

Cáncer de pulmón en no fumadores: efecto combinado de la contaminación ambiental y las mutaciones

Publicado el: 15-09-2022

La proporción de cáncer de pulmón entre los no fumadores ha ido en aumento durante años. Pero, ¿por qué los no fumadores son susceptibles de desarrollar estos cánceres?

Investigadores ingleses dan una respuesta al demostrar que la contaminación del aire, a través de partículas en suspensión, estaría involucrada en la inducción de la proliferación tumoral en individuos con cierto tipo de mutación genética.

Las mismas partículas que acentúan el cambio climático, "también impactan directamente en nuestra salud a través de un importante mecanismo cancerígeno hasta ahora desconocido a nivel de las células pulmonares", explicó el Dr. Charles Swanton, oncólogo torácico del *University Hospital London* (UCLH) e investigador del *Francis Crick Institute*, ambos en Londres, Reino Unido.

Un hallazgo que establece un vínculo claro entre el cambio climático y la salud humana, tal como lo promueve el concepto "Una sola salud" (*One health*) respaldado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y una conclusión a favor de fuertes políticas de prevención (ver recuadro). El estudio se presentó en el Simposio Presidencial del Congreso de la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) de 2022 el sábado 10 de septiembre.

El papel de las partículas en suspensión

El vínculo entre la contaminación y el cáncer de pulmón se conoce desde hace veinte años. Las partículas finas, que se encuentran en el escape de los vehículos de motor y en el humo de los combustibles fósiles, se asocian con un mayor riesgo de cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) y se cree que son responsables de más de 250.000 muertes por cáncer de pulmón cada año.

"Existe una asociación bien conocida entre la contaminación y el cáncer de pulmón, pero hasta ahora no sabíamos si la contaminación podría ser una causa directa de la enfermedad y, de ser así, cómo", explicó el Dr. Swanton, durante la conferencia de prensa en el congreso. Es un hecho. Un estudio realizado sobre casi medio millón de personas que viven en Inglaterra, Corea del Sur y Taiwán demostró que la exposición a concentraciones crecientes de partículas finas en el aire con un diámetro de 2,5 μm (PM 2,5) está relacionada con un mayor riesgo de cáncer de pulmón de células no pequeñas en individuos portadores de una mutación de riesgo, en este caso la del receptor de factor de crecimiento epidérmico (*EGFR*).

Las mutaciones, una condición necesaria pero no suficiente

En segundo lugar, los investigadores establecieron la base mecánica sobre la que se establece este vínculo. Efectivamente, han demostrado en humanos y en laboratorio el papel desencadenante del cáncer de pulmón que podría tener la exposición a la contaminación en portadores de determinadas mutaciones, y en particular las del gen *EGFR*; presentes en aproximadamente la mitad de las personas con cáncer de pulmón, incluidas aquellas que nunca han fumado. "Estas mutaciones se observan en más de la mitad de las biopsias de tejido

pulmonar sano, son una consecuencia natural de la edad. Por lo tanto, son necesarias, pero no suficientes para que se desarrolle el cáncer: es en contacto con la contaminación que las células madre cancerosas proliferarán y darán lugar a un tumor. Esto es el comienzo de una explicación de la capacidad de los carcinógenos ambientales que no causan mutaciones en el ADN para desencadenar cánceres", explicó el Dr. Swanton.

El modelo de promotor de tumores "Berenblum 1947"

Porque, ¿cómo explicar entonces que, albergando la misma mutación de riesgo, algunas personas desarrollen cáncer de pulmón y otras no, en particular cuando no se enfrentan al carcinógeno que es el tabaco, sabiendo que no presentan una firma mutacional específica? Para averiguarlo, los investigadores probaron un modelo establecido hace más de cincuenta años, conocido como Berenblum 1947, en ratones para explicar el desarrollo de los melanomas. "Este modelo establece que desarrollar un tumor requiere, en primer lugar, un evento inicial, que ahora probablemente sabemos que es una mutación, y en segundo lugar, un promotor, aquí la contaminación del aire a través de partículas PM 2,5", explicó el Dr. Swanton. Uno solo de estos eventos no es suficiente para desencadenar la patología. Curiosamente, las mutaciones que sirven como conductoras, es decir, las del tipo *KRAS* pero también las del *EGFR*, que se sabe que desempeñan un papel en el cáncer de pulmón, están presentes en tejidos pulmonares histológicamente sanos y en sujetos libres de cáncer, detalló el investigador.

El estudio de correlación geográfica entre la contaminación y los cánceres encontró mediante perfilado mutacional ultraprofundo que entre 18% y 33% de los tejidos pulmonares sanos albergan mutaciones conductoras del tipo *EGFR* y *KRAS*, en ausencia de malignidad.

Transformación y expansión

Con base en la evidencia inicial de correlación geográfica, los investigadores continuaron su demostración de ajuste con el modelo "Berenblum 1947" al exponer ratones a la contaminación del aire. Una experiencia que dio como resultado un aumento en el número y la gravedad de los tumores en animales que albergaban las mutaciones en cuestión. Esto sugiere que la contaminación del aire promueve la carcinogénesis en células portadoras de mutaciones de riesgo.

Además, detalló el Dr. Swanton, en ratones, estas mismas partículas de contaminantes atmosféricos favorecieron modificaciones rápidas de las células de las vías respiratorias portadoras de mutaciones del tipo *EGFR* y *KRAS*, que acabaron asemejándose a células progenitoras oncogénicas.

El papel de la citocina proinflamatoria interleucina-1?

Para validar definitivamente su investigación, los investigadores también demostraron que la contaminación del aire aumentó la entrada de macrófagos que secretan la citocina proinflamatoria interleucina-1?, estimulando así la proliferación de células portadoras de mutaciones *EGFR* en tejidos sanos en contacto con partículas finas, explicando así la expansión de las células cancerosas.

Apoyaron la validez de sus resultados al demostrar que, por el contrario, el bloqueo de la interleucina-1 β inhibía el desarrollo de cáncer de pulmón. Hallazgos que confirman los resultados de un importante ensayo clínico anterior que demostró una disminución dependiente de la dosis en la incidencia de cáncer de pulmón en personas tratadas con canakinumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra la interleucina-1 β .^[5]

Reducir las emisiones de gases de efecto invernadero en un 50 % para 2030

Al final, "hemos demostrado, primero, una fuerte correlación entre la distribución geográfica de partículas contaminantes (PM 2,5) con la incidencia de cáncer de pulmón en no fumadores, luego, en tres modelos de roedores, la relación de causa y efecto, y dependiente de la dosis entre la exposición a la contaminación y la proliferación de tumores más agresivos. Y finalmente, que la interleucina-1 β promueve la diferenciación, la proliferación de células que albergan mutaciones similares a EGFR en una especie de células madre cancerosas, y que la inhibición por canakinumab, un anti-IL1, podría reducir esta proliferación, con un efecto de dosis", resumió el oncólogo inglés.

Para el Dr. Swanton, este descubrimiento supone una obligación en términos de salud pública para reducir los niveles de estos contaminantes, productos de la combustión de combustibles fósiles: "Debemos reducir las emisiones de gases de efecto invernadero en un 50% para 2030, y con ello lograremos reducir naturalmente los niveles de PM 2,5", dijo en conferencia de prensa. Y tanto más cuanto que las partículas finas son responsables de muchas otras patologías, y en particular en el campo cardiovascular .

El estudio también confirmó que el bloqueo de la interleucina-1 β podría inhibir el desarrollo del cáncer de pulmón al bloquear la transformación de las células pulmonares en células madre cancerosas en contacto con la contaminación, el investigador también argumentó que la interleucina-1 β debería explorarse en el futuro como un nuevo enfoque potencial para la prevención, antes de la aparición del cáncer.

Fuente: <https://netsaluti.com>