los Estados Unidos.

Organizaciones no gubernamentales

- The American Cancer Society (ACS). Online: <http://www.cancer.org/> (accessed: 07 July 2009).

  La ACS es una organización de salud voluntaria basada en la comunidad dedicada a eliminar el cáncer como un problema de salud importante al prevenir el cáncer, salvar vidas y disminuir el sufrimiento del cáncer, a través de la investigación, educación, defensa y servicio.

- American Association for Cancer Research (AACR). Online: < http://www.aacr.org/> (accessed: 07 July 2009).

  "AACR acelera el progreso hacia la prevención y curación del cáncer promoviendo la investigación, la educación, la comunicación y la colaboración".

- Children's Cancer Association. Online: < http://www.childrenscancerassociation.org/> (accessed: 07 July 2009).

  Proporciona información y recursos sobre el cáncer infantil.

- The White Lung Association. Online: <http://www.whitelung.org/> (accessed: 07 July 2009).
  Sitio web sin fines de lucro sobre la exposición al asbesto.

- National Radon Safety Board (NRSB). Online: <http://www.nrsb.org/> (accessed: 07 July 2009).
  "El NRSB busca fomentar los más altos estándares de práctica e integridad en servicios de radón a través del desarrollo de estándares y procedimientos independientes para certificar, aprobar y acreditar a los detectores de radón, mitigadores, dispositivos de medición, cámaras y laboratorios.

- American Lung Association (ALA). Online: <http://www.lungusa.org/site/pp.asp?c=dvLUK9O0E&b=35395> (accessed: 07 July 2009).

  El sitio tiene información sobre el radón en el ambiente doméstico, así como el tabaco y el asma.

- Environmental Mutagen Society (EMS). Online: <http://www.ems-us.org/> (accessed: 07 July 2009).

  EMS fomenta la investigación sobre los mecanismos básicos de la mutagénesis, así como sobre la aplicación de este conocimiento en el campo de la toxicología genética.

- Roswell Park Cancer Institute (PRCI). Online: < http://www.roswellpark.org/> (accessed: 07 July 2009).

  PRCI es un centro de tratamiento integral con un enfoque en prevención y educación.