

AIDA TÓRTOLA NAVARRO
LIDIA B. ALEJO

DISEÑO DE PROGRAMAS DE EJERCICIO FÍSICO EN POBLACIÓN ONCOLÓGICA



DISEÑO DE PROGRAMAS DE EJERCICIO FÍSICO EN POBLACIÓN ONCOLÓGICA

Nota para los lectores

Este libro contiene fotografías que ilustran aspectos relevantes del contenido. Se han incorporado códigos QR junto a ellas para facilitar su visualización en color y con mayor detalle.

COLECCIÓN:
CIENCIAS DEL DEPORTE



Queda prohibida, salvo excepción prevista en la ley, cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública y transformación de esta obra sin contar con autorización de los titulares de la propiedad intelectual. La infracción de los derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual (arts. 270 y sigs. Código Penal). El Centro Español de Derechos Reprográficos (www.cedro.org) vela por el respeto de los citados derechos.

AIDA TÓRTOLA NAVARRO
LIDIA B. ALEJO (COORDINADORAS)

DISEÑO DE PROGRAMAS DE EJERCICIO FÍSICO EN POBLACIÓN ONCOLÓGICA



**EDITORIAL
SÍNTESIS**

Consulte nuestra página web: **www.sintesis.com**
En ella encontrará el catálogo completo y comentado

© Aida Tórtola Navarro
Lidia B. Alejo (Coordinadoras)

.....

© EDITORIAL SÍNTESIS, S. A.
Vallehermoso, 34
28015 Madrid
<http://www.sintesis.com>

.....

ISBN
978-84-1357-441-7
Depósito Legal
M. 13.979-2025

.....

Impreso en España - Printed in Spain

.....

Reservados todos los derechos. Está prohibido, bajo las sanciones penales y el resarcimiento civil previstos en las leyes, reproducir, registrar o transmitir esta publicación, íntegra o parcialmente, por cualquier sistema de recuperación y por cualquier medio, sea mecánico, electrónico, magnético, electroóptico, por fotocopia o por cualquier otro, sin la autorización previa por escrito de Editorial Síntesis, S. A.

Índice

<i>Relación de autores por capítulos</i>	11
<i>Prólogo</i>	15
<i>Introducción: prescripción de ejercicio físico en patologías</i>	17
I. Conceptos básicos	17
II. Prescripción de ejercicio físico y papel de los educadores físicos (EFD) en el proceso.....	20
1. Introducción al ejercicio físico en población oncológica	23
1.1. Por qué incluir programas de ejercicio físico en población oncológica	23
1.1.1. Efectos y consecuencias sobre la enfermedad.....	23
1.2. Qué situación nos encontramos en la población oncológica	26
1.3. Cómo debemos abordar el diseño de los programas de ejercicio físico	26
2. Estudio de la patología	31
2.1. Etiología y fisiopatología del cáncer.....	31
2.1.1. Conceptos previos	31
2.1.2. Fases del cáncer	33
2.1.3. Factores genéticos relacionados con el cáncer	35

2.1.4. Sellos distintivos del cáncer	39
2.1.5. Factores hereditarios asociados con el cáncer	43
2.1.6. Factores ambientales relacionados con el cáncer	43
2.1.7. Modelos preclínicos de estudio	47
2.2. Efectos secundarios del proceso oncológico y su impacto sobre el ejercicio físico	49
2.2.1. Efectos secundarios relacionados con los tratamientos oncológicos	50
2.2.2. Clasificación de los efectos secundarios del tratamiento oncológico según sistemas afectados y su relación con el ejercicio físico	53
2.2.3. Conclusiones	62
3. Tratamientos	63
3.1. Tratamientos quirúrgicos	63
3.1.1. Impacto físico de la cirugía en el paciente	64
3.1.2. Estrategias para la disminución del impacto físico tras la cirugía por cáncer	65
3.1.3. Prehabilitación y rehabilitación preoperatoria	67
3.1.4. Rehabilitación perioperatoria	69
3.1.5. Rehabilitación postoperatoria	69
3.1.6. Impedimentos para la reincorporación precoz a la actividad física	70
3.1.7. Recomendaciones del cirujano para la actividad física postoperatoria	75
3.2. Quimioterapia	76
3.2.1. Miopatía secundaria a quimioterapia	76
3.2.2. Toxicidades de los tratamientos oncológicos	83
3.2.3. Descripción y caracterización de las toxicidades más relevantes	85
3.2.4. Conclusiones	91
3.3. Radioterapia	91
3.3.1. Fundamentos de la radioterapia	94
3.3.2. Radiosensibilidad	97
3.3.3. Relación dosis-respuesta y fraccionamiento de la dosis	98
3.3.4. Tipos de radioterapia	100
3.3.5. Proceso de tratamiento	103
3.3.6. Técnicas de tratamiento	109
3.3.7. Efectos secundarios	114
3.4. Tratamientos dirigidos, inmunoterapia y terapia hormonal en oncología	115
3.4.1. Terapias dirigidas	116
3.4.2. Inmunoterapia	119
3.4.3. Hormonoterapia	122

4. Valoración física en el paciente oncológico	127
4.1. Evaluación de la fuerza y la capacidad funcional.....	127
4.1.1. Entrenamiento de fuerza contra los efectos secundarios	127
4.1.2. Evaluación dinámica de la fuerza	129
4.1.3. Capacidad de salto vertical como modo de evaluación de fuerza ante cargas submáximas.....	141
4.1.4. Evaluación de la fuerza isométrica.....	143
4.1.5. Evaluación de la capacidad funcional	148
4.2. Valoración cardiorrespiratoria	153
4.2.1. Valoración en laboratorio y valoración por pruebas de campo	154
4.2.2. Consideraciones previas a la realización de los test de valoración cardiorrespiratoria	155
4.2.3. Valoración cardiorrespiratoria en laboratorio	157
4.2.4. Valoración cardiorrespiratoria mediante pruebas de campo.....	162
4.3. Valoraciones complementarias.....	164
4.3.1. La calidad de vida	165
4.3.2. El equilibrio.....	168
4.3.3. Times Sit to Stand Test.....	173
4.3.4. El dolor.....	175
4.3.5. Conclusiones.....	178
5. Prescripción del ejercicio en población oncológica	179
5.1. Prescripción del entrenamiento de fuerza.....	179
5.1.1. El músculo esquelético en el paciente oncológico	180
5.1.2. Evidencia científica sobre la eficacia y beneficios del entrenamiento de fuerza en población oncológica	181
5.1.3. Prescripción y programación del entrenamiento de fuerza.....	182
5.1.4. Recomendaciones generales	184
5.1.5. Métodos para programar la intensidad en el entrenamiento de fuerza ...	185
5.1.6. Otras tendencias de prescripción y programación del entrenamiento de fuerza.....	189
5.1.7. Programación del entrenamiento de fuerza en pacientes oncológicos.....	189
5.1.8. Inicio de la programación del ejercicio de fuerza, cómo y cuándo comenzar	190
5.1.9. Consideraciones especiales en la prescripción de entrenamiento de fuerza en el paciente oncológico.....	195
5.2. Programación de ejercicio cardiovascular	196
5.2.1. Recomendaciones de ejercicio cardiovascular a la semana	197
5.2.2. Beneficios del ejercicio cardiovascular en el paciente oncológico.....	200

5.2.3. Tipos de actividades cardiovasculares	203
5.2.4. Prescripción de ejercicio cardiovascular en pacientes oncológicos	206
5.3. Actividades cuerpo-mente	210
5.3.1. Principales actividades cuerpo-mente	211
5.3.2. Otras actividades	217
5.3.3. Consideraciones en la prescripción de actividades cuerpo-mente	219
5.4. Actividades deportivas	221
5.4.1. La marcha nórdica	222
5.4.2. El barco dragón	228
5.5. Motivación y adherencia en los programas de ejercicio físico: avances e indicaciones orientadas al paciente oncológico	242
5.5.1. Entendiendo la adherencia a la actividad física	242
5.5.2. Sobre la motivación	243
5.5.3. Incrementar la adherencia y motivación al ejercicio físico	244
6. Condicionantes específicos	249
6.1. La fatiga relativa al cáncer	249
6.1.1. Etiología	249
6.1.2. Diagnóstico	252
6.1.3. Tratamiento	254
6.1.4. Ejercicio físico y actividad física en el contexto de la fatiga	256
6.2. Ejercicio físico y linfedema secundario al cáncer	259
6.2.1. Breve introducción al sistema linfático	259
6.2.2. ¿Qué es el linfedema?	260
6.2.3. Ejercicio físico y linfedema	262
6.2.4. Explicación fisiológica de los beneficios del ejercicio físico en el linfedema	264
6.2.5. Prescripción y programación de ejercicio físico de ejercicio físico	265
6.3. Osteoporosis y ejercicio en el paciente con cáncer	267
6.3.1. La osteoporosis y la metástasis ósea: dos realidades que pueden coexistir	268
6.3.2. Seguridad y eficacia del ejercicio físico en la salud ósea en el cáncer	270
6.3.3. Seguridad y eficacia del ejercicio físico en la metástasis ósea	272
6.3.4. Claves en la intervención con ejercicio físico en la osteoporosis en el cáncer	273
6.3.5. Claves en la intervención con ejercicio físico en la metástasis ósea	275
6.4. Disfunciones cardiorrespiratorias	277
6.4.1. Patologías cardiovasculares en población oncológica	278

6.4.2. <i>Patologías respiratorias en población oncológica y consideraciones para el ejercicio físico</i>	283
6.4.3. <i>Recomendaciones generales para la prescripción, programación y monitorización de ejercicio físico en caso de patología cardiorrespiratoria</i>	292
6.5. <i>Ejercicio físico con ostomías</i>	294
6.5.1. <i>Prevalencia de pacientes con estoma</i>	296
6.5.2. <i>La importancia de la actividad física tras el diagnóstico de cáncer</i>	297
6.5.3. <i>El ejercicio físico en el paciente portador de estoma</i>	298
6.5.4. <i>Pautas para promover la actividad física desde los centros hospitalarios</i>	302
6.5.5. <i>Conclusiones</i>	303
6.6. <i>Cánceres toracoabdominales y uroginecológicos</i>	304
6.6.1. <i>Cáncer de mama</i>	304
6.6.2. <i>Cáncer de pulmón</i>	305
6.6.3. <i>Cáncer de páncreas</i>	307
6.6.4. <i>Cáncer de hígado</i>	308
6.6.5. <i>Cáncer de colon y recto</i>	309
6.6.6. <i>Cáncer de cuello uterino</i>	310
6.6.7. <i>Cáncer de vejiga</i>	312
6.6.8. <i>Cáncer de próstata</i>	313
6.6.9. <i>Aspectos generales para tener en cuenta en los procesos oncológicos</i>	314
6.6.10. <i>Consideraciones a valorar en los efectos secundarios generales derivados de los tratamientos oncológicos</i>	316
6.6.11. <i>Conclusiones</i>	319
7. <i>Ejercicio físico en niños y adolescentes oncológicos</i>	321
7.1. <i>Introducción</i>	321
7.2. <i>Fundamentos</i>	322
7.3. <i>Consideraciones sociales y culturales</i>	323
7.4. <i>Consideraciones en la programación de sesiones de ejercicio físico</i>	324
7.5. <i>Ejemplo de sesiones</i>	327
7.5.1. <i>Sesión de entrenamiento 1: entrenamiento de fuerza y flexibilidad</i>	327
7.5.2. <i>Sesión de entrenamiento 2: entrenamiento aeróbico y equilibrio</i>	328

8. Calidad y seguridad de los servicios de ejercicio para población oncológica	329
8.1. Introducción	329
8.2. La gestión de la calidad total en los servicios deportivos	330
8.3. Sistemas de gestión de la calidad	333
8.4. Legislación y normativa aplicable en la gestión de la calidad de las instalaciones y equipamientos deportivos	334
8.5. Gestión de la seguridad en la prestación de servicios deportivos	337
8.5.1. Identificación del riesgo	338
8.5.2. Evaluación del riesgo	339
8.5.3. Establecimiento de actividades preventivas y límite temporal para su materialización	340
8.5.4. Mantenimiento y monitorización de las actividades preventivas	340
8.6. Criterios de seguridad en los servicios deportivos dirigidos a población oncológica	341
8.7. Consideraciones	346
 Anexo: Impacto farmacológico	 347
 Bibliografía recomendada	 355

Relación de autores por capítulos

Introducción

- Lidia B. Alejo. *Doctora en Ciencias de la Actividad Física y el Deporte (Universidad Europea de Madrid)*

Capítulo 1

- Lidia B. Alejo. *Doctora en Ciencias de la Actividad Física y el Deporte (Universidad Europea de Madrid)*

Capítulo 2

- 2.1. Ana Ruiz Casado. *Doctora en Medicina. Jefa de sección de oncología médica en el Hospital Universitario Puerta de Hierro (Majadahonda, IDIPHISA)*
María Romero Elías. *Doctora en Ciencias de la Actividad Física y el Deporte (Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro-Segovia de Arana, IDIPHISA, Madrid).*
- 2.2. Lucía Sagarra Romero. *Doctora en Ciencias de la Actividad Física y el Deporte (Universidad San Jorge)*

Capítulo 3

- 3.1. Joaquín M. Muñoz Rodríguez. *M.D., Ph.D., FACS. (Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda)*
Manuel Fernández Rodríguez. *M.D. (Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda)*
Laura Román García de León *M.D. (Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda)*
Javier López Monclús *M.D., Ph.D., FACS (Universidad Autónoma de Madrid)*
José Luis Lucena de la Poza *M.D., Ph.D. (Universidad Autónoma de Madrid)*
- 3.2. Julio César Nieto Ramírez. *Licenciado en Medicina. Facultativo especialista en Oncología Médica. (Hospital Universitario Torrecárdenas)*
Mariana Teresa Peña Perea. *Licenciada en Medicina. Facultativo especialista en Oncología Radioterápica (Hospital Universitario Torrecárdenas)*
Adela Alcántara Cabello. *Graduada en Enfermería (Hospital Universitario Torrecárdenas)*
- 3.3. Ana Serradilla Gil. *Médica especialista en Oncología Radioterápica. Jefa de servicio de Oncología Radioterápica (Hospital Universitario de Jaén)*
- 3.4. Jerónimo Martínez-García. *Licenciado en Medicina (Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca)*
Ana Isabel Silvestre Ballesta. *Licenciada en Medicina (Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca)*
Miguel Ángel Lozano Roig. *Licenciada en Medicina (Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca)*

Capítulo 4

- 4.1. Francisco Franco López. *Doctorando en Ciencias de la Actividad Física y el Deporte. Grupo de investigación Human Performance and Sports Science (Facultad de Ciencias del Deporte, Universidad de Murcia)*
Amaya Jimeno Almazán. *Doctora en Medicina. Grupo de investigación Human Performance and Sports Science (Facultad de Ciencias del Deporte, Universidad de Murcia)*
Ángel Buendía-Romero. *Doctor en Ciencias de la Actividad Física y el Deporte. 1 GENUID Toledo Research Group, Faculty of Sport Sciences, University of Castilla-La Mancha, Centro de Investigación Biomédica en Red Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES), Instituto de Salud Carlos III, Madrid; Grupo Mixto de Fragilidad y Envejecimiento Exitoso UCLM-SESCAM, Universidad de Castilla-La Mancha-Servicio de Salud de Castilla-La Mancha, IDIS-CAM, Toledo*
Alejandro Hernández Belmonte. *Doctor en Ciencias de la Actividad Física y el Deporte. Departamento de Ciencias del Deporte (Facultad de Medicina, Salud y Deporte, Universidad Europea de Madrid)*

- 4.2. Luis A. Berlanga. *Doctor en Ciencias de la Salud (Universidad CEU Fernando III, EU Universities)*
 Aida Tórtola Navarro. *Doctora en Ciencias de la Actividad Física y el Deporte (Universidad CEU Fernando III, CEU Universities; Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Isabel I de Castilla)*
- 4.3. Unai Pérez de Arrilucea Le Floc'h. *Doctor en Biomedicina (Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Europea de Valencia; Grupo de Investigación en Calidad de Vida y Salud; Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Isabel I)*

Capítulo 5

- 5.1. Sergio Álvarez-Pardo. *Doctor en Ciencias de la Actividad Física y del Deporte (Universidad Isabel I)*
 Adrián Moreno-Villanueva. *Doctor en Ciencias de la Actividad Física y el Deporte (Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Isabel I; BIOVETMED & SPORTS-CI Research Group, Universidad de Murcia)*
- 5.2. Soraya Casla Barrio. *Doctora en Ciencias de la Actividad Física y el Deporte. (Directora Centros Ejercicio y Cáncer. Universidad Pontificia Comillas)*
 Mónica Castellanos Montealegre. *Doctora en Ciencias de la Actividad Física y el Deporte (Universidad de Castilla-La Mancha. Centros Ejercicio y Cáncer)*
- 5.3. Aida Tórtola Navarro. *Doctora en Ciencias de la Actividad Física y el Deporte (Universidad CEU Fernando III, CEU Universities; Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Isabel I de Castilla)*
 Carlos Díaz Calvo. *Graduado en Ciencia de la Actividad Física y el Deporte*
- 5.4. Nazaret Tilve Costas. *Diplomada en Magisterio especialidad Educación Física (Estudio 21 mets)*
 Patricio Luis López Tárrida. *Doctor en Educación Física y Deportiva (Universidad Pablo de Olavide)*
- 5.5. Julio Imbernon de Alvaro. *Doctorando en psicología social (Universidad de Murcia)*

Capítulo 6

- 6.1. Aida Tórtola Navarro. *Doctora en Ciencias de la Actividad Física y el Deporte (Universidad CEU Fernando III, CEU Universities; Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Isabel I de Castilla)*
- 6.2. María Alonso. *Doctoranda en Ciencias de la Actividad Física y el Deporte. Coordinadora del programa de ejercicio físico en oncología del Grupo GEICAM de Investigación en Cáncer de Mama*
 Laura González Fernández. *Doctora en Ciencias Biomédicas y de la Salud (Universidad Europea de Madrid)*
 Mónica de la Cueva Reguera. *Doctora en Fisioterapia (Universidad Europea de Madrid)*

- 6.3. Manuel Martín Olvera. *Licenciado en Ciencias de la Actividad Física y el Deporte (Instituto Profesional de Ejercicio Físico y Cáncer)*
Carlos Lloret Michán. *Licenciado en Ciencias de la Actividad Física y el Deporte (Instituto Profesional de Ejercicio Físico y Cáncer)*
- 6.4. Eduardo Salazar. *Doctor en Ciencias de la Actividad Física y el Deporte (Universidad Pablo de Olavide)*
Luis A. Berlanga. *Doctor en Ciencias de la Salud (Universidad CEU Fernando III, CEU Universities)*
Aida Tórtola Navarro. *Doctora en Ciencias de la Actividad Física y el Deporte (Universidad CEU Fernando III, CEU Universities; Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Isabel I de Castilla)*
- 6.5. Ana Ruiz Casado. *Doctora en Medicina. Jefa de sección de oncología médica en el Hospital Universitario Puerta de Hierro (Majadahonda, IDIPHISA)*
María Romero Elías. *Doctora en Ciencias de la Actividad Física y el Deporte (Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro-Segovia de Arana, IDIPHISA, Madrid)*
- 6.6. Mónica de la Cueva Reguera. *Doctora en Fisioterapia (Universidad Europea de Madrid)*
Laura González Fernández. *Doctora en Ciencias Biomédicas y de la Salud (Universidad Europea de Madrid)*

Capítulo 7

- Elena Santana Sosa. *Doctora en Ciencias de la Actividad Física y el Deporte (Universidad Europea de Madrid, Facultad de Medicina, Salud y Deportes; Fundación Aladina)*

Capítulo 8

- M.^a José Maciá Andreu. *Doctora en Ciencias del Deporte (Facultad de Deporte, UCAM-Universidad Católica de Murcia)*
- Aida Tórtola Navarro. *Doctora en Ciencias de la Actividad Física y el Deporte (Universidad CEU Fernando III, CEU Universities; Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Isabel I de Castilla)*

2

Estudio de la patología

Ana Ruiz Casado, María Romero Elías,
Lucía Sagarra-Romero

2.1. Etiología y fisiopatología del cáncer

En la actualidad, hay un consenso ampliamente aceptado acerca de la naturaleza genética del cáncer y de que la acumulación de alteraciones moleculares en el genoma de las células somáticas constituye la base para la progresión del cáncer. Pero, aunque los mecanismos biológicos subyacentes en la fisiopatología del cáncer ocurren a nivel genético, no se puede ignorar la importancia que tienen los factores extrínsecos para inducir mutaciones en el genoma. La información generada por grandes estudios de cohortes como “UK Biobank” y “All of Us” ha revelado una tremenda importancia de aspectos como la estructura de la población o el origen étnico en los resultados genéticos.

Tras una larga discusión entre los defensores de las mutaciones genéticas vinculadas al azar como causa principal del cáncer, frente a los científicos que ponían el peso en causas externas prevenibles o modificables, se empieza a hablar del concepto de “exposoma” para traducir las interacciones complejas entre los factores asociados a la enfermedad, los parámetros genéticos y los ambientales. Asumiendo la imposibilidad de abarcar la etiología y la fisiopatología del cáncer en un capítulo, optaremos por revisar los aspectos que resultan fundamentales y que permitirán a aquellos lectores interesados profundizar más adelante en un conocimiento más especializado.

2.1.1. Conceptos previos

En este capítulo transmitiremos los conceptos básicos necesarios para la comprensión de la carcinogénesis, de tal manera que puedan entenderse las teorías que vinculan

el ejercicio como herramienta protectora en este proceso y las herramientas que se utilizan para la realización de estudios.

- *Ácido desoxirribonucleico (ADN)*. Está en el centro de todos los mecanismos de carcinogénesis. El ADN consta de dos cadenas de polinucleótidos enfrentadas entre sí. Los polinucleótidos se componen de azúcar, fosfato y cuatro bases: las purinas, que son adenina y guanina y las pirimidinas que son citosina y timina. A través de la enzima polimerasa, el ADN se transcribe en ARN mensajero que es leído por los ribosomas en el citoplasma para sintetizar las proteínas. Llamamos factores de transcripción a las proteínas que se unen a secuencias específicas de ADN controlando de ese modo la transcripción a ARN (ácido ribonucleico). Es importante entender que no todo el material genético es codificante. Es decir, no todas las secuencias genéticas pueden transformarse en proteínas. De hecho, encontramos que las secuencias genéticas que codifican (exones) están interrumpidas por secuencias no codificantes (intrones). Podemos imaginar la precisión que requiere ese proceso de separar los intrones y empalmar extremos, que se llama *splicing*. El daño en el ADN tiene diversas manifestaciones. Entre ellas, las roturas en una cadena o roturas en ambas cadenas (*double-strand break*). En su mayor parte, este daño se repara con los mecanismos de reparación como son: reparación por escisión de bases (*Base Excision Repair* BER), reparación por escisión de nucleótidos (*Nucleotide Excision Repair* NER), por mal apareamiento de las bases (*Mismatch Repair* MMR), por recombinación homóloga (*Homologous Recombination Repair* HRR), etc.
- *Epigenética*. Estudia el control de la expresión génica que no forma parte de la secuencia de ADN. En las células, el ADN se enrosca alrededor de las histonas (proteínas) para formar nucleosomas. Cada nucleosoma se compone de ADN alrededor de ocho proteínas histonas centrales. Esta organización tridimensional constituye la cromatina. Esa cromatina será más o menos compacta de acuerdo con la metilación y acetilación de secuencias específicas de ADN. Tanto la metilación del ADN como la modificación de las histonas son cambios epigenéticos que pueden determinar la activación o inactivación genética. La metilación ocurre en dinucleótidos CpG (citosina-fosfato-guanina) así como en localizaciones reguladoras de la transcripción en el gen promotor. La metilación del ADN puede silenciar genes innecesarios. Los cambios en la regulación epigenética de los genes incrementan la expresión de algunos oncogenes. Tanto la hipometilación que está presente en múltiples tipos de tumor, como la hipermetilación de genes concretos sugieren una asociación bidireccional con el cáncer.
- *Tirosin-quinasas*. Son un tipo de proteín-quinasas. Las proteín-quinasas son enzimas capaces de transferir un grupo fosfato a otra proteína, con lo que cambian su configuración y con ello su función. Si la tirosín-quinasa se encuentra asociada a la membrana celular como un receptor, constituye un “receptor tirosín-quinasa”. Estos tienen una estructura similar que incluye una sección extracelular a la que se une el ligando. Un dominio transmembrana y

una región intracitoplasmática. En realidad, funcionan como un interruptor que pone en marcha o bloquea un mecanismo celular. Regulan mecanismos tan importantes como la división de las células. Son la base mecánica de algunos medicamentos, los llamados tratamientos dirigidos (*imatinib*, *osimertinib*, *sorafenib*, etc). Existen 90 genes que contienen 94 dominios tirosín-quinasa.

- *Apoptosis*. Es la muerte celular programada. La célula se contrae hasta convertirse en un corpúsculo invisible y los restos son consumidos por las células vecinas. La apoptosis permite la destrucción de células dañadas y con ello, evitaría el cáncer. La apoptosis implica la degradación y potencial reutilización de componentes celulares y se implican en ella enzimas como las caspasas. Se contraponen a la necrosis que ocurre como consecuencia de un daño agudo, menos sofisticado y que genera inflamación a su alrededor como consecuencia de un estallido y liberación incontrolada del contenido intracelular.
- *Proteoma*. Este término se refiere a la totalidad de proteínas expresadas por el genoma. Esto se estudia a través del sistema doble híbrido de levadura, de la espectrometría de masas y de los anticuerpos monoclonales.
- *Causalidad y probabilidad en cáncer*. Tomasetti y Vogelstein hipotetizaron que había una elevada correlación entre la frecuencia con que ocurrían los cánceres en un órgano y las divisiones de células madre estimadas para esos tejidos, de manera que la diferencia en incidencia entre por ejemplo un cáncer de colon y un sarcoma, vendría determinada por la probabilidad de que ocurrieran fallos en las divisiones estimadas, puesto que cada una de ellas implica un riesgo de mutación al azar.

El actual modelo de carcinogénesis se basa en la ocurrencia de sucesivas mutaciones de manera que cada una de esas mutaciones, confiere una ventaja sobre otras células no mutadas para el crecimiento o la división. De alguna manera la oncogénesis recapitula un proceso de selección darwiniana en el que prevalecen las mutaciones con más ventajas para el crecimiento.

2.1.2. Fases del cáncer

Las mutaciones pueden aparecer de procesos endógenos y exógenos. Los exógenos, que veremos con mucho más detalle, incluyen algunas sustancias químicas, el tabaco y las radiaciones ionizantes. Estas sustancias dañan las bases y si no pueden ser reparadas se traducen en mutaciones. Pero las mutaciones también pueden aparecer en los procesos intrínsecos celulares, como son los errores que ocurren durante la replicación del ADN. Estos procesos ocurren a una frecuencia constante a lo largo de la vida y se producen acumulaciones de manera lineal con el envejecimiento. Actualmente existen firmas mutacionales que pueden diferenciar si un cáncer de pulmón es o no consecuencia del tabaco o si es la luz ultravioleta la causante de un melanoma. Y del mismo modo, esas firmas mutacionales pueden ayudar a seleccionar el tratamiento para un tumor.

Los tipos de mutaciones pueden ocurrir por inserciones o deleciones, reordenamientos cromosómicos y alteración del número de copias. Las mutaciones somáticas generan nuevos péptidos llamados “neoantígenos”, que se reconocen como extraños por el sistema inmune. La carga de neoantígenos es más alta en aquellos tumores con más carga mutacional y es interesante la evidencia de que son estos tumores los que parecen tener mejor respuesta a la inmunoterapia. Estos neoantígenos son abordados por las vacunas y por las CAR-T.

Es importante señalar aquí, que no todas las mutaciones tienen la misma capacidad de conferir a la célula la potestad de desarrollar cáncer. Eso ocurre cuando están afectados los llamados “*driver genes*” y solo 200 de los 20 000 genes del genoma humano parecen actuar como *driver genes*. Como las mutaciones *driver* son causales, los medicamentos que se dirigen a las proteínas que son producto de esas mutaciones pueden ser terapéuticos. Así *imatinib* se dirige a la proteína resultante de la fusión BCR-ABL y es útil en la leucemia mieloide crónica, los inhibidores de BRAF son útiles en el melanoma con mutación en BRAF y los inhibidores de ALK en los cánceres de pulmón con mutaciones en ALK.

Dependiendo del tipo de tumor, se necesitan menos o más mutaciones para que ocurra el cáncer, pero parece claro que el número de mutaciones somáticas que ocurren es proporcional al número de divisiones. Además, hay que tener en cuenta que la tasa de mutaciones será mayor en aquellos individuos con defectos en la reparación del ADN.

En cualquier caso, no se puede separar completamente este fenómeno del azar o de la aparición estocástica del cáncer, del hecho de que el riesgo de mutación es mayor cuando los individuos están sujetos a factores externos mutagénicos como podría ser el tabaco o la inflamación repetida.

A) Aparición

Una célula adquiere una mutación en uno de los genes que son capaces de generar un tumor (*driver gene*) y prolifera anormalmente. La mutación que inicia esta primera fase es muy específica, ya que son pocas las rutas biológicas capaces de poner en marcha el mecanismo de tumorigénesis. Además, se necesitan años para que este fenómeno pueda observarse clínicamente.

Por ejemplo, el cáncer colorrectal se inicia por mutaciones en el gen de la poliposis adenomatosa familiar (APC). El cáncer de páncreas suele iniciarse por mutaciones en RAS. Algunas mutaciones se comparten por muchos tipos de cáncer como es el caso de TP53, RAS y PIK3CA. Mientras que otras como APC, BRCA y HH (*hedgehog*) aparecen en pocos tipos de cáncer.

B) Expansión

Una mutación en un segundo gen *driver* permite que la célula se desarrolle. La probabilidad de que la célula entre en esta fase depende tanto de la tasa de mutación

como del número de células en riesgo. Esas dos primeras mutaciones condicionan la proliferación anormal y también una arquitectura desordenada.

C) *Invasión*

Las mutaciones subsiguientes permiten que las células invadan los tejidos normales y crezcan en ambientes hostiles. A pesar de que se ha estudiado extensamente, no se ha conseguido identificar qué alteraciones genéticas se requieren para que una célula se convierta en metastásica.

Es posible que las células que son capaces de invadir, puedan metastatizar, pero las metástasis normalmente no aparecen en cuanto aparece la fase de invasión. En realidad, se requieren muchas células invasivas para que algunas completen el proceso de metástasis, que es un proceso bastante ineficiente (tiene que eludir la vigilancia inmunológica).

2.1.3. *Factores genéticos relacionados con el cáncer*

Desde una perspectiva simplista y clásica, la genética del cáncer se centraba en un único gen, asumiendo que los cambios (mutaciones) en ese gen, posteriormente proliferarían y se produciría un tumor de características homogéneas (descendencia clonal idéntica). La aparición de mutaciones cancerígenas es una consecuencia de las divisiones celulares continuas (con la replicación del ADN que llevan asociada) y que ocurren continuamente en el organismo para mantener la función de los órganos. Las teorías estocásticas vinculan la aparición del cáncer al número de divisiones celulares y cuanto mayor es ese número más riesgo hay de que probabilísticamente haya fallos en esa replicación del ADN. Sin embargo, no se acepta actualmente la naturaleza uniclonal de los tumores, sino una composición heterogénea.

En los primeros pasos de la carcinogénesis, las mutaciones permiten que se acumulen alteraciones genéticas. Esas alteraciones genéticas proporcionan ventajas de proliferación y supervivencia a las células tumorales. El estudio de las mutaciones en células tumorales ha permitido conocer características asociadas a la progresión y remisión de la enfermedad. Cuando las rupturas o inestabilidad del genoma aparecen en genes que tienen funciones importantes como son los oncogenes o genes supresores de tumores, pueden contribuir a la progresión de la enfermedad y también a la heterogeneidad tumoral antes mencionada. Las mutaciones que condicionan que una célula se transforme en tumoral son las que afectan a los genes que codifican proteínas reguladoras o la pérdida de señalización si afectan a los "interruptores" del ciclo, es decir, aquellas proteínas que ponen en marcha o permiten que continúe el ciclo celular. Como veremos son paradigmáticas en ese sentido las mutaciones en RB o en TP53. Por otra parte, aunque está claro que al inicio de la carcinogénesis los oncogenes y genes supresores de tumores tienen un papel fundamental, cada vez está más claro que para la progresión se requiere la programación epigenética no mutacional.

A) *Estudios genéticos masivos*

Llamamos genoma al conjunto completo de secuencias de ADN en los cromosomas. De forma grosera, el genoma se comparte por todos los miembros de una especie, pero hay variaciones que son relativamente comunes (SNP: polimorfismos de nucleótido único). Existen millones de SNP entre individuos (todas ellas contenidas en el llamado *HapMap* que complementa el proyecto genoma). Además, en el genoma pueden ocurrir mutaciones, deleciones, inserciones y reordenamientos. Sin embargo, estas alteraciones son mucho menos frecuentes (decenas, centenas). Actualmente, se pueden monitorizar miles de SNP a través de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Tras la publicación del genoma humano se procedió al estudio de los genes implicados en la fosforilación de proteínas. Se estudiaron los dominios tirosín-kinasas del cáncer colorrectal. También se estudió la familia de genes PI3K (fosfatidil-inositol 3-quinasa), encontrándose que estaba mutada en el 30 % de los cánceres colorrectales. PI3K es uno de los genes más comúnmente mutados en los cánceres (el otro es KRAS). Al estudio de las kinasas hay que añadir el estudio de las proteasas que está íntimamente relacionado. Así, inmediatamente se emprendió el estudio de las metaloproteasas de la matriz (MMP). También es relevante el estudio de las caspasas, que son proteasas implicadas en los procesos de apoptosis. El estudio del genoma humano, permitió también la identificación de IDH, un gen relevante para los gliomas (tumores cerebrales).

En 2003, se completó el Proyecto Genoma Humano, especialmente dirigido a aportar conocimiento al cáncer y a las enfermedades congénitas. La disponibilidad de herramientas bioinformáticas más rápidas y baratas facilitan que su estudio se amplíe a una gran velocidad. La mayor crítica que recibe este tipo de estudio que consume obviamente una gran cantidad de recursos, es que no se dirige por una hipótesis concreta. Pero es innegable que el *Cancer Genome Atlas (TCGA)* ha proporcionado una rica y valiosa información para múltiples estudios.

Las tecnologías *next generation* sustituyeron a la tecnología Sanger que había permitido la secuenciación desde 1977. Algunas de las plataformas más usadas son Roche 454 GS FLX o Illumina HiSeq 2000. Estos métodos permiten el estudio simultáneo de millones de fragmentos de ADN. Se puede secuenciar simultáneamente una muestra de sangre y una muestra de tejido para poder identificar variantes genéticas y clasificarlas como variantes somáticas (cuando solo se encuentran en el tejido tumoral) o germinales (cuando están presentes en la muestra normal). Los genes capaces de causar cáncer (300-600) suponen aproximadamente el 1 % del genoma. Las otras mutaciones que no tienen ese potencial de causar cáncer son conocidas como mutaciones *passenger*. La mayor parte de las mutaciones *driver* corresponden al material genético codificante, aunque se han identificado unas pocas mutaciones con capacidad *driver* que se localizan en regiones no codificantes. Esto permite hacer secuenciación dirigida a las regiones específicas que se sabe que están implicadas en la biología del cáncer, lo que implica tanto un abaratamiento en los costes, como la posibilidad de profundizar.

La secuenciación de los exomas nos ha enseñado mucho. El primer tumor que fue completamente secuenciado fue un melanoma maligno. Hemos aprendido que los

tumores tienen una media de 30-100 mutaciones en regiones codificantes y la mayor parte de mutaciones son sustituciones de base única. También hemos aprendido que dentro del mismo tipo de tumor hay una elevada heterogeneidad intertumoral. Los tumores sólidos infantiles tienen muchísimas menos alteraciones genéticas que los tumores de los adultos. La diferencia en frecuencia mutacional entre los diferentes tumores es extraordinaria, siendo muy baja en tumores hematológicos y pediátricos (0,001/Mb ADN) y muy alta en melanoma y cáncer de pulmón (400 mutaciones/Mb ADN). De media, los tumores malignos tienen un cambio de nucleótido por cada millón de bases. Algunos tumores exhiben lo que se llama “fenotipo mutador”. Son aquellos tumores que se forman como consecuencia de errores de reparación del ADN (por ejemplo, por fallo en la reparación de errores de apareamiento). En ese caso tienen decenas de mutaciones por cada millón de nucleótidos.

La secuenciación genómica, permite la reconstrucción de las estructuras clonales de los tumores. Y mientras que algunos cánceres como el de colon, siguen un orden bien establecido, otros como los cánceres de mama o pulmón muestran diferentes rutas de evolución. En general, parece que los tumores con diversidad subclónica tienen peor pronóstico.

El genoma heredado puede estudiarse en cualquier momento de la vida, permitiendo conocer cuál es el riesgo de una persona de tener cáncer a lo largo de su vida. Actualmente se evalúan las variantes heredadas con alta penetrancia (penetrancia es la proporción de personas que exhiben las consecuencias de un determinado genotipo: no siempre las mutaciones patogénicas se traducen en consecuencias). Las variantes patogénicas de alta penetrancia pueden encontrarse en el 5-10 % de individuos no seleccionados. Los cánceres que están mejor caracterizados tienen más de 100 regiones genómicas asociadas con riesgo, suponiendo más del 15-20 % del riesgo familiar relativo.

Es especialmente interesante saber que las firmas mutacionales pueden señalar a carcinógenos exógenos. Así se ha podido ver el efecto del ácido aristolóquico en regiones con incidencias elevadas de cánceres renales y hepáticos. La planta aristolóquia se usa como medicina en Asia Oriental y crece en la cuenca del Danubio, donde contamina los cultivos. La mayor parte de tumores renales en Rumanía y una gran mayoría de tumores en Asia Oriental tienen una firma mutacional superponible a la que se obtiene de exponer las células al ácido aristolóquico *in vitro*. Otra oportunidad que ofrece la secuenciación es la clasificación genómica, que permite agrupar los tumores de acuerdo con las mutaciones y así homogeneizarlos de acuerdo a características clínicas y posibilidades de respuesta. Del mismo modo, algunas mutaciones ofrecen información sobre el pronóstico. En general las mutaciones de *TP53*, un mayor número de mutaciones *driver* y un mayor número de copias empeoran el pronóstico de los cánceres.

Considerando el progresivo abaratamiento de estas técnicas, es posible que en un futuro no lejano se convierta en estándar la secuenciación de los tres miles de millones de pares de bases del genoma.

B) *Las características distintivas del cáncer*

Las llamadas “*Hallmarks of Cancer*” fueron enumeradas en el año 2000 por Hanahan y Weinberg para identificar aquellos aspectos que definían a una célula cancerosa y que las diferenciaban de una célula normal en lo que se refiere al fenotipo celular. Lo que se propone en el artículo es que virtualmente, los tumores adquieren una serie de capacidades funcionales distintivas, que de forma colectiva permiten a las células tumorales proliferar al tiempo que se organiza la diseminación. Inicialmente definieron seis características que posteriormente, en 2011, aumentaron hasta ocho y actualmente se acepta que son diez. Estas características distintivas no capturan la totalidad de la complejidad de la patogénesis del cáncer, con los mecanismos moleculares y celulares que permiten el paso de células preneoplásicas a células con capacidades fenotípicas aberrantes, para ello los autores definieron también algunas características facilitadoras. También se ha reconocido el papel del microambiente tumoral compuesto por poblaciones celulares heterogéneas e interactivas de células tumorales y de células madre junto con las células del estroma. Más recientemente, se ha empezado a hablar de las nubes de la complejidad del cáncer (figura 2.1) que incluyen algunos aspectos que se revisarán posteriormente como son los relojes circadianos, pero también otros que exceden al objetivo de este capítulo como serían la caquexia o la tromboinflamación.

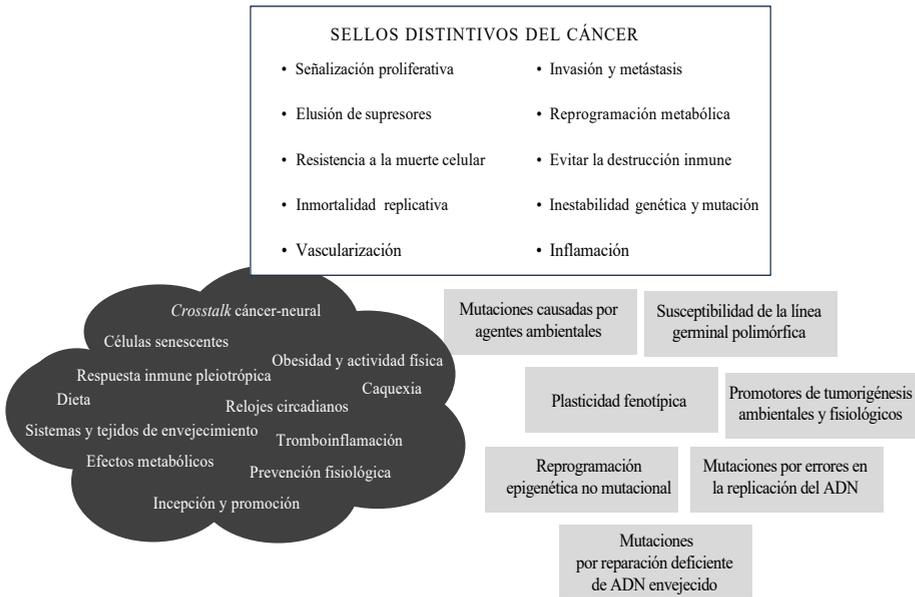


Figura 2.1. Características distintivas del cáncer.

2.1.4. Sellos distintivos del cáncer

Estos sellos distintivos se modulan por algunos oncogenes *driver* como son: KRAS, MYC, NOTCH y TP53. Un trabajo seminal fue aquel que identificó que KRAS y BRAF estaban en la misma ruta y que por tanto sus mutaciones eran mutuamente excluyentes. Se describió que BRAF estaba mutado fundamentalmente en melanoma y no tanto en otros tumores. En la actualidad, los diez sellos distintivos del cáncer serían:

1. *Señalización proliferativa.* Probablemente, se trata de la característica fundamental de una célula maligna: su capacidad de mantener la proliferación de forma indefinida. A diferencia de los tejidos normales que controlan la producción y liberación de las señales promotoras de crecimiento que permiten que las células entren en el ciclo celular de crecimiento y división, las células tumorales pueden producir sustancias que promueven el crecimiento o pueden aumentar la expresión de receptores de factores de crecimiento. Algunas mutaciones somáticas (como serían KRAS, BRAF, PI3K y mTOR) activan rutas de crecimiento. Las señales que permiten el crecimiento, lo hacen normalmente a través de dominios intracelulares tirosín-kinasas.
2. *Elusión de supresores.* Los llamados genes supresores de tumores limitan el crecimiento y proliferación celular. Suelen afectar a los dos alelos ocasionando la pérdida de heterocigosidad (LOH). Se necesita que haya ausencia total de proteína para perder la función supresora y si uno de los alelos está preservado, se preserva la función. Los dos genes supresores de tumores paradigmáticos son los que codifican la proteína del retinoblastoma RB y la proteína TP53. Son nodos de control que gobiernan la decisión de las células de dividirse o alternativamente de activar programas apoptóticos o de senescencia. La TP53 actúa como guardián del genoma: si identifica un daño en este, TP53 ordena la parada del ciclo para permitir la reparación o el proceso de apoptosis para impedir que el daño se perpetúe. El impacto clínico de RB se estudiará en los aspectos hereditarios del cáncer.
3. *Resistir la muerte celular.* La muerte celular programada es un mecanismo para eliminar células aberrantes. Cuando se detecta un error irreparable del ADN, TP53 da la orden a la célula de que entre en apoptosis. Las proteínas reguladoras de este proceso pertenecen a la familia Bcl-2. La autofagia es otro mecanismo que opera a bajo nivel en condiciones normales, pero que se activa en situaciones de estrés, específicamente en situación de déficit nutricional. El programa autofágico permite destruir los ribosomas y la mitocondria, permitiendo que los catabolitos se reutilicen para biosíntesis y metabolismo energético. Cuando la muerte celular se produce por necrosis (a diferencia de cuando se produce por apoptosis), las células se hinchan y estallan, esparciendo su contenido por el microambiente local. Se liberan sustancias inflamatorias, que a su vez pueden promover la angiogénesis, proliferación celular e invasividad.
4. *Permitir la inmortalidad replicativa.* Para poder generar tumores macroscópicamente visibles, las células tienen que adquirir un potencial replicativo

ilimitado. El control de un número limitado de divisiones celulares parece controlarse por unas estructuras que existen en los extremos de los cromosomas (telómeros). Las dos barreras para la proliferación son la senescencia replicativa y la crisis/apoptosis y son cruciales para evitar la tumorigénesis. Es importante en este escenario el papel de la telomerasa, que se expresa funcionalmente en las células inmortalizadas.

5. *Inducir vascularización.* Los tumores necesitan vascularización que les permita la llegada de oxígeno, así como la eliminación de residuos metabólicos. En la progresión tumoral se produce lo que se ha venido en llamar “*switch*” angiogénico. El prototipo de la inducción de la angiogénesis es el VEGFA, mientras que el prototipo de la inhibición sería la trombospondina 1 (Tsp-1). Los pericitos son las células asociadas con la neovascularura.
6. *Activar invasión y metástasis.* La secuencia se inicia con la invasión local seguida por la intravasación de células tumorales en el torrente sanguíneo o linfático y seguido por la extravasación de esas células y la formación de pequeños nidos metastásicos que se convertirán en metástasis (a lo que se llama colonización). Durante la progresión, las células sufren cambios en las formas y también en la adhesión a células contiguas y a la matriz extracelular. La mejor caracterizada es la pérdida de e-cadherina. La expresión reducida de e-cadherina (codificada por CDH-1), disminuye la adhesión intercelular y con ello favorecería la invasión y la metástasis.

La transición epitelio-mesénquima (EMT) también está implicada en esta capacidad. EMT es el medio a través del cual las células epiteliales adquieren la capacidad de invadir, resistir la apoptosis y diseminarse. Está orquestado por los factores de transcripción *Snail*, *Slug*, *Twist* y *Zeb1/2*. Posteriormente, las células que hicieron la EMT, pueden hacer el viaje contrario mediante la transición mesénquima-epitelio. Obviamente, en este proceso se requiere también de la participación del estroma. Se ha sugerido que las células competentes de metastatizar pueden residir en órganos distantes en un estado durmiente no proliferativo. Pero lo cierto es que no se conoce bien por qué en un momento determinado, esas células durmientes, despiertan.

7. *Reprogramación del metabolismo celular.* Bajo condiciones aeróbicas, las células normales procesan la glucosa a piruvato vía glucólisis en el citoplasma y posteriormente vía fosforilación oxidativa a CO₂ en la mitocondria. Bajo condiciones anaeróbicas se favorece la glucólisis y pasa poco piruvato a la mitocondria. Las células tumorales programan el metabolismo a lo que se conoce como glucólisis aeróbica. Es decir, favorece la glucólisis también en condiciones aeróbicas, aunque obviamente se acentúa en las condiciones hipóxicas propias de algunos tumores.
8. *Evitar la destrucción inmune.* Las células y los tejidos son monitorizados por un sistema inmune que estaría siempre alerta, y esa vigilancia inmunológica sería responsable de reconocer y eliminar las incipientes células malignas. Esta teoría se hace evidente si repasamos la plétora de tumores que aparecen en las personas inmunodeprimidas, ya sea por causa genética o inducido por medicamentos. Pero, además, se sabe que los pacientes con cánceres de colon

y ovario infiltrados por CTL y NK (linfocitos T citotóxicos y *natural killer*) tienen mucho mejor pronóstico que los que no presentan esa infiltración. Algunos receptores de trasplantes inmunodeprimidos han desarrollado tumores derivados del donante, sugiriendo que era el buen sistema inmunológico del donante el que mantenía el tumor controlado.

9. *Inestabilidad genética y mutación.* Los sistemas de mantenimiento del genoma se revelan en el hecho de que en células normales las mutaciones son muy infrecuentes, mientras que en las células tumorales son frecuentes. La acumulación de mutaciones se acelera por aberraciones que limitan los sistemas de vigilancia que normalmente monitorizan la integridad del genoma y fuerzan a las células dañadas a entrar en quiescencia, senescencia o apoptosis. Aquí el papel de la TP53 es indispensable y es por eso por lo que a esa proteína se la llama el guardián del genoma.
10. *Inflamación.* Entre las células reclutadas en el estroma de los tumores hay una variedad de tipos celulares que median funciones inflamatorias. Todas las lesiones neoplásicas contienen células inmunes, desde la mínima infiltración a la inflamación obvia que es aparente con técnicas relativamente simples. Las respuestas inflamatorias asociadas al tumor se habían interpretado clásicamente como una respuesta del sistema inmune para erradicar el tumor, pero ahora está claro que esa respuesta inflamatoria podría facilitar la progresión tumoral. Las células inflamatorias pueden liberar sustancias que son mutagénicas para las células próximas. Hay algunas células del microambiente que resultan esenciales en este proceso: los fibroblastos asociados al cáncer, células endoteliales, pericitos, células inflamatorias inmunes y células madre del estroma tumoral.

A) Características facilitadoras

Como mencionamos, Hanahan y Weinberg describieron además lo que llamaron las características facilitadoras (añadidas a los sellos distintivos). Esas características facilitadoras, las encontramos en la figura 2.1 entre los mecanismos efectores o ladrillos y en las nubes de complejidad.

1. *Desbloquear la plasticidad fenotípica.* Las células normales tienen restringida la plasticidad para escapar de la diferenciación terminal. La plasticidad fenotípica permite varios mecanismos disruptivos: la desdiferenciación (en el que la célula retrocede a estados progenitores), el bloqueo de la diferenciación y la transdiferenciación. En realidad, la plasticidad celular es una aberración de un mecanismo latente que las células tienen para mantener la homeostasis, reparación y regeneración.
2. *Reprogramación epigenética no-mutacional.* Las mutaciones en los genes que regulan la arquitectura de la cromatina (descrita anteriormente) y que regulan la expresión génica, se asocian con los sellos distintivos del cáncer. La regulación epigenética no-mutacional es el mecanismo que media el desarrollo em-

brionario. Hay una evidencia creciente de que las alteraciones epigenéticas contribuyen a la adquisición de capacidades de sellos distintivos. Las propiedades aberrantes del microambiente tumoral pueden causar cambios en el epigenoma. Por ejemplo, una característica común de las regiones tumorales es la hipoxia, secundaria a la insuficiente vascularización. La hipoxia a su vez ocasiona cambios en la hipermetilación. Y además, la reprogramación epigenética participa en el proceso de plasticidad fenotípica que acabamos de ver.

3. *Células senescentes*. La senescencia celular es una forma irreversible de parada proliferativa. Es una respuesta al estrés que se caracteriza por el cese estable de la proliferación, con cambios en la morfología celular, expresión de genes, estado de la cromatina así como incremento en la secreción de citocinas. Probablemente se desarrolla como un mecanismo protector para mantener la homeostasis, como un mecanismo complementario a la muerte celular programada. Además de parar el ciclo celular, el programa de senescencia evoca un fenotipo secretor asociado a senescencia (*senescence-associated secretory phenotype*- SASP) que implica citoquinas, proteasas y otras proteínas bioactivas. La senescencia puede inducirse por varios desencadenantes, desde la privación de nutrientes al daño de ADN o de estructuras celulares. Clásicamente, la senescencia se ha visto como un mecanismo protector frente al cáncer.
4. *Microbiomas polimórficos*. Existe una creciente evidencia sobre el importante papel que ejerce la flora residente sobre la salud y la enfermedad. Las diferentes bacterias pueden ejercer un papel preventivo o favorecedor sobre el cáncer. La microbiota del tubo digestivo es la más estudiada y funcionalmente es la más importante. Se han realizado estudios con trasplante fecal de un ratón portador de cáncer de colon a un ratón predispuesto a padecer cáncer de colon, demostrando que hay especies bacterianas que protegen y otras que promueven el cáncer. Aunque no están bien identificados los mecanismos, el primer efecto que producen es mutagénico sobre el epitelio. Por otra parte, las bacterias actúan como ligandos que estimulan la proliferación. El otro mecanismo que se invoca para justificar la tumorigénesis es la producción de butirato que induce senescencia de células epiteliales y fibroblastos. Y también parece que la microbiota puede favorecer la presencia de inflamación o el escape de los mecanismos de destrucción inmune.

Las interacciones entre el cáncer y el sistema nervioso ("*Cross-talk*" en la figura 2.1.) podrían llegar a ser consideradas otro sello distintivo del cáncer. El sistema nervioso está implicado en la cicatrización de heridas, el desarrollo tisular, la organogénesis, así como en la homeostasis y plasticidad a lo largo de la vida.

En definitiva, aunque es innegable que cada cáncer es único en su complejidad, hemos aprendido que hay algunas características compartidas. Casi todos los cánceres tienen inactivadas las rutas de p53 y activadas Myc y Ras/PI3K. De manera que los fenotipos malignos están más en función de los tejidos de origen, que de las mutaciones oncogénicas.

2.1.5. Factores hereditarios asociados con el cáncer

Que existe una susceptibilidad heredada a padecer cáncer se considera indiscutible desde hace décadas. Por una parte, existen familias con una llamativa agregación de cánceres “raros” en el contexto de un síndrome determinado. Por otra parte, hay determinadas familias con una elevada agregación para cánceres frecuentes. En ambos casos, los cánceres se diagnostican a edades más tempranas de lo esperado. Además, se sabe que cualquier persona con antecedentes de cáncer en la familia tiene más riesgo de padecer cáncer que alguien sin antecedentes. Y en general, en los casos familiares, los tumores aparecen a edades más tempranas, puede haber más de un cáncer en una misma persona y son más frecuentes los casos bilaterales (por ejemplo, en cáncer de mama).

Los síndromes hereditarios, que transmiten determinadas alteraciones genéticas de forma dominante o recesiva, han servido de escenario para estudiar el cáncer y para conocer mejor las bases genéticas. Así se identificó el primer gen supresor de tumores (véase “Elusión de supresores”), el gen del retinoblastoma. El retinoblastoma es un tumor que afecta mayoritariamente a los niños menores de 5 años. Se necesita que estén dañados los dos alelos (la representación del gen tanto en el material genético procedente del padre como de la madre) para que la ausencia de la proteína supresora permita la aparición del cáncer. Aunque es poco frecuente que se herede por las dos vías, lo que sí ocurre, es que el segundo “golpe” puede proceder de un daño externo. Así, una persona hereda una mutación en ese gen y al sufrir una segunda mutación de causa exógena, se pierde la proteína supresora.

El síndrome de Li-Fraumeni, es otro ejemplo paradigmático. Se identificó estudiando un tumor raro, el rhabdomyosarcoma infantil. Se encontraron tres hermanos afectados, cuando probabilísticamente era muy inesperado y se estudiaron esas familias. Se encontró una frecuencia anormalmente alta de otros tumores. Con el tiempo, se pudo identificar el gen TP53 como candidato y así fue el segundo gen supresor de tumores en ser identificado.

Hay otros síndromes hereditarios por fragilidad cromosómica (ataxia telangiectasia, anemia de Fanconi, etc.). Especialmente conocidos por afectar a tumores frecuentes serían el síndrome de Lynch, que ocurre al heredar un defecto en la reparación del ADN y predispone típicamente a padecer cáncer de colon y endometrio (pero también otros tumores), o el síndrome de mama-ovario que ocurre al heredar una mutación en el gen BRCA.

2.1.6. Factores ambientales relacionados con el cáncer

Aunque los factores ambientales tienen un papel indiscutible, merece la pena recordar el reciente descubrimiento de un hueso con osteosarcoma datado hace 1,7 millones de años, que pone de manifiesto que el cáncer es una enfermedad que no está únicamente ligada a la vida moderna. Es importante entender que los factores ambientales afectan finalmente a los mismos mecanismos genéticos que se revisaron anteriormente. Así algunos factores no mutagénicos podrían actuar estimulando selectivamente las células que contienen mutaciones activadoras. Entre esos facto-

res podemos encontrar microplásticos, líquidos calientes o agentes infecciosos como *H. pylori*. En este sentido, se sospecha que las sustancias del vapeo podrían promover la iniciación tumoral independientemente de la mutagénesis del ADN, de una forma similar a como actúan los contaminantes ambientales.

- *Tabaco*. El humo del tabaco contiene miles de sustancias químicas, de las que al menos 70 se sabe que son carcinogénicas. El tabaco se ha relacionado tradicionalmente con cáncer de pulmón, pero también se asocia fuertemente con la carcinogénesis en laringe y orofaringe, vejiga, esófago y cáncer de páncreas. En realidad, aumenta también el riesgo de cáncer en muchos otros tumores como cáncer de estómago, cáncer de cérvix y cáncer de colon.
- *Virus oncogénicos*. Se estima que las infecciones víricas tienen un papel etiológico en el 11 % de los cánceres a nivel global, ocurriendo la mayor parte de estos casos en países en vías de desarrollo, en los que se asocian pobres condiciones higiénicas, coinfección con otros virus, bajas tasas de vacunación y de programas de cribado. Pero incluso en los países desarrollados en los que obviamente hay un riesgo muy inferior, los virus son responsables de aproximadamente el 4 % de los cánceres. Son causa de cánceres anogenitales, linfoma oral y hepatocarcinomas. Las vacunas juegan un importante papel preventivo en los cánceres asociados con estas infecciones.

Los virus pueden resultar oncogénicos a través de mecanismos directos o indirectos. Un mecanismo típico de efecto oncogénico directo sería a través de la inactivación del p53 y la RB. El estudio de los tumores inducidos por virus reveló la existencia de algunos proto-oncogenes que resultan clave para entender la carcinogénesis como son Src y Myc. Los mecanismos indirectos parece que actúan implicando mecanismos inflamatorios, pero en este caso, las células que originan el cáncer no han sido infectadas por virus. Se consideran virus carcinogénicos el papilomavirus, virus de Epstein-Barr, herpes virus asociado al sarcoma de Kaposi y poliomavirus de las células de Merkel. Especial importancia cobra el papel de los virus de hepatitis. Los virus de hepatitis B y C pueden inducir hepatocarcinoma por mecanismos directos e indirectos. Ambos codifican proteínas con propiedades pro y anti-apoptóticas.

- *Químicos*. Ya en el siglo XVIII se puso de manifiesto la asociación entre el cáncer de escroto y el hollín de las chimeneas. Yamagiwa e Ichikawa demostraron en 1918 que la aplicación de alquitrán sobre la piel de los conejos inducía el desarrollo de cáncer. Desde entonces, la lista de carcinógenos químicos no ha hecho más que crecer. Destacan los carcinógenos químicos que se han vinculado con el cáncer de vejiga. La IARC (Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer) mantiene un listado de químicos potencialmente relacionados con el cáncer y los clasifica según su carcinogenicidad. Entre los 128 agentes carcinógenos con efecto directo se encuentran compuestos químicos como el arsénico, la aflatoxina y los tratamientos con estrógenos. La mayor parte de los carcinógenos químicos requieren la activación metabólica para producir la transformación celular. Ahora se sabe que los químicos ambientales pueden interaccionar tanto con genes como con rutas metabólicas.

- *Agentes físicos.* Como radiaciones ionizantes y radiación ultravioleta. La evidencia de que las radiaciones ionizantes son carcinógenas procede sobre todo de la evidencia epidemiológica tras las catástrofes que supusieron el lanzamiento de la bomba atómica en la segunda guerra mundial y el desastre de la central nuclear de Chernobyl. Otro importante agente físico es el asbesto (también conocido como *amianto*). Es un material mineral que se utilizó mucho como aislante en el pasado y que aumenta notablemente el riesgo de padecer cáncer de pulmón y específicamente de padecer mesotelioma pleural (un tumor raro y mucho menos frecuente en población no expuesta).
- *Inflamación.* Aunque la inflamación aguda tiene un papel terapéutico, la inflamación crónica podría promover el cáncer (así la bronquitis tendría un papel en el cáncer de pulmón, la hepatitis en el hepatocarcinoma, la pancreatitis en el cáncer de páncreas, la gastritis en el cáncer de estómago y sucesivamente en otros órganos). Resulta obvio que algunas de estas “itis” están condicionadas por infecciones víricas sin poder diferenciar fácilmente de cuál de las causas es el papel fundamental. Las rutas inflamatorias, que están mediadas por factores de transcripción (NF-kappaB) y activadores de transcripción (STAT3) se han relacionado con transformación celular, proliferación, invasión, angiogénesis y metástasis. Estas rutas se han implicado con la resistencia a los tratamientos. Lo cierto es que, aunque la relación entre la inflamación crónica y el cáncer está establecida, no se conocen en profundidad los mecanismos biológicos que la rigen. Se han implicado algunas citoquinas como TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-8, IL-17 y VEGF-A, pero no se pueden perder de vista algunos factores de transcripción (ver conceptos previos: ADN) proinflamatorios (STAT3, NF-kappaB, HIF-1 y beta-catenina /Wnt). La inflamación tiene un papel en todos los estadios del cáncer (iniciación, progresión y metástasis).
- *Obesidad.* Los estudios epidemiológicos definen la obesidad a través del índice de masa corporal (IMC) que se obtiene al dividir el peso en kg entre el cuadrado de la estatura en metros, obteniéndose una cifra en kg/m². Estos estudios vinculan la obesidad con un aumento de incidencia en cáncer epitelial y se ha anticipado que, en los próximos años, la obesidad podría sustituir al tabaco como factor de riesgo no solo para el cáncer sino también para las enfermedades cardiovasculares. Aunque los mecanismos moleculares subyacentes no están bien identificados, podrían verse implicados tanto las hormonas, como los mecanismos de resistencia a la insulina y las adipocinas.
- *Actividad física.* Por su parte la actividad física constituye un factor protector frente a la mayor parte de tumores (con la excepción de melanoma). La evidencia científica que demuestra ese factor protector procede de estudios epidemiológicos (observacionales), tanto de cohortes como casos-contrroles. Obviamente, hay una interacción con el efecto que el ejercicio produce sobre la composición corporal. Sin embargo, parece claro que el beneficio que induce la actividad física, es al menos parcialmente independiente de su efecto en la antropometría. No hay duda de que la actividad física tiene efectos adicionales disminuyendo los niveles de hormonas, mejorando la función inmune y alterando el metabolismo intermediario.

- *Dieta.* La dieta también se asocia al riesgo de cáncer. De una manera consistente, se encuentra en los diferentes estudios que las dietas ricas en frutas, verduras, pescado, frutos secos y pobres en carnes rojas y repostería industrial se asocian a un menor riesgo de desarrollar cáncer. Merece la pena mencionar en este apartado que en la actualidad se investiga sobre el papel que pueden tener los patrones de alimentación una vez que se ha establecido el cáncer. Así, se estudian dietas que incluyen periodos de ayuno (ya que es una intervención eficaz en roedores) y también se estudia lo que se conoce como nutrición de precisión. Se ha propuesto que intervenciones como reducir los aminoácidos no esenciales (serina, glicina y metionina) y manipular el equilibrio entre lípidos saturados y no saturados podría afectar a la supervivencia de las células tumorales. Por otra parte, las dietas bajas en carbohidratos parecen mejorar la eficacia de algunos tratamientos (aquellos dirigidos contra *PIK3CA*).

A continuación, revisaremos unos determinantes que no se pueden considerar “evitables” y merecen por tanto un apartado diferente.

- *Sexo.* El sexo tiene un papel definitivo en la carcinogénesis y no solo vinculado a la exposición a factores ambientales (en ese aspecto, hablaríamos más de género). Factores como la presencia de un cromosoma X adicional o la ausencia de un cromosoma Y (con los genes correspondientes) o las hormonas sexuales características de cada sexo (estrógenos *vs* andrógenos), pero también los embarazos y la lactancia, determinan diferencias en la incidencia de cáncer.
- *Edad.* La edad es un proceso biológico multifactorial dependiente del tiempo, que incrementa la susceptibilidad a padecer diferentes enfermedades, entre otras, cáncer. Se prevé que en las siguientes décadas, las personas mayores de 65 años acumularán el 70 % del cáncer. Algunos cambios moleculares que se encuentran en las células envejecidas pueden hallarse también en el cáncer. Entre ellos, el que soporta la teoría del estrés oxidativo, que se refiere a la acumulación de especies de oxígeno y nitrógeno reactivo en respuesta al daño. Por otro lado, la senescencia celular se vincula con el envejecimiento. Cuando se produce un daño en el ADN, p16 o p53 ponen en marcha la respuesta para que la célula detenga el ciclo celular y repare el daño o entre en apoptosis. La senescencia se acompaña de la secreción de sustancias (IL-6, IL-10, citoquinas, etc) que constituyen el llamado SASP (*Senescence-Associated Secretory Phenotype*). Con el paso del tiempo, las alteraciones del ADN no reparadas, se acumulan, lo que sugiere que la respuesta al daño genético y los mecanismos de reparación son menos eficientes con la edad. De tal manera, que la edad es el predictor independiente más potente para la presencia de mutaciones somáticas en los tejidos normales.
- *Ritmos circadianos.* Un aspecto mal conocido y difícil de clasificar (por eso se menciona en este apartado) es el impacto que tiene nuestro entorno terrestre con las oscilaciones propias de luz y la temperatura entre otros aspectos en la biología. Se sabe que existen fluctuaciones diarias en la expresión génica y en la fisiología dirigidas por lo que se llaman *relojes circadianos*. Los ritmos circadianos se pueden alterar por el trabajo nocturno, viajes en diferentes husos