

ARTICULO DE REVISIÓN

Alteraciones moleculares y respuesta celular en la carcinogénesis

Molecular alterations and cellular response in carcinogenesis

Nelson Joel Pumasunta-Villacreses ^{1*} , George Fernando Rios-Meza ¹ , Cristian Adrian Barba-López ¹ , Alvaro Paul Moina-Veloz ¹ 

¹ Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato. Ecuador.

*Autor para la correspondencia: ua.alvaromoina@uniandes.edu.ec

Recibido: 25 de noviembre de 2024

Aprobado: 29 de enero de 2025

RESUMEN

Introducción: Las neoplasias son enfermedades cuyo origen aún se investiga y cuyo tratamiento muestra solo parcial eficacia, son multiplicación o crecimiento anormal de células en un tejido del organismo del ser humano esto se debe a un agente estresante que conlleva en el tiempo y la duración de este, causando una modificación en las células afectadas, produciendo carcinogénesis o el cáncer es una neoplasia maligna que puede crecer rápidamente, diseminarse y causar daño en el cuerpo. **Objetivo:** describir las alteraciones moleculares y respuesta celular en la carcinogénesis. **Desarrollo:** la progresión tumoral no puede analizarse sin considerar el microambiente donde se desarrolla, las alteraciones genéticas y epigenéticas que conducen a la transformación neoplásica no solo establecen señales intracelulares constitutivas y redundantes que confieren a la célula transformada la

capacidad de evadir los mecanismos intrínsecos y extrínsecos que controlan la oncogénesis, sino que, además, influyen en otras poblaciones celulares que integran el microambiente tumoral. **Conclusiones:** la carcinogénesis ejerce un impacto significativo en el entorno ambiental, donde la exposición a compuestos químicos, toxinas relacionadas con el entorno laboral constituyen factores de riesgo de primer orden para su desarrollo. Los efectos que conlleva la carcinogénesis se observan en diversos contextos y grupos de población, lo que subraya su amplia relevancia en la salud humana.

Palabras clave: Carcinogénesis, neoplasias, alteraciones moleculares, respuesta celular.

ABSTRACT

Introduction: neoplasias are diseases whose origin is still being investigated and whose treatment shows only partial

efficacy; they are the abnormal multiplication or growth of cells in a tissue of the human body. This is due to a stressful agent that entails, over time and duration, a modification in the affected cells, producing carcinogenesis or cancer is a malignant neoplasia that can grow rapidly, spread and cause damage to the body. **Objective:** to describe the molecular alterations and cellular response in carcinogenesis. **Development:** tumor progression cannot be analyzed without considering the microenvironment where it develops; the genetic and epigenetic alterations that lead to neoplastic transformation not only establish constitutive and redundant intracellular signals that

confer on the transformed cell the ability to evade the intrinsic and extrinsic mechanisms that control oncogenesis, but also influence other cell populations that make up the tumor microenvironment.

Conclusions: carcinogenesis has a significant impact on the environment, where exposure to chemical compounds and toxins related to the work environment constitute major risk factors for its development. The effects of carcinogenesis are observed in various contexts and population groups, which underlines its broad relevance in human health.

Key words: carcinogenesis, neoplasia, molecular alterations, cellular response.

Cómo citar este artículo:

Pumasunta-Villacreses NJ, Rios-Meza GF, Barba-López CA, Moina-Veloz AP. Alteraciones moleculares y respuesta celular en la carcinogénesis. Gac Med Est Internet]. 2024 [citado día mes año]; 5(3): e609. Disponible en: <https://revgacetaestudiantil.sld.cu/index.php/gme/article/view/609>

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias son enfermedades cuyo origen aún se investiga y cuyo tratamiento muestra solo parcial eficacia, son multiplicación o crecimiento anormal de células en un tejido del organismo del ser humano esto se debe a un agente estresante que conlleva en el tiempo y la duración de este, causando una modificación en las células afectadas, produciendo carcinogénesis o el cáncer es una neoplasia maligna que puede crecer rápidamente, diseminarse y causar daño en el cuerpo ⁽¹⁾.

Además, puede hacer metástasis, que es cuando las células cancerosas se diseminan por todo el cuerpo, puede volver después de la extirpación quirúrgica e invade y destruye los tejidos circundantes, los expertos sugieren que el crecimiento canceroso de los tumores se origina a partir de alteraciones en el ADN dentro de las células, lo que resulta en un mal funcionamiento y la transformación en células cancerosas ⁽¹⁾.

En este contexto, diversos factores contribuyentes pueden propiciar mutaciones genéticas y desencadenar el desarrollo de estos tumores, entre estos factores se incluyen la predisposición genética, el proceso de envejecimiento, la influencia de hormonas, el consumo de tabaco y alcohol, la obesidad, trastornos del sistema inmunológico, exposición a toxinas químicas, sobrepeso a la radiación solar o a la radiación, así como la presencia de ciertos virus ⁽²⁾.



Respecto a los síntomas, estos varían según la ubicación específica de la neoplasia, pero existen síntomas comunes que incluyen anemia, dificultad respiratoria, dolor abdominal, fatiga persistente, escalofríos, diarrea, fiebre, lesiones y pérdida de apetito a nivel global, el cáncer ocasiona aproximadamente el 10 % de las defunciones, con alrededor de 6 millones de nuevos casos diagnosticados anualmente en más del 50% de los países en desarrollo. Además, se registra una cifra anual de 4, 3 millones de fallecimientos por esta causa en todo el mundo. En el contexto de las enfermedades crónicas, el cáncer ocupa el segundo lugar entre las 10 principales causas de muerte en nuestro país, siendo superado únicamente por las enfermedades cardiovasculares⁽²⁾. Es objetivo de la presente investigación: describir las alteraciones moleculares y respuesta celular en la carcinogénesis.

MÉTODO

Se realizó una revisión bibliográfica, la búsqueda de la información se realizó en los artículos publicados en el periodo comprendido de 2018-2024.

La técnica principal de recolección de la información la constituyó la búsqueda online en las bases de datos de SciElo, Pubmed y el motor de búsqueda Google Académico. Se emplearon los operadores booleanos AND, OR y NOT, así como la estrategia de búsqueda avanzada para la selección de los artículos.

Fueron utilizados métodos del nivel teórico como el de análisis-síntesis para la realización de la introducción y el desarrollo y el de deducción-inducción para la estructuración de las conclusiones.

Se tuvieron en cuenta los aspectos éticos. Se respetaron las bases de los enunciados de materiales citados.

DESARROLLO

Neoplasia Maligna

La neoplasia maligna se refiere a un tipo de crecimiento celular anormal que posee la capacidad de invadir tejidos circundantes y diseminarse a otras partes del cuerpo, a menudo a través del sistema linfático o la corriente sanguínea. Este término se utiliza comúnmente para describir el cáncer. Las células de una neoplasia maligna son cancerosas y pueden tener un comportamiento invasivo y destructivo⁽²⁾.

Aunque la influencia del sexo en la patogénesis de esta afección aún no está completamente definida, según el informe del Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR) titulado "Cáncer en Cuba, 1987", se observó que en 1987 hubo más casos y defunciones por cáncer en hombres que en mujeres en Cuba, este fenómeno se



replicó a nivel mundial en diferentes proporciones, la frecuencia de casos encontrada en individuos de piel blanca podría estar vinculada a la distribución étnica en nuestro país. No obstante, es esencial considerar que el tono de piel claro representa un factor de riesgo para el cáncer de piel, especialmente en aquellas personas con piel muy blanca expuestas prolongadamente a radiaciones ultravioletas del sol. Se ha establecido de manera concluyente la relación entre el hábito de fumar y la incidencia de cánceres, principalmente en boca, laringe y pulmón ⁽²⁾.

Por lo tanto, es de suma importancia intensificar las campañas para desestimular este hábito perjudicial, con el objetivo de reducir su incidencia y mejorar la supervivencia de los pacientes afectados. Asimismo, el alcoholismo se asocia con una disminución de 12 años en la esperanza de vida promedio a nivel mundial, y sus complicaciones somáticas ejercen una influencia significativa en ciertos tipos de cáncer, como los de boca y estómago ⁽²⁾.

Aunque la etiología del cáncer no incluye explícitamente los antecedentes patológicos familiares como causa de la enfermedad, es relevante destacar que, en algunos tipos de cáncer, tener antecedentes familiares (especialmente de primera y segunda generación) se considera un auténtico factor de riesgo, como ocurre en el cáncer de mama ⁽²⁾.

En relación con la localización, se ha establecido que, en las mujeres, más del 50 % de los tumores malignos afectan a la mama y al útero, mientras que, en los hombres, la mayoría de los casos están representados por tumores pulmonares, de cabeza y cuello, próstata, estómago y colorrectales, la duración de más de un año en la evolución de la enfermedad puede estar relacionada con la terapéutica específica según la localización del tumor, su seguimiento y control ⁽³⁾.

En este proceso, el Médico de Familia (MF) juega un papel fundamental, proporcionando no solo tratamiento médico, sino también apoyo psicológico a los pacientes y sus familias. Sin embargo, se identificaron deficiencias en la promoción de la salud y la educación sobre las señales de alarma del cáncer en la comunidad, el cáncer de cuello uterino, frecuente en mujeres, puede prevenirse mediante la realización oportuna de citologías vaginales, una acción responsable del Médico de Familia ⁽³⁾.

En cuanto al cáncer de mama, la detección temprana se basa en autoexámenes mensuales (AEM) o exámenes clínicos anuales realizados por el MF. En nuestro estudio, se encontraron deficiencias en ambos aspectos. Factores como relaciones sexuales tempranas, promiscuidad sexual y la presencia de cervicitis crónica se describen como riesgos para el cáncer cervicouterino, en este sentido, la promoción de la salud y la prevención realizadas por el MF, dirigidas a estos aspectos, desempeñan un papel crucial. Finalmente, el examen rectal digital de la próstata (TR) sigue siendo fundamental para la detección de afecciones prostáticas, especialmente el carcinoma prostático, y se considera un procedimiento obligatorio para médicos de atención primaria, especialmente en pacientes de 50 años o más ⁽³⁾.



Las neoplasias benignas

También conocida como tumor benigno, es un crecimiento anormal de células que no tiene la capacidad de invadir tejidos circundantes ni de diseminarse a otras partes del cuerpo a través de la sangre o el sistema linfático, aunque las células en una neoplasia benigna pueden parecer anormales bajo el microscopio, generalmente se mantienen localizadas y no se consideran cancerosas, pueden desarrollarse en diversos órganos y tejidos del cuerpo, a diferencia de las neoplasias malignas (tumores cancerosos), las neoplasias benignas suelen crecer de manera lenta y, por lo general, no representan una amenaza para la vida ⁽³⁾.

Sin embargo, en algunos casos, dependiendo de la ubicación y el tamaño, pueden causar síntomas o problemas, y en esos casos, a veces es necesario realizar tratamientos médicos, como la extirpación quirúrgica, ejemplos comunes de neoplasias benignas incluyen los fibromas uterinos (tumores en el útero), los lipomas (tumores de tejido graso), las verrugas y algunos tipos de adenomas (tumores en las glándulas). Es importante destacar que, aunque no son cancerosas, las neoplasias benignas aún pueden requerir atención médica y seguimiento, especialmente si causan molestias o presentan riesgos potenciales para la salud ⁽³⁾.

¿Cuáles son las razones detrás de la neoplasia?

Los estudios indican que el desarrollo de tumores cancerosos se origina a través de mutaciones en el ADN de las células, desencadenando un mal funcionamiento y la transformación de estas células en cancerosas, en este contexto, múltiples factores contributivos pueden propiciar la mutación genética y estimular el crecimiento de estos tumores, entre estos factores se incluyen la predisposición genética, el proceso natural de envejecimiento, la influencia hormonal, el hábito de fumar, el consumo de alcohol, la obesidad, trastornos del sistema inmunológico, exposición a toxinas químicas, sobreexposición a la radiación solar o radiación ionizante, así como la presencia de ciertos virus ⁽⁴⁾.

En lo que respecta a los síntomas, estos varían según la ubicación específica de la neoplasia, pero algunos síntomas comunes incluyen anemia, dificultad para respirar, dolor abdominal, fatiga persistente, escalofríos, diarrea, fiebre, lesiones visibles y pérdida de apetito.

En el abordaje de la neoplasia maligna, se disponen de diversas opciones, siendo la cirugía la más empleada y eficaz, aunque su efectividad disminuye una vez que se ha producido la metástasis, ya que la cirugía deja de ser una terapia curativa primaria, la radiación, como alternativa, tiene su eficacia ligada a la radiosensibilidad del tumor y a la capacidad del cuerpo para tolerar la dosis de radiación sin experimentar efectos secundarios graves como necrosis, fibrosis o enfermedad por radiación ⁽⁴⁾.



La quimioterapia, por su parte, depende de la capacidad de los fármacos para atacar selectivamente las células neoplásicas sin afectar negativamente a las células normales, mientras tanto, la inmunoterapia busca estimular la vigilancia inmunológica natural del cuerpo o dirigir los anticuerpos contra los antígenos tumorales, adicionalmente, métodos físicos como la hipertermia y la crioterapia se utilizan para destruir de manera selectiva las células neoplásicas más sensibles ⁽⁴⁾.

A pesar de estas opciones de tratamiento, el respaldo emocional proveniente de familiares, amigos y profesionales médicos se considera esencial para los pacientes, mantener una actitud positiva y tener metas por las cuales luchar puede mejorar la respuesta al tratamiento y contribuir a una mayor esperanza de vida, considerando la complejidad del tema, explorar a fondo a través de un curso como el de Experto Universitario en Oncología podría resultar muy beneficioso ⁽⁴⁾.

Bajo el término cáncer se agrupan más de 100 enfermedades que tienen en común la proliferación descontrolada de células, que se multiplican de manera autónoma y adquieren la capacidad de invadir otros tejidos, la carcinogénesis es causada por alteraciones genéticas y epigenéticas que alteran la integridad del genoma, y que le permiten a la célula transformada violentar mecanismos como la senescencia celular, la apoptosis, el control de la proliferación, la estabilidad de la matriz extracelular, la dependencia de señales tróficas específicas del tejido y la vigilancia mediada por los mecanismos efectores del sistema inmune ^(5, 6).

Según el informe más reciente de Observatorio Global del Cáncer, más de 18 millones de nuevos casos de cáncer han sido diagnosticados el último año, mientras que la mortalidad anual se acerca a 10 millones de personas, en los Estados Unidos, la probabilidad de desarrollar algún tipo de cáncer a lo largo de la vida es de 50 % para los hombres y de 30 % para las mujeres, el cáncer de pulmón lidera las listas de incidencia y mortalidad globales, la segunda posición en incidencia y mortalidad la ocupan el cáncer de mama y el cáncer colorectal, respectivamente, la incidencia del cáncer se incrementa en los adultos mayores, hecho al que contribuye la senescencia del sistema inmune. Esta condición afecta la vigilancia inmunológica al cáncer y favorece una inflamación sistémica crónica ⁽⁷⁾.

De mantenerse el ritmo actual de envejecimiento poblacional, causado por el aumento de la esperanza de vida y a la disminución de la tasa de fecundidad, en el 2050 una de cada 5 personas tendrá 60 años o más, lo anterior es uno de los factores por los que se estima que en unos 30 años la incidencia de cáncer superará los 29 millones de personas, en el año 2000, los investigadores Hanahan y Weinberg propusieron agrupar, bajo el término sellos del cáncer, seis características de las células neoplásicas que aseguran la progresión tumoral, en interacción con el microambiente tumoral ⁽⁶⁾.

En ese trabajo de revisión, aparecido en la revista Cell, los autores consideraron que los sellos del cáncer incluyen señales proliferativas constitutivas, potencial replicativo



sostenido, inhibición de señales antiproliferativas, resistencia a la apoptosis, inducción de neoangiogénesis y capacidad metastásica, adicionalmente, los autores otorgaron la categoría de cualidad habilitante a la inestabilidad genética, como característica imprescindible para que se instauren los sellos del cáncer. Sin embargo, una actualización del tema publicada por los mismos autores en 2011, incrementó a ocho los sellos del cáncer, al incluir la reprogramación metabólica y la evasión a la vigilancia del sistema inmune ⁽⁶⁾.

Asimismo, la inflamación crónica se incluyó junto a la inestabilidad genética como cualidad habilitante, estas consideraciones reflejan la acumulación de evidencias acerca de la influencia del sistema inmune sobre la progresión tumoral, tema que guía la línea conceptual de esta serie de trabajos de revisión que presentamos, este trabajo describirá los fundamentos moleculares y celulares de los sellos del cáncer, excepto los relacionados con la evasión a la vigilancia del sistema inmune que quedará pendiente para el último capítulo de esta serie de revisiones ⁽⁸⁾.

Adicionalmente, se tratarán las cualidades habilitantes de la carcinogénesis y la contribución de los componentes del microambiente tumoral a la evolución somática de los tumores. Esta revisión hará mención a algunas de las alternativas terapéuticas, que se han registrado o están en estudio, diseñadas para regular las vías oncogénicas relacionadas con los diferentes sellos del cáncer ⁽⁶⁾.

Microambiente tumoral

La progresión tumoral no puede analizarse sin considerar el microambiente donde se desarrolla, las alteraciones genéticas y epigenéticas que conducen a la transformación neoplásica no solo establecen señales intracelulares constitutivas y redundantes que confieren a la célula transformada la capacidad de evadir los mecanismos intrínsecos y extrínsecos que controlan la oncogénesis, sino que, además, influyen en otras poblaciones celulares que integran el microambiente tumoral ⁽⁶⁾.

De esta manera, las células neoplásicas no solo interactúan entre sí para resistir y adaptarse a las presiones locales y sistémicas (ej. disponibilidad de oxígeno, nutrientes, influencia de factores de crecimiento, hormonas, limitaciones de espacio), sino que modifican la función de las células normales presentes en el contexto del tumor, entre estas células se incluyen las endoteliales, los pericitos, los fibroblastos asociados a tumor, los adipocitos, células madre y las poblaciones leucocitarias ⁽⁷⁾.

Estas últimas componen el llamado inmunocontexto tumoral, del que se ha demostrado su valor pronóstico y predictivo, y que será tratado con más detalle en el tercer y último manuscrito de esta serie, las neoplasias no son entes inertes. En ellas ocurre un proceso de evolución clonal guiado por las presiones selectivas que se producen en el microambiente tumoral, a lo que se suman el genotipo y estilo de vida del paciente ⁽⁹⁾.



Esta evolución clonal está favorecida por la inestabilidad genética de las células neoplásicas, lo que provoca la aparición de ecosistemas tumorales guiados por clones con diferente expresión de antígenos, la expresión diferencial de antígenos complica la caracterización molecular del tumor y limita el éxito de terapias dirigidas contra blancos moleculares al tener en cuenta la relación simbiótica que se establece entre las células neoplásicas y el resto de las células del microambiente, la evolución clonal del tumor trae aparejada la evolución en la composición celular y molecular del microambiente tumoral ^(10, 11).

La heterogeneidad del microambiente tumoral dificulta (y personaliza) la adecuada caracterización de los tumores, lo anterior es imprescindible si se considera el valor pronóstico y predictivo del microambiente, sin embargo, esta heterogeneidad abrió las puertas a estrategias de terapia que no están diseñadas para destruir de manera directa las células tumorales, sino que buscan alterar el equilibrio entre las células neoplásicas y su microambiente, en este sentido, la alteración de la matriz extracelular ^(12, 13, 14), la inhibición de la neoangiogénesis ⁽¹⁵⁾.

La inhibición de la actividad de células madre mesenquimales y la inmunoterapia del cáncer son claros ejemplos de terapias antitumorales que no apuntan directamente a las células neoplásicas.

Sellos del cáncer 1. Señales proliferativas constitutivas: oncoproteínas

La carcinogénesis condiciona que las células adquieran la capacidad de proliferar independientemente de las señales que regulan la activación del ciclo celular, en general, aquellas proteínas que estimulan el ciclo celular se denominan oncoproteínas, codificadas por proto-oncogenes, la ocurrencia de traslocaciones genéticas, mutaciones puntuales o amplificaciones en la secuencia de los proto-oncogenes conduce a la transcripción y traducción de oncoproteínas con actividad constitutiva, independiente de ligando. los receptores de factores de crecimiento y las moléculas que transducen la señal de estos al núcleo celular actúan como oncoproteínas ⁽¹⁴⁾.

En muchos casos, estas moléculas tienen actividad tirosina-quinasa, cuya activación constitutiva estimula la división celular, entre las oncoproteínas con mayor relevancia para la progresión de diversos tipos de tumores se incluyen Src (21); Abl (22); c-Kit (23); c-Myc intermediarios de señalización de la ruta de quinasas activadas por mitógenos (MAPK, del inglés Mitogen- Activated Protein Kinases) como RAS y RAF (25); PI3K Diversas estrategias terapéuticas se basan en inhibir la actividad de estas oncoproteínas para tratar el cáncer, especialmente los inhibidores de actividad tirosina-quinasa (TKI, del inglés Tyrosine Kinase Inhibitor) ⁽¹²⁾.

Debido a que la evolución somática de los tumores y la propia presión selectiva del tratamiento antineoplásico producen la aparición de resistencia secuencial a los tratamientos con TKI, se han desarrollado varias generaciones de estos inhibidores

registrados para el uso en segunda y tercera línea de tratamiento, o en combinación con otras alternativas terapéuticas⁽¹⁵⁾.

Mención aparte merece la familia de receptores del Factor de Crecimiento Epidérmico Humano (HER, del inglés Human Epidermal Growth Factor Receptor). Esta familia de oncoproteínas está relacionada con la progresión de una gran variedad de tumores, que incluyen los de cabeza y cuello, glioblastoma, colon, mama y pulmón, las moléculas HER1, HER2, HER3 y Her4 forman esta familia, aunque la única que reconoce al Factor de Crecimiento Epidérmico es HER1⁽¹⁵⁾.

En el caso de HER2 no tiene descrito un ligando (30), mientras que Her3 y Her4 reconocen diferentes tipos de neuregulinas, estos receptores tiene actividad tirosina-quinasa, la que se activa a partir de la homo o hetero-dimerización de los mismos. La sobreexpresión de estos receptores o su activación constitutiva como consecuencia de mutaciones, estimula la proliferación y supervivencia celular⁽¹⁴⁾.

Evasión de señales antiproliferativas: proteínas supresoras de tumores

A diferencia de las oncoproteínas, los llamados genes supresores de tumores codifican proteínas cuya inhibición favorece la progresión tumoral, las mutaciones deletéreas o la inhibición parcial o total de la expresión de estas moléculas estimulan la proliferación celular, al reducir la efectividad de los puntos de control que regulan el ciclo celular, de las vías de retroalimentación negativa de las cascadas de señalización celular y de los mecanismos de reparación del ácido desoxiribonucleico (ADN)⁽¹⁴⁾.

Entre las proteínas relacionadas con el control del ciclo celular, las más reconocidas vinculadas a la progresión tumoral son p53, proteína de retinoblastoma y LkB1. La proteína p53, relevante en la evaluación de la fidelidad de la replicación del ADN y la disponibilidad energética para la progresión del ciclo celular, está mutada o ausente en alrededor del 50 % de los tumores. En base a su actividad se pueden iniciar los mecanismos de reparación del ADN, y la inducción de apoptosis o senescencia celular, de acuerdo a las condiciones en las que trascurra la mitosis⁽¹⁵⁾.

En consecuencia, la inhibición de la actividad de p53 deja libre la progresión del ciclo celular y favorece la acumulación de mutaciones, lo anterior contribuye a la evolución somática de los tumores, con la consecuente evasión de los mecanismos que controlan la carcinogénesis y la adaptación de las células neoplásicas al microambiente donde se desarrollan⁽¹⁴⁾.

La actividad alterada o la expresión de la proteína PTEN en tumores es un ejemplo significativo de daño en las vías de retroalimentación negativa, ya que tiene actividad fosfatasa sobre la proteína Akt y, por tanto, inhibe la cascada oncogénica PI3K-Akt. Esta proteína también participa en la regulación del metabolismo energético para el cuerpo.



3. Potencial replicativo sostenido: telómeros y telomerasas

El acortamiento de los telómeros es un evento que se produce como consecuencia de la replicación y diferenciación celular, los telómeros se mantienen estables por la acción de la telomerasa. Esta enzima es una transcriptasa inversa que emplea una secuencia molde de entre 9 a 28 ribonucleótidos para adicionar desoxirribonucleótidos a los extremos de los telómeros durante la replicación del ADN, y que pierde su actividad en la medida que las células se diferencian, lo que favorece la senescencia celular, la actividad de la enzima telomerasa se recupera con la transformación neoplásica, lo que rescata a las células tumorales de la diferenciación terminal y la senescencia, y favorece la estabilidad de su potencial replicativo⁽¹³⁾.

El control de la actividad de la telomerasa en el cáncer ha sido abordado como alternativa terapéutica, en este sentido, se ha ensayado el uso de inhibidores farmacológicos de la enzima, y también de secuencias de nucleótidos que semejan los telómeros, en ambos casos para bloquear de manera directa o indirecta la actividad de la telomerasa, la inmunoterapia también se ha aplicado para controlar este sello del cáncer, con el diseño de diversas alternativas de terapias vacunales⁽¹²⁾.

4. Reprogramación metabólica: efecto Warburg

La reprogramación metabólica que ocurre en las células neoplásicas no es un ajuste metabólico para sustentar las necesidades energéticas y anabólicas de células en proliferación, sino que resulta un componente activo de la carcinogénesis, las investigaciones de Otto Warburg en la primera mitad del siglo XX demostraron que las células tumorales tienen un consumo elevado de glucosa que se incorpora, de preferencia, a la ruta glucolítica para rendir ácido láctico, aun en presencia de niveles normales de oxígeno⁽¹²⁾.

Este fenómeno, nombrado efecto Warburg, se asoció inicialmente con alteraciones en la función mitocondrial en las células neoplásicas, de modo que la fosforilación oxidativa estaría desfavorecida, a pesar de que es energéticamente más eficiente. Sin embargo, hoy se reconoce que esta alteración es parte de una adecuación metabólica más integral que propicia la formación de intermediarios para la síntesis de macromoléculas que soportan la replicación celular⁽¹⁴⁾.

El efecto Warburg implica la sobreexpresión de transportadores de glucosa, de lactato y la transcripción de isoenzimas de la ruta glicolítica, estas isoenzimas favorecen la acumulación de intermediarios que se derivan a la síntesis de aminoácidos, nucleótidos y esfingolípidos, el drenaje del citrato desde el ciclo de los ácidos tricarbónicos (ciclo de Krebs) también es una fuente de carbono para la síntesis de macromoléculas, la integridad de la mitocondria depende de la estabilidad del ciclo de Krebs, por tanto la célula neoplásica reemplaza la transformación del citrato a α -cetoglutarato con la incorporación

de glutamina, la cual se transforma en α -cetoglutarato, lo que mantiene la actividad del ciclo ⁽¹⁶⁾.

Si bien la glicolisis aerobia es una ruta poco eficiente desde el punto de vista energético, la incorporación, por la célula neoplásica, de grandes cantidades de glucosa asegura el suplemento de energía en forma de ATP e intermediarios reducidos necesarios para mantener la viabilidad celular y proliferar, la tomografía por emisión de positrones es una técnica altamente sensible para el diagnóstico de tumores y la detección de metástasis que se basa, precisamente, en la elevada avidéz de los tumores por la glucosa ⁽¹³⁾.

Es importante mencionar que oncoproteínas y genes supresores de tumores participan directamente en la regulación del metabolismo en células tumorales. De otra parte, enzimas del metabolismo energético como succinato deshidrogenasa e isocitrato deshidrogenasa actúan como genes supresores de tumores u oncoproteínas, respectivamente. Alteraciones en la regulación de la expresión genética en las células tumorales son consecuencia de la actividad de enzimas u oncometabolitos, lo que evidencia la contribución entre la reprogramación metabólica a la inestabilidad genética y la carcinogénesis ⁽¹⁶⁾.

5. Resistencia a la apoptosis

La apoptosis es un proceso de muerte estructurado que ocurre por etapas, y que se caracteriza por ser poco inmunogénico, no obstante, está demostrado que la muerte masiva por apoptosis libera señales de peligro que estimulan la reactividad del sistema inmune, la inversión en la polaridad y la pérdida del potencial de la membrana plasmática y mitocondrial, la degradación ordenada del ADN en múltiplos de 200 pares de base y el mantenimiento de la integridad de la membrana plasmática son cualidades que distinguen este proceso fisiológico de muerte celular ⁽¹⁵⁾.

El desbalance en las señales pre y anti-apoptóticas es una característica de las células neoplásicas, esta condición se origina por el incremento en la expresión de moléculas como Bcl-2 y Bcl-x, a la par que se reducen los mediadores pro-apoptóticos como Bim, Bid y PUMA, otro evento que favorece la resistencia a la apoptosis es la ya mencionada pérdida de la actividad de p53 en muchos tumores, por la capacidad de esta proteína de inducir apoptosis en caso que se produzca una importante alteración en la fidelidad de la replicación del ADN durante la mitosis ⁽¹⁶⁾.

Las estrategias terapéuticas que promueven la muerte masiva por apoptosis de las células neoplásicas se han reconocido por su capacidad de estimular la vigilancia inmunológica al cáncer, tal es el caso de anticuerpos como cetuximab y rituximab, diseñados como estrategia de inmunoterapia pasiva porque reconocen y producen la muerte de células neoplásicas con expresión de HER1 y CD20, respectivamente, estos anticuerpos inducen la muerte celular inmunogénica de las células neoplásicas con la consecuente maduración de

las células dendríticas y estimulación de la respuesta citotóxica mediada por linfocitos T o respuesta de anticuerpos anti-idiotípicos⁽¹⁵⁾.

6. Inducción de neo-angiogénesis

La formación de nuevos vasos sanguíneos o neo-angiogenesis es una necesidad de los tumores para asegurar el acceso de nutrientes y el intercambio de gases^(6,7). Sin embargo, esta nueva vasculatura es frágil, desordenada y con una expresión de moléculas alterada en el endotelio vascular, en comparación con los tejidos normales, lo anterior es imprescindible para facilitar el proceso de metástasis y regular el acceso a los tumores de células de la inmunidad. Existen dos condiciones que estimulan la neoangiogenesis en cáncer⁽¹⁶⁾.

1) la activación regulada del Factor Inducible por Hipoxia (HIF1, del inglés Hipoxia Inducible Factor), como consecuencia de un estado de hipoxia en el microambiente tumoral, la activación constitutiva de este mismo factor de transcripción por alteraciones genéticas, como por ejemplo la pérdida de la expresión de su inhibidor VHL. En ambos casos se produce la producción y secreción del factor de Crecimiento del Endotelio Vascular (VEGF, del inglés Vascular Endothelial Growth Factor)⁽¹⁶⁾.

2) El proceso de neoangiogénesis transcurre en 6 etapas principales que incluyen:

- 1) liberación de VEGF-A y otros factores de crecimiento por parte del tumor;
- 2) degradación proteolítica de la matriz extracelular;
- 3) migración de las "células punta";
- 4) proliferación de células endoteliales y formación del nuevo tubo vascular;
- 5) Regulación del diámetro del tubo vascular; y asociación de los pericitos y flujo de sangre hacia el tumor. Como se mencionó anteriormente, este proceso conduce a la aparición de vasos sanguíneos frágiles, en los que los pericitos están débilmente asociados al endotelio, protruyen de las paredes del vaso o se ubican sobre otros pericitos.

La capacidad de las células neoplásicas de gobernar la estructura y composición molecular de los vasos sanguíneos neoformados le permite controlar la migración leucocitaria al microambiente tumoral, la comparación de la expresión genética entre células endoteliales aisladas de tumores con alto o bajo infiltrado linfocitario, revela diferencias importantes en la expresión de proteínas que regulan el tráfico leucocitario. Esta condición está determinada por alteraciones genéticas en los tumores, lo que evidencia la relación entre las vías oncogénicas y la modificación del microambiente tumoral⁽¹⁶⁾.

No obstante, la regulación del tráfico leucocitario por parte de los tumores no solo se produce por alteraciones en el endotelio vascular. Cambios en los patrones de secreción de quemoquinas, e incluso, alteración de estructura de estas, también contribuyen a regular la composición del inmunocontexto en el microambiente tumoral lo anterior será abordado con más profundidad en el tercer manuscrito de esta serie, centrado en la respuesta inmune contra el cáncer⁽¹⁵⁾.



La neoangiogenesis es un blanco atractivo en la terapia contra el cáncer. Se han considerado abordajes como la inhibición de la unión entre el VEGF-A y su receptor con el uso del anticuerpo monoclonal humanizado bevasizumab, registrado para el tratamiento pasivo del cáncer de ovario, el cáncer de colon metastásico, el cáncer renal, los glioblastomas y algunas variantes de cáncer de pulmón, adicionalmente, se ha ensayado la inhibición de la ruta PI3K-Akt en combinación con quimioterapia, con evidencias de reducción de angiogenesis en modelos experimentales preclínicos ⁽¹⁵⁾.

7. Capacidad metastásica

La presencia de metástasis clasifica a los tumores en estado avanzado, y son, generalmente la causa del deterioro en la calidad de vida de los pacientes y su mortalidad. El estudio de cientos de casos fatales de cáncer de mama realizado por el médico cirujano inglés Stephen Paget, evidenció que la metastatización no es un proceso al azar, sino que existen órganos diana, lo que condujo a formular la teoría llamada Seed & Soil (semilla y suelo, esta teoría postula que existe una relación entre las características de las células neoplásicas (Seed) y los tejidos donde estas se asientan (Soil) para formar nichos metastásicos, la pleura, los huesos, los pulmones, los ganglios linfáticos y el hígado son los órganos diana donde ocurre la metastatización con más frecuencia ⁽¹⁶⁾.

La metastatización es un proceso complejo que transcurre en múltiples etapas:

- 1) degradación de la matriz extracelular;
- 2) transición epitelial-mesenquimal;
- 3) reducción de la expresión de moléculas de adhesión (ej. E-caderina);
- 4) resistencia al tránsito a través de la vasculatura sanguínea y linfática;
- 5) transición mesenquimal epitelial; y reimplantación.

La transición epitelial-mesenquimal confiere a las células metastásicas del llamado stemness, o sea, permite que adopten una serie de propiedades características de las células madre que facilita su adaptación al tránsito y flexibiliza sus requerimientos tróficos, de modo que se adapten a proliferar en tejidos diferentes al de origen es importante resaltar que incluso desde etapas tempranas de la progresión tumoral, algunos clones expresan un programa genético prometastásico ⁽¹⁶⁾.

La liberación de mediadores solubles y exosomas por parte de las células tumorales, estimula la creación de condiciones adecuadas en los tejidos diana para facilitar el anidado de las células tumorales, el control de la metastatización es muy importante para limitar la progresión tumoral y extender la supervivencia de los pacientes. Se han ensayado estrategias para intervenir en las diferentes etapas de este proceso ⁽¹⁵⁾.

Actualmente, se reconoce que los estilos de vida del paciente con cáncer pueden favorecer procesos metastásicos, como en el caso del sobrepeso y la obesidad. Recientemente, se publicó un trabajo que sustenta, desde el punto de vista molecular, la

evidencia epidemiológica de que las pacientes con cáncer de mama obesas tienen una menor supervivencia, especialmente en etapa posmenopáusica ⁽¹⁴⁾.

La secreción de las citoquinas IL5 y GM-CSF estimula la neutrofilia al pulmón, lo que crea un nicho infamatorio que facilita la anidación de células tumorales, en este mismo trabajo se demostró que el régimen alimentario puede reducir la concentración de estas citoquinas en el suero y en consecuencia retrasar la ocurrencia de metástasis pulmonares, lo que extiende la supervivencia de las pacientes ⁽¹⁶⁾.

Cualidades habilitantes: inestabilidad genética e inflamación crónica

La inestabilidad genética y la inflamación crónica son propiedades determinantes para que la progresión tumoral tenga éxito, al asegurar la instauración de los sellos del cáncer, la inestabilidad genética se manifiesta a nivel genético, e incluye mutaciones, traslocaciones, amplificaciones, inestabilidad cromosomal (ej. alteraciones estructurales y numéricas ⁽¹⁶⁾). Además, la progresión tumoral cursa con aberraciones en la regulación de la expresión genética, tales como patrones alterados de expresión de microARNs, cambios en los patrones de metilación de los promotores y en la acetilación de las histonas. Estas modificaciones justifican la expresión aberrada de antígenos, asociados y específicos de tumor, los que constituyen señales de alerta para el sistema inmune ⁽¹⁵⁾.

Aunque será tratado con más profundidad en el último trabajo de esta serie de revisiones, vale desatacar que la inmunoterapia basada en el bloqueo de los puntos de control de la inmunidad resulta más efectiva en los tumores con mayor carga mutacional y defectos en los mecanismos de reparación del ADN, o sea en aquellos que resultan más inmunogénicos ⁽¹⁵⁾.

La inestabilidad genética se ve reforzada por la afectación de los mecanismos de reparación del ADN y la pérdida de expresión de p53. Adicionalmente, la expresión de HIF1, no solo favorece la reprogramación metabólica y la neo-angiogénesis (como ya se mencionó), sino que además induce la transcripción de microARNs que modulan negativamente la expresión de proteínas de reparación del ADN, lo cual refuerza la inestabilidad genética ⁽¹³⁾.

La relación entre la inflamación crónica y el desarrollo de neoplasias fue descrita por primera vez en el siglo XIX por el doctor Rudolf Virchow, este proceso condiciona la presencia de mediadores proinflamatorios moleculares y celulares en el microambiente tumoral (85). La inflamación crónica puede ser causa o consecuencia de la transformación neoplásica, que recibe el carácter de extrínseca o intrínseca, respectivamente ⁽¹⁰⁾.

Se reconoce que alrededor del 25 % de los tumores tiene su origen en un estado inflamatorio crónico previo, con origen infeccioso o aséptico. La activación de oncogenes y la pérdida de actividad de genes supresores de tumores, favorece la instauración de un programa inflamatorio crónico que 1) condiciona la activación de factores de transcripción



como NFκβ y el inflamasoma ; 2) incrementa la concentración de citoquinas como IL1β, IL6 y TNF en el microambiente tumoral ; 3) modifica la expresión y actividad de microARNs con actividad protumoral, como los miembros de la familia y 4) favorece el infiltrado al microambiente tumoral de macrófagos proinflamatorios M1, conocidos como macrófagos asociados a tumor y de células mieloides con actividad supresora⁽¹²⁾.

Carcinogénesis

La carcinogénesis es un proceso complejo que implica la transformación de células normales en células cancerosas. Este fenómeno resulta de alteraciones genéticas y moleculares que afectan la regulación celular, el crecimiento y la diferenciación. Factores como la exposición a carcinógenos ambientales, mutaciones genéticas espontáneas o hereditarias desencadenan cambios que permiten la proliferación descontrolada y la evasión de los mecanismos normales de supresión tumoral⁽¹²⁾.

Durante la carcinogénesis, las células experimentan etapas clave, incluida la iniciación, promoción y progresión tumoral. La iniciación implica la adquisición de mutaciones genéticas, la promoción estimula la expansión selectiva de células iniciadas y la progresión conlleva cambios adicionales que llevan a la malignidad completos, los mecanismos moleculares incluyen la desregulación de genes supresores de tumores, la activación de oncogenes, la inestabilidad genómica y la resistencia a la apoptosis. Además, la influencia del microambiente tumoral y el sistema inmunológico juega un papel crucial en la evolución de la carcinogénesis⁽¹⁴⁾.

Comprender la carcinogénesis es esencial para el desarrollo de estrategias preventivas y terapéuticas más efectivas. Investigaciones continuas sobre las vías moleculares involucradas en este proceso permitirán identificar blancos terapéuticos específicos y mejorar las intervenciones clínicas para prevenir y tratar el cáncer, la carcinogénesis, o proceso por el cual las células se transforman en células cancerosas, puede conducir al desarrollo de diversas patologías cancerosas⁽¹¹⁾.

Las patologías asociadas a la carcinogénesis son amplias y pueden afectar prácticamente cualquier tejido u órgano del cuerpo. Algunas de las patologías más comunes relacionadas con la carcinogénesis incluyen:

- Cáncer de Pulmón: Asociado principalmente con la exposición al tabaco y carcinógenos ambientales.
- Cáncer de Mama: Puede ser influenciado por factores genéticos y hormonales, así como por otros factores ambientales.
- Cáncer Colorrectal: Se cree que las mutaciones genéticas y factores ambientales contribuyen a su desarrollo.
- Cáncer de Próstata: La carcinogénesis en la próstata puede estar relacionada con cambios genéticos y factores hormonales.

- Leucemia: Implica la transformación maligna de células sanguíneas en la médula ósea.
- Cáncer de Piel: Relacionado con la exposición a la radiación ultravioleta y otros carcinógenos.
- Cáncer de Hígado: Puede estar vinculado a infecciones crónicas por hepatitis B o C, así como a la exposición a toxinas hepáticas.
- Cáncer de Páncreas: Se asocia con mutaciones genéticas y factores de riesgo como el tabaquismo y la obesidad.
- Cáncer de Ovario: Se ha sugerido que factores genéticos y hormonales desempeñan un papel en su carcinogénesis.
- Cáncer de Cuello Uterino: Asociado a la infección persistente por el virus del papiloma humano (VPH).

Es importante destacar que las patologías cancerosas son heterogéneas y multifactoriales, involucrando factores genéticos, ambientales y de estilo de vida. La comprensión de la carcinogénesis y sus factores desencadenantes es crucial para el desarrollo de estrategias de prevención, detección temprana y tratamiento más efectivas ⁽¹²⁾.

En conclusión, la carcinogénesis es un proceso multifactorial y progresivo, que condiciona importantes cambios morfológicos y funcionales en las células, estas modificaciones están sustentadas en una serie de vías oncogénicas altamente relacionadas y redundantes que le confieren cualidades excepcionales a las células transformadas, como la capacidad de multiplicarse al margen de las señales tróficas y de evolucionar a nivel somático, estas señales no solo son relevantes a nivel intracelular, sino que determinan la interacción entre células neoplásicas e incluso, entre estas y otras poblaciones no transformadas ubicadas en el microambiente tumoral ⁽¹¹⁾.

El concepto de sellos del cáncer ha resultado en un ejercicio académico muy valioso que permite enmarcar todos estos cambios en ocho cualidades, a la par que organiza las diferentes estrategias terapéuticas dirigidas a controlar la progresión tumoral en base a su impacto sobre uno o varios de los sellos del cáncer. La necesidad de los tumores de evadir la vigilancia del sistema inmune evidencia el valor que tiene la manipulación de la interacción entre el sistema inmune y los tumores como alternativa terapéutica. Este tema será tratado a profundidad en el próximo, y último, trabajo de esta serie ⁽¹⁴⁾.

- Se identificaron y analizaron diversas alteraciones moleculares asociadas con la carcinogénesis, incluyendo cambios genéticos y epigenéticos.
- La transformación celular maligna se vinculó a eventos moleculares específicos, proporcionando una comprensión más profunda de los mecanismos que impulsan el desarrollo de neoplasias.
- La respuesta celular a la formación de neoplasias se caracterizó, subrayando la plasticidad y adaptabilidad de las células frente a condiciones cancerosas.

- Los hallazgos resaltan la complejidad de la carcinogénesis y sugieren posibles vías para investigaciones futuras y desarrollo de terapias específicas.
- La comprensión detallada de las alteraciones moleculares en la carcinogénesis puede tener implicaciones clínicas significativas para mejorar el diagnóstico y tratamiento de las neoplasias.

Tabla 1. Enfermedades que desencadenan carcinogénesis

#CASO	TEMA	OBJETIVO	FUNDAMENTO	INCIDENCIA PATOLOGICA	REFERENCIA
CASO1	Paciente de 21 años de edad que el 19 de marzo de 2014 acudió a la consulta de Oncología del Hospital Gubernamental de Mbabane en Suazilandia por presentar un nódulo en la mama derecha Stopeck AT, Thompson PA, Pavani C, Harris JE. Breast cancer. Medscape. 2015 Oct [citado 9 Nov 2015].	El objetivo principal en el manejo del cáncer de mama es proporcionar un tratamiento integral que tenga como objetivo curar la enfermedad cuando sea posible, prolongar la supervivencia, mejorar la calidad de vida y reducir la posibilidad de recurrencia.	Es una enfermedad en la que las células mamarias se multiplican de manera anormal y descontrolada, formando un tumor maligno en la mama, en este caso clínico se presentó en este paciente un nódulo en la mama derecha con dolor. El 25 de abril la afectada retornó a la consulta de Oncología con el diagnóstico de carcinoma ductal invasivo en estadio IIIB, según el Cancer Staging Manual (2010) del American Joint Committee on Cancer, por lo que fue remitida a Sudáfrica para que le fuera aplicada quimioterapia neoadyuvante citoreductora. En la última consulta de seguimiento realizada en junio de 2015, la paciente mostraba mejoría clínica y humoral, dada por la reducción del tamaño del tumor y de las cifras del marcador tumoral Ca 15-3.	Cabe señalar que la tasa de incidencia de cáncer de mama aumenta con la edad: de 1,5 por 100 000 mujeres en las edades de 20-24 años a un pico de 421,3 por 100 000 féminas de 75-79 años. De igual forma, 95 % de los nuevos casos son mujeres mayores de 40 años y la edad media en el momento del diagnóstico es de 61 años.	Stopeck AT, Thompson PA, Pavani C, Harris JE. Breast cancer. Medscape. 2015 Oct [citado 9 Nov 2015].

Caso#	Tema	Objetivo	Fundamento	Incidencia patologica	Referencia
CASO 2	Paciente mujer de 61 años de edad, quien tuvo un antecedente patológico de Carcinoma Ductal Infiltrante de Mama, estadio clínico II, libre de enfermedad por 23 años. En estudios de control se descubrió una lesión parenquimatosa ocupante de espacio en riñón izquierdo que comprometía la pelvis renal.	Proporcionar un tratamiento integral que tenga como objetivo curar la enfermedad cuando sea posible, prolongar la supervivencia, mejorar la calidad de vida y reducir la posibilidad de recurrencia.	La tinción inmunohistoquímica reveló el siguiente estado del tumor: CK AE1-AE3: positividad intensa difusa en los dos componentes neoplásicos, VIMENTINA: positividad intensa difusa en células neoplásicas claras y negativa en el otro componente neoplásico ductal, CD10: positividad intensa difusa en células neoplásicas claras y negativa en el componente neoplásico ductal, CCR: positividad intensa difusa en células neoplásicas claras y negativa en el componente neoplásico ductal	En los hallazgos histopatológicos se evidenció una Neoplasia Epitelial Maligna rodeada por una cápsula, constituida por células redondeadas y poligonales con abundante citoplasma claro, núcleo hipercromático, vasculatura ramificada y delicada, formando áreas sólidas y quísticas; que desplazan el parénquima renal. Además, se identificó un área de células dispuestas en cordones y ductos, con citoplasma eosinófilo escaso, núcleo hipercromático vesiculoso y escasas mitosis. Se concluye en el diagnóstico de Metástasis de carcinoma ductal moderadamente diferenciado (SBR Grado II) de mama, sobre Carcinoma Renal de Células Claras.	Granville LA, Ostrowski ML, Truong LD, Shen S. Pathologic quiz case: unusual morphology in an otherwise classic renal cell carcinoma. Tumor-to-tumor metastasis: pulmonary adenocarcinoma metastatic to clear cell renal cell carcinoma.

La carcinogénesis es un proceso complejo que implica la transformación de células normales en células cancerosas, a lo largo de los años, la investigación ha proporcionado una gran cantidad de información sobre los mecanismos y factores involucrados en la carcinogénesis. Algunos de los resultados clave sobre la carcinogénesis incluyen ⁽¹⁷⁾.

Mutaciones genéticas: Las mutaciones en ciertos genes, como los oncogenes y los genes supresores de tumores, desempeñan un papel fundamental en la carcinogénesis, estas mutaciones pueden activar genes que promueven el crecimiento celular descontrolado oncogenes o desactivar genes que normalmente suprimen el crecimiento celular genes supresores de tumores ⁽¹⁷⁾.

Inestabilidad genómica: La inestabilidad genómica, que puede ser causada por defectos en los sistemas de reparación del ADN, aumenta la probabilidad de acumulación de mutaciones y la aparición de células cancerosas.

Interacción gen-ambiente: Factores ambientales, como la exposición a carcinógenos químicos, radiación ionizante, infecciones virales y factores de estilo de vida como el tabaquismo y la dieta, pueden interactuar con la susceptibilidad genética para influir en el desarrollo del cáncer ⁽¹⁷⁾.

Progresión tumoral: La carcinogénesis implica una serie de etapas que van desde la transformación celular inicial hasta la formación de tumores malignos, estas etapas incluyen la iniciación, promoción y progresión tumoral, cada una de las cuales implica cambios genéticos y epigenéticos que aumentan la capacidad de las células para crecer y propagarse de manera descontrolada ⁽¹⁷⁾.

Microambiente tumoral: El microambiente que rodea a los tumores, que incluye células inmunitarias, células estromales y factores de crecimiento, juega un papel crucial en el crecimiento y la progresión tumoral.

En los casos clínicos se presentó una progresión tumoral por metástasis en la paciente de 21 años de edad y la otra paciente mujer de 61 años de edad, quien tuvo un antecedente patológico de Carcinoma Ductal Infiltrante de Mama, estadio clínico II, libre de enfermedad por 23 años, en estudios de control se descubrió una lesión parenquimatosa ocupante de espacio en riñón izquierdo que comprometía la pelvis renal en lo que indica que hubo una propagación hacia el riñón, estos casos resaltan la importancia de diagnosticar y tratar adecuadamente el trastorno de pánico ^(18,19)

La carcinogénesis es fundamental para comprender los mecanismos subyacentes del cáncer y desarrollar estrategias efectivas para su prevención y tratamiento. Es un campo de investigación dinámico que continúa evolucionando a medida que se descubren nuevos conocimientos y enfoques terapéuticos como:



Mecanismos moleculares: Se discute cómo las mutaciones genéticas y los cambios epigenéticos contribuyen a la transformación celular y al desarrollo del cáncer. Esto incluye la activación de oncogenes, la inactivación de genes supresores de tumores, la inestabilidad genómica y la regulación aberrante de vías de señalización celular que afecta al organismo ⁽²⁰⁾.

Interacción gen-ambiente: Se examina cómo los factores ambientales, como la exposición a carcinógenos químicos, la radiación, las infecciones virales y los hábitos de vida, pueden interactuar con la predisposición genética para aumentar el riesgo de cáncer, esta interacción puede variar según el tipo de cáncer y la susceptibilidad individual ⁽²⁰⁾.

Estadios de la carcinogénesis: Se discute cómo la carcinogénesis progresa a través de diferentes etapas, incluida la iniciación, promoción y progresión tumoral. Cada etapa implica cambios genéticos y epigenéticos que aumentan la capacidad de las células para crecer y propagarse de manera descontrolada hacia otros órganos que podría conllevar a la muerte ⁽²⁰⁾.

Microambiente tumoral: Se analiza cómo el microambiente que rodea a los tumores, que incluye células inmunitarias, células estromales y factores de crecimiento, puede influir en el crecimiento y la progresión tumoral, esta interacción entre las células tumorales y su entorno puede tener implicaciones importantes para el pronóstico y la respuesta al tratamiento ⁽²⁰⁾.

Prevención y tratamiento: Se consideran enfoques para prevenir el cáncer y tratarlo en diferentes etapas de la enfermedad, esto puede incluir intervenciones para reducir la exposición a carcinógenos, pruebas de detección temprana, terapias dirigidas y terapias inmunológicas.

CONCLUSIONES

La carcinogénesis ejerce un impacto significativo en el entorno ambiental, donde la exposición a compuestos químicos, toxinas relacionadas con el entorno laboral constituyen factores de riesgo de primer orden para su desarrollo. Los efectos que conlleva la carcinogénesis se observan en diversos contextos y grupos de población, lo que subraya su amplia relevancia en la salud humana.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fernández Garrote L, Lence Anta JJ, Casanova Vigo C, Rodríguez Noriega A, Porto Verdecia M. Biología molecular de los procesos neoplásicos. Rev Cubana Invest Bioméd. 1997;16(1):46-58.

2. ¿Qué es la neoplasia? Tipos, causas y tratamientos [Internet]. Formación Alcalá. 2021 [citado 22 Mar 2024]. Disponible en:



<https://www.formacionalcala.com/articulos/148/que-es-la-neoplasia-tipos-causas-y-tratamientos>

3. Organización Panamericana de la Salud. Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud. CIE-10. Décima revisión. Washington, D.C.: OPS; 2003.
4. León JD, Pareja A. Inmunología del cáncer II: bases moleculares y celulares de la carcinogénesis. Horiz Med (Lima). 2019;19(2):84-92.
5. López Matamala CS, Romero Warnken FP. Mecanismos de acción de la microbiota oral en el desarrollo del cáncer. Revisión sistemática exploratoria. [Trabajo de grado]. Santiago: Universidad de Chile; 2021.
6. Suero LEL, Navarro EVH, Chicaiza JO, Valencia SEV, Jara GDLMQ, Alulema XP. Repercusión de la nutrición en la epidemiología, epigenética y clínica de las enfermedades neoplásicas malignas. Mediciencias UTA. 2019;3(4):12-23.
7. Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ. Natural innate and adaptive immunity to cancer. Annu Rev Immunol. 2011;29:235-71.
8. Organización Mundial de la Salud. Global Cancer Observatory [Internet]. Francia: OMS; 2018. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>
9. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2017. Atlanta: American Cancer Society; 2017. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2017/cancer-facts-and-figures-2017.pdf>
10. Fulop T, Larbi A, Dupuis G, Le Page A, Frost EH, Cohen AA, et al. Immunosenescence and Inflamm-Aging As Two Sides of the Same Coin: Friends or Foes?. Front Immunol. 2018;8:1960.
11. Organización Mundial de la Salud. Envejecimiento y salud [Internet]. Ginebra: OMS; 2018. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/envejecimiento-y-salud>
12. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell. 2000;100(1):57-70.
13. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011;144(5):646-74.
14. Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment. Cancer Cell. 2012;21(3):309-22.



15. Greaves M, Maley CC. Clonal evolution in cancer. *Nature*. 2012;481(7381):306-13.
16. Clark J, Attard G, Jhavar S, Flohr P, Reid A, De-Bono J, et al. Complex patterns of ETS gene alteration arise during cancer development in the human prostate. *Oncogene*. 2008;27(14):1993-2003.
17. Aranda-Souza MA, Rosselli-Cock P, Cisneros-Solano SA, Tenorio-Botello SA. Epidemiología del cáncer de mama en México: análisis de las proyecciones para el 2050. *Salud Publica Mex*. 2011;53(5):394-401.
18. Stopeck AT, Thompson PA, Pavani C, Harris JE. Breast cancer [Internet]. *Medscape*. 2015 [citado 9 Nov 2015]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/1945842-overview>
19. Granville LA, Ostrowski ML, Truong LD, Shen S. Pathologic quiz case: unusual morphology in an otherwise classic renal cell carcinoma. Tumor-to-tumor metastasis: pulmonary adenocarcinoma metastatic to clear cell renal cell carcinoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2006;130(4):e37-9.
20. Sacca PA. Expresión de genes involucrados en la regulación del ciclo celular y proliferación en carcinomas mamarios. [Tesis doctoral]. La Plata: Universidad Nacional de La Plata; 2014. Disponible en: <https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/60985>

Declaración de conflictos de intereses:

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Contribución de los autores:

NJPV, GFRM, CABL y APMV: conceptualización, curación de datos, investigación, metodología, administración del proyecto, visualización, redacción-borrador original, redacción, revisión y edición.

Financiación:

No se recibió financiación para el desarrollo del presente artículo.

