

# Susceptibilidad genética individual y alteraciones moleculares en el cáncer de pulmón

María Soledad Marín, Adonina Tardón y Begoña Martínez

Unidad de Epidemiología Molecular. Instituto Universitario de Oncología del Principado de Asturias (IUOPA).  
Facultad de Medicina. Oviedo (Asturias).

El tabaco es la principal causa del cáncer de pulmón, pero el hecho de que sólo el 10%-15% de los fumadores desarrollen un tumor nos indica que existen diferencias individuales en el metabolismo de los carcinógenos presentes en el humo de tabaco, que predisponen de forma diferente a padecer la enfermedad. En esta revisión nos centraremos en los resultados de los estudios epidemiológicos caso-control sobre los polimorfismos de las enzimas que metabolizan carcinógenos del tabaco, como el citocromo P450 (gen CYP1A1), las glutatión S-transferasas (GST) y las N-acetil transferasas (NAT), y que contribuyen a la susceptibilidad genética individual al cáncer de pulmón.

Palabras clave: cáncer de pulmón, epidemiología molecular, susceptibilidad genética individual, polimorfismo, CYP1A1, GST, NAT, aductos de ADN, p53.

Rev Oncología 2001; 3: 121-129.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón representa el tumor más frecuentemente diagnosticado en el mundo con una incidencia de aproximadamente 1,04 millones de casos nuevos de cáncer al año, de los que el 58% ocurren en países desarrollados. La incidencia de este cáncer ha aumentado un 16% desde 1985 a expensas fundamentalmente de las mujeres (+14% en hombres y +21% en mujeres). En todos los países es el cáncer más frecuente en hombres, variando las tasas estandarizadas entre 2,2 por 100.000 (África Oeste) a 75,9 por 100.000 (Europa del Este) (fig. 1). La incidencia en mujeres es mucho menor (fig. 1), siendo las mayores tasas las de EE. UU (32,9 por 100.000), donde los

## Individual genetic susceptibility and molecular alterations in lung cancer

Tobacco smoking is the most important etiological factor in lung cancer. But the fact that only 10%-15% of lifetime smokers develop a cancer indicates that there are individual variations in the metabolism of the tobacco smoke carcinogens that predispose in a different way to suffer the disease. This review gives an overview on results of epidemiological case-control studies about polymorphisms of cigarette smoke drugs metabolising enzymes, namely cytochrome P450 (CYP1A1 gene), glutathione S-transferases (GSTs) and N-acetyltransferases (NATs), that have been shown to influence individual genetic susceptibility to lung cancer.

Key words: Lung cancer, molecular epidemiology, individual genetic susceptibility, polymorphism,

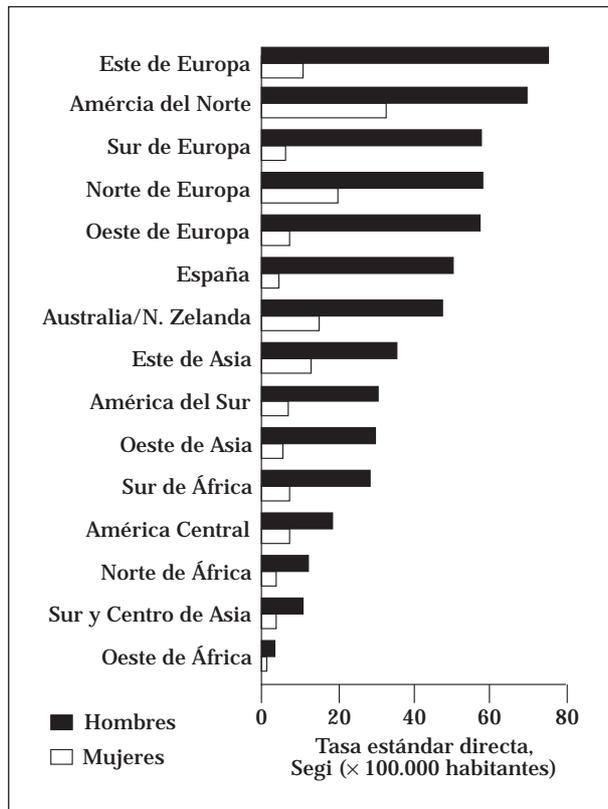
últimos datos de la American Cancer Society apuntan que es el cáncer más frecuente en mujeres, mientras que en el resto del mundo ocupa el quinto lugar<sup>1,2</sup>.

Es también la primera causa de muerte por cáncer en el mundo con 900.000 muertes anuales. El riesgo mayor de defunción por este cáncer lo tienen los hombres de Europa del Este, seguida de EE. UU. Sin embargo, después de 70 años de incremento constante en sus tasas tanto de incidencia como de mortalidad el número total de muertes entre los hombres norteamericanos disminuyó por primera vez en 1996, constatándose esta tendencia hasta la actualidad. No ocurre lo mismo en las mujeres norteamericanas donde tanto la incidencia como la mortalidad aumentó drásticamente a principios de los años ochenta, manteniéndose esta tendencia<sup>3,4</sup>.

En nuestro país la incidencia de cáncer de pulmón sigue los mismos patrones que en el resto del mundo, siendo el tumor más incidente y de mayor mortalidad en los hombres (tasa específica de 66,21 fallecidos por cada 100.000 hombres), mientras que la baja incidencia y mortalidad en

Correspondencia: Dra. A. Tardón.  
Área de Medicina Preventiva.  
Facultad de Medicina.  
33006 Oviedo (Asturias).  
Correo electrónico: atardon@correo.uniovi.es

Recibido el 20-10-2000.  
Aceptado para su publicación el 3-1-2001.



**Fig. 1. Incidencia de cáncer de pulmón en el año 1990. Fuente: Globocan, IARC (1998). Elaboración propia.**

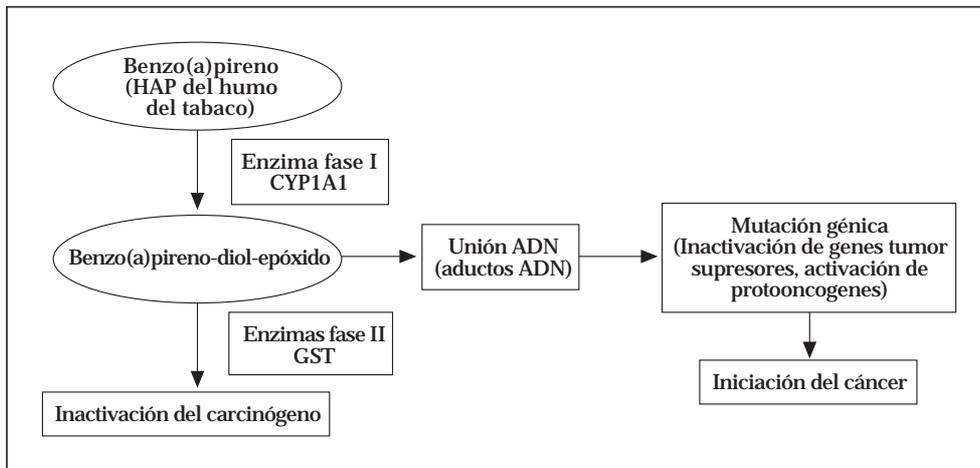
mujeres (tasa específica de 6,65 fallecidas por 100.000 mujeres) refleja lo esperado en nuestro país, y es que la generación de mujeres españolas que están hoy en edad de padecer cáncer son cohortes generacionales de mujeres no fumadoras. Existen múltiples factores de riesgo ambientales implicados en la etiología del tumor maligno de pulmón; sin embargo, el tabaco es sin duda el principal determinante de la incidencia tanto en hombres como en mujeres (tabla 1). El riesgo de padecer cáncer de pulmón es superior a 15 para grandes fumadores. El riesgo relativo (RR), que determina la frecuencia de enfermedad en expuestos respecto a no expuestos, presenta relación dosis-respuesta positiva con la duración de la exposición y negativa con la edad de inicio. En concreto para el cáncer de pulmón parece tener más importancia la duración del hábito que el número de cigarrillos fumados. La exposición pasiva al humo del tabaco en no fumadores se presenta ya como un carcinógeno demostrado<sup>5</sup>. Otro factor de riesgo relacionado con el cáncer de pulmón es la radiación ionizante y en concreto la presencia de radón tanto en el ambiente laboral como en la propia vivienda (tabla 1). El radón se considera el segundo factor de riesgo ambiental

**TABLA 1. Factores de riesgo ambientales y genéticos en el cáncer de pulmón<sup>6-8,13</sup>**

Factor de riesgo	RR/OR	Prevalencia (%)
Fumador activo (> 20 paquetes/año)	10,0	30
Fumador laboral activo (> 20 paquetes/año)	32,5	?
Fumador pasivo (> 40-80 paquetes/año)	2,0	?
Radón ambiental (hogar)	1,11-3,33	?
Asbestos	1,79	?
Sílice	1,41	?
Hidrocarburos aromáticos policíclicos	1,53	?
Humo de motores diesel	1,43	?
Contaminación urbana	1,5	?
Alimentación rica en frutas y vegetales (dos dosis al día)	0,5	33
Género femenino	0,6-1,7	
Raza negra	1,8	
GSTM1 (-/-)	1,4	49
CYP1A1 (polimorfismo Mspl)	7,3	11
CYP1A1 (polimorfismo Ile/Val)	2,3	8
GSTM1 (-/-) y CYP1A1 (Mspl+/+)	16,0	5
GSTM1 (-/-) y CYP1A1 (Val/Val)	41,0	4
NAT2 (lento/lento)	?	54

RR: riesgo relativo; OR: *odds ratio*; Prevalencia: proporción de exposición en población general. Tomada de las citas 6-8, 13.

después del tabaco, aunque dada su compleja medición existe controversia en la ponderación<sup>6</sup>. Numerosas exposiciones ocupacionales se han relacionado con la aparición de cáncer de pulmón, siendo las más importantes: asbestos, sílice cristalina, arsénico, cromo, níquel, berilio, cadmio, humo de motores diesel e hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP)<sup>7,8</sup>. Actualmente se calcula que las exposiciones ocupacionales podrían ser responsables del 13% al 18% del cáncer de pulmón<sup>9</sup>. La contaminación urbana también puede ser un factor de riesgo de cáncer de pulmón, siendo los riesgos relativos de 1,5 e incluso mayores en áreas de gran contaminación. Algunos estudios ponen de manifiesto una interacción entre contaminación atmosférica y tabaquismo que excede un efecto aditivo, pero la evidencia no es concluyente<sup>2,5</sup>. La presencia en la dieta de frutas y verduras se relaciona con un posible efecto protector frente al cáncer de pulmón<sup>10</sup> (tabla 1). El 95% de todas las neoplasias pulmonares lo forman 4 tipos celulares: el carcinoma epidermoide, el carcinoma de células pequeñas, el adenocarcinoma y el carcinoma de células grandes. Los diferentes tipos histológicos tienen diferente evolución natural y respuesta al tratamiento. En el momento del diagnóstico sólo el 20% de los pacientes tiene una enfermedad localizada, el 25% tiene extensión a los ganglios linfáticos y el 55% tiene metástasis a distancia. De forma global un



**Fig. 2.** Esquema de la interacción entre un procarcinógeno del humo del tabaco y las enzimas metabólicas de la fase I y II en la iniciación del cáncer de pulmón. HAP: hidrocarburos aromáticos policíclicos; CYP1A1: citocromo P450 1A1; GST: glutatión S-transferasa.

80% de los pacientes pertenecen al grupo de no células pequeñas y en el momento del diagnóstico el 50%-60% de ellos son irreseccables, bien por tener metástasis a distancia (estadio IV) o estar localmente avanzados (estadio IIIb). Los casos con enfermedad reseccable son tributarios de exéresis quirúrgica, pero su supervivencia a los 5 años se afecta negativamente con el incremento de su estadio desde el I al IIIa, y se calcula que sólo un 13% de todos los pacientes diagnosticados de carcinoma broncogénico alcanza dicha supervivencia, a pesar de los avances en el conocimiento de fármacos quimioterápicos, una mejor utilización de la radioterapia y cirugía y la implantación de tratamientos combinados neoadyuvantes y/o adyuvantes<sup>11,12</sup>. Es cierto que se ha logrado mejorar discretamente la supervivencia y la calidad de vida, pero estamos muy lejos de tener un control satisfactorio de la enfermedad.

Como hemos comentado anteriormente el tabaco es la mayor causa de cáncer de pulmón, pero sólo el 10%-15% de los fumadores desarrolla un tumor. Este hecho nos indica que existen diferencias individuales debidas a la edad, género, etnia, factores nutricionales, hormonales e inmunológicos<sup>13,14</sup>. Del mismo modo influye la susceptibilidad que en parte resulta de diversos factores genéticos del individuo, como son las diferencias en el metabolismo de carcinógenos, la capacidad de reparar el ADN dañado y la expresión alterada de protooncogenes, genes supresores de tumores y otros genes implicados en el ciclo celular<sup>15-17</sup> (tabla 1).

El cáncer de pulmón se caracteriza por múltiples cambios genéticos debido a la unión covalente del carcinógeno altamente reactivo al ADN, formándose los aductos de ADN, los cuales ocasionan las mutaciones genéticas responsables de la activación de proto-oncogenes (como el gen K-ras) y la inac-

tivación de genes supresores de tumores (como el gen p53) (fig. 2). Como consecuencia de la acción del mutágeno el gen supresor p53 es alterado en el 30%-50% de los casos de cáncer de pulmón, variando el espectro de mutaciones en función del agente responsable de la aparición del tumor y pudiéndose utilizar como un marcador de exposición<sup>18,19</sup>. Igualmente las mutaciones en el gen K-ras afectan al 21% de los tumores de células no pequeñas y puede ser un marcador independiente de pronóstico<sup>20</sup>.

En esta revisión se evaluará la importancia de los polimorfismos de los genes implicados en el metabolismo de los productos presentes en el humo del tabaco, en la mayor predisposición a padecer cáncer de pulmón.

#### GENES ASOCIADOS CON EL METABOLISMO DE CARCINÓGENOS

El tabaco y el humo del tabaco contienen un gran número de compuestos (como los HAP, nitrosaminas y aminas aromáticas) que bien son directamente genotóxicos, o son activados por enzimas metabólicas clásicamente clasificadas como de fase I o de activación de procarcinógenos, por ejemplo el citocromo P450, generando carcinógenos más potentes. Estos carcinógenos son posteriormente metabolizados por la acción de las enzimas metabólicas de la fase II o de detoxificación de mutágenos, como son las glutatión S-transferasas (fig. 2). La mayoría de los carcinógenos necesitan ser activados metabólicamente antes de unirse al ADN y provocar la iniciación del cáncer<sup>21</sup>.

#### Gen CYP1A1

Este gen codifica para el citocromo P450 1A1 que se encuentra en muchos tejidos epiteliales y es el

encargado de oxidar los HAP y aminor aromáticas convirtiéndolos en potentes carcinógenos. Hasta la fecha más de 20 estudios epidemiológicos han analizado la asociación entre el polimorfismo del gen inducible CYP1A1 y el cáncer de pulmón en fumadores<sup>22</sup>.

La variante alélica que posee un nuevo sitio de restricción MspI debido a una mutación en el extremo 3' no codificante (polimorfismo MspI) es más frecuente en pacientes con cáncer de pulmón en Japón, pero no parece confirmarse en poblaciones caucásicas debido probablemente a la baja frecuencia en dichas poblaciones de individuos homocigotos (1%-2%) y heterocigotos (17%-20%) para dicho alelo. Esta asociación podría deberse a una mayor inducibilidad del citocromo P450 en los individuos portadores del alelo MspI. Otro polimorfismo estrechamente ligado al anterior es la mutación puntual en el exón 7, que sustituye el aminoácido isoleucina (Ile) por valina (Val) (polimorfismo Ile-Val), que resulta en una forma enzimática más activa y por tanto en un mayor riesgo de padecer cáncer de pulmón<sup>22,23</sup>.

#### Glutación S-transferasas

La familia de las glutación S-transferasas (GST) contiene las clases  $\mu$  (M),  $\pi$  (P),  $\theta$  (T) y  $\alpha$  (A) y son enzimas que se encargan de detoxificar mediante conjugación con glutación productos altamente reactivos que pueden actuar como mutágenos (fig. 2). Las GST M1 y T1 son polimórficas en la población, así los individuos portadores de 2 alelos con dichos genes deletados serán menos capaces de inactivar los productos intermedios altamente cancerígenos y por tanto sufrirán un mayor riesgo de padecer cáncer de pulmón inducido por el tabaco u otros agentes químicos. También se han descrito diferentes alelos (polimorfismos) para el gen GSTP1, pero no para los genes de la clase  $\alpha$  (A)<sup>24</sup>.

La enzima glutación S-transferasa M1 (GSTM1) es uno de los 5 genes de la clase  $\mu$  situados en tándem en el cromosoma 1, y aunque cada gen tiene su sustrato específico puede existir cierta coincidencia, con lo que la deficiencia de una de ellas puede ser compensada por la expresión de los otros genes. GSTM1 cataliza la conjugación de glutación a aflatoxinas, óxido de etileno, estireno y a epóxidos de HAP, lo que supone una protección frente a estos agentes mutágenos. Aproximadamente el 50% de la población caucásica hereda 2 alelos con el gen GSTM1 deletado y por tanto carecen de actividad GSTM1. El locus GSTM1 es muy activo en el hígado y esta enzima apenas se detecta en el pulmón, tejido donde abunda la enzima GSTM3<sup>25</sup>. Pero la expresión de GSTM3 disminuye en fumadores y ex fumadores

recientes (menos de 6 años) homocigotos para el alelo con el gen GSTM1 deletado<sup>26</sup>. Según estos autores podrían existir 2 mecanismos compitiendo en la mayor predisposición a padecer cáncer de pulmón en personas homocigotas para el alelo con el gen GSTM1 deletado, uno regulado por la presencia o ausencia de GSTM1 en el hígado y otro debido a la presencia o ausencia de otras enzimas GSTM en el pulmón. Refiriéndonos al primer mecanismo hay que destacar que una cantidad importante de HAP del humo del tabaco pasan a la circulación general para ser activados o inactivados en tejidos extrapulmonares<sup>27</sup>, siendo el hígado el principal órgano responsable de la detoxificación. Así es probable que en individuos con el genotipo GSTM1 deletado, una mayor cantidad de metabolitos electrofílicos (potentes mutágenos) pasen a la circulación general desde el hígado y ataquen el pulmón y otros órganos como el estómago, colon, aparato urinario y laringe. Algunos estudios epidemiológicos parecen confirmar la hipótesis de que los individuos carentes de la enzima GSTM1 presentan un mayor riesgo de padecer cáncer de pulmón, pero otros estudios no encuentran una correlación significativa o la odds ratio (OR) es inferior a 1,5<sup>28,29</sup>. Estas discrepancias pueden deberse a los fallos detectados en algunos estudios en la asignación de controles a los casos y a que en la mayoría de los estudios publicados el tamaño de muestra no es el adecuado para determinar una asociación moderada entre el factor de riesgo y el cáncer de pulmón<sup>29</sup>. También se ha asociado la carencia de GSTM1 con un mayor riesgo de cáncer de pulmón de células escamosas en fumadores de menos de 40 paquetes al año, con una OR de 4,06 (IC 95% = 1,77-9,31)<sup>30</sup>. Estos resultados podrían explicarse por el hecho de que a altas dosis de exposición las variaciones individuales en la capacidad de metabolizar un determinado carcinógeno son irrelevantes. Igualmente se ha encontrado que personas no fumadoras expuestas a humo de tabaco ambiental tienen un mayor riesgo de padecer cáncer de pulmón cuando son portadoras del genotipo GSTM1 deletado con una OR de 2,6 (IC 95% = 1,1-6,1)<sup>31</sup> o 2,3 (IC 95% = 0,9-6,1) para carcinomas de células pequeñas y escamosas<sup>32</sup>.

GSTT1, enzima muy activa en sangre total y eritrocitos, participa en la inactivación de potenciales carcinógenos como son los halometanos, óxido de etileno y los epóxidos de butadieno presentes en el humo del tabaco. La prevalencia del genotipo deletado (personas con el gen GSTT1 deletado en los 2 alelos) en población caucásica es del 10%-20%. Se ha establecido una asociación significativa entre la carencia simultánea de las enzimas GSTM1 y GSTT1 y susceptibilidad al cáncer

de pulmón de células escamosas en pacientes fumadores de menos de 40 paquetes al año<sup>33</sup>, lo que contrasta con el estudio de To-Figueras et al.<sup>34</sup> que no encuentran asociación. En general el riesgo asociado con el polimorfismo GSTT1 es difícil de predecir, ya que GSTT1, además de inactivar los carcinógenos que hemos citado anteriormente, puede favorecer la formación de formaldehído (tóxico) por conjugación del diclorometano usado en la industria<sup>21</sup>.

GSTP1 es la proteína de la familia GST más abundante en el pulmón y está implicada en la eliminación de derivados de HAP y acroleína presentes en el humo del tabaco. Se ha descrito una variante alélica resultante de una mutación puntual que origina un cambio de aminoácido, siendo la prevalencia de los homocigotos mutantes en la raza caucásica de aproximadamente un 11%<sup>35</sup>. Existen datos que sugieren un papel importante del polimorfismo GSTP1 en la susceptibilidad individual al cáncer de pulmón<sup>14</sup>, aunque esos resultados no se han confirmado, y serían difíciles de explicar, ya que la GSTP1 mutada posee una actividad mayor hacia ciertos carcinógenos del humo del tabaco<sup>33,35</sup>.

#### N-acetil transferasas

Las N-acetil transferasas (NAT) isoenzimas NAT1 y NAT2 catalizan la desactivación metabólica (vía N-acetilación) de las aminas aromáticas y heterocíclicas presentes en el humo de los cigarrillos, así como la activación metabólica (vía O-acetilación) de las aminas heterocíclicas, que se encuentran en la carne muy cocinada (casi quemada). NAT2 tiene una mayor afinidad por los sustratos que se esperaría tuvieran una importancia toxicológica mayor, aunque la distribución también podría ser importante en el riesgo de cáncer, ya que se ha sugerido que la actividad de NAT2 en humanos ocurre principalmente en hígado y tracto gastrointestinal y que NAT1 se expresaría en tejidos extrahepáticos. Hasta la fecha se han descrito en humanos 24 alelos diferentes para NAT1, que se diferencian del alelo salvaje NAT1\*4 por poseer distintas mutaciones puntuales en la secuencia nucleotídica codificadora, o deleciones e inserciones en la región génica no codificante<sup>36</sup>. Para NAT2 se han descrito 26 alelos, siendo el alelo salvaje NAT2\*4, y los demás se corresponden con mutaciones puntuales en la secuencia nucleotídica<sup>36</sup>. Los individuos se clasifican en acetiladores rápidos, lentos o intermedios dependiendo de su capacidad metabolizadora de aminas aromáticas e hidracina, usándose el ácido aminosalicílico en la determinación del fenotipo acetilador para NAT1 y la cafeína para NAT2. Los individuos homocigotos y heterocigotos para el

alelo salvaje NAT2\*4 se clasifican en acetiladores rápidos e intermedios, respectivamente, y su frecuencia es del 40%-50%. Estudios epidemiológicos que investigan el papel del genotipo NAT2 en la susceptibilidad al cáncer de pulmón sugieren una asociación positiva con el acetilador rápido<sup>37</sup>. Por el contrario otros estudios encuentran asociación positiva entre el acetilador lento y el riesgo de cáncer de pulmón en no fumadores<sup>38</sup>. Estos resultados contradictorios pueden deberse a que la enzima NAT2 puede actuar tanto en rutas de activación como de inactivación de carcinógenos dependiendo del tipo de mutágeno y de la dosis del mismo, y que es difícil asignar un fenotipo de acetilador lento o rápido a los numerosos alelos.

#### Combinación de genotipos susceptibles y riesgo de cáncer de pulmón

La susceptibilidad a padecer cáncer debido a exposición a sustancias químicas es determinada por el genotipo individual para las enzimas activadoras e inactivadoras del carcinógeno único o la mezcla de varios. Dado el número y variabilidad en la expresión de las enzimas metabolizadoras y la complejidad de la exposición a sustancias químicas, el estudio de una única enzima o genotipo no es suficiente. Incluso la interacción entre dichos genes puede resultar en un efecto más que aditivo en el riesgo. En esta línea los estudios más recientes han abordado el efecto de la combinación de los genotipos con riesgo para evaluar la susceptibilidad individual al cáncer de pulmón<sup>39</sup>. Hay que destacar que en las poblaciones los polimorfismos evolucionan con el tiempo, por lo que se observan grandes diferencias étnicas en la prevalencia de las variantes alélicas.

En un estudio caso-control en población japonesa, donde la frecuencia de los alelos mutantes para el gen CYP1A1 es elevada, se demostró que la frecuencia del genotipo GSTM1 delecionado es mayor en pacientes (56,7%) que en controles (48,1%), pero las diferencias no son estadísticamente significativas ( $p = 0,17$ ); en cambio la combinación del genotipo homocigoto para el alelo mutante CYP1A1 con el genotipo homocigoto para la deleción del gen GSTM1 aumenta el riesgo de cáncer de pulmón relacionado con el tabaco (OR = 21,9 para grandes fumadores; IC 95% = 4,68-112,7)<sup>40</sup>. En otro estudio caso-control con población blanca en EE. UU. se concluyó que la presencia de dichos genotipos mutantes se asociaba con un riesgo 2 veces mayor de padecer cáncer de pulmón (OR = 1,9; IC 95% = 1,0-3,4), aunque por separado ninguno de los genotipos se asociaba con un incremento significativo del riesgo<sup>41</sup>. En pa-

cientes con el gen CYP1A1 altamente inducido, polimorfismo MspI, la presencia del gen GSTM1, y por tanto la expresión de las enzimas GSTM1 en hígado y GSTM3 en las ramas bronquiales<sup>26</sup> parece tener un efecto protector sobre los cánceres situados en los bronquios<sup>39</sup>, pero no en la periferia del pulmón, posiblemente debido a la acción mutágena del citocromo P450 en la zona periférica donde se expresa. Conviene también resaltar que el genotipo homocigoto para el alelo GSTM1 deletado se ha asociado con una mayor inducibilidad del gen CYP1A1<sup>42</sup>.

Un estudio reciente realizado en Noruega con población caucásica demuestra que existe una mayor frecuencia del genotipo homocigoto para el alelo GSTM1 deletado en pacientes con carcinoma de células escamosas (OR = 1,7; IC 95% = 1,1-2,7), mientras que el genotipo de acetilador lento para NAT2 es más frecuente en pacientes con carcinoma de células grandes (OR = 2,5; IC 95% = 1,0-6,1)<sup>43</sup>. Estos autores concluyen que individuos con el gen GSTM1 deletado y con un genotipo de acetilador lento son más susceptibles de padecer un cáncer de pulmón no operable, a edad más temprana y con una dosis menor de tabaco. En la misma línea un estudio en población japonesa muestra que los polimorfismos de los genes CYP1A1 y GSTM1 se relacionan con un peor pronóstico de la enfermedad, que se puede deber a una mayor tasa de mutación de los genes diana (por ejemplo, p53) que alteran la progresión del tumor y la capacidad de metástasis, lo que resulta en una supervivencia media menor<sup>44</sup>. Confirmando esta hipótesis, Huang et al<sup>45</sup> demostraron que las mutaciones en el exón 7 y 8 del gen p53 son indicadores de mal pronóstico en adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas.

#### ADUCTOS DE ADN Y SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA INDIVIDUAL

El mecanismo por el cual los carcinógenos químicos y sus metabolitos causan mutaciones se debe a la formación de aductos al unirse a los nucleótidos del ADN, incrementando las probabilidades de error durante la replicación. Por ejemplo, un derivado del benzo(a)pireno del humo del tabaco se une a la guanina del ADN formando aductos de ADN, los cuales inducen un cambio de bases guanina-citosina por timina-adenina, lo que origina la transversión G a T que frecuentemente se observa en los genes p53 y K-ras de los tumores pulmonares ocasionados por el tabaco (fig. 2).

El humo del tabaco es el factor de riesgo más importante para el cáncer de pulmón, pero las enzimas metabólicas que a menudo presentan polimorfismos pueden modular dicho riesgo, ya que

convierten los carcinógenos del tabaco y los carcinógenos presentes en el lugar de trabajo en metabolitos que unen ADN. Para evaluar el riesgo antes de que el tumor aparezca se han estudiado los aductos de ADN como marcadores de exposición al carcinógeno e indicadores de daño temprano en el material genético. En general se forman más aductos de ADN en personas fumadoras o expuestas a HAP en el lugar de trabajo; sin embargo, varios estudios han mostrado variaciones entre individuos del orden de 100 veces de diferencia bajo semejantes condiciones de exposición, sugiriendo un importante papel de los factores genéticos<sup>46</sup>. Estudios recientes revelan que los polimorfismos de enzimas metabolizadoras de carcinógenos, como GSTM1 y citocromo P450, afectan la unión de derivados de HAP al ADN de leucocitos y que el humo del tabaco y la exposición ocupacional al HAP tienen un efecto sinérgico. Así, los niveles más altos se dan en individuos con dos alelos CYP1A1 mutados y homocigotos para el alelo GSTM1 deletado<sup>46,47</sup>.

#### ALTERACIONES MOLECULARES Y SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA INDIVIDUAL

El gen supresor p53 codifica para una proteína de 53 kDa (p53), que se encuentra en el núcleo de la célula y que posee una vida media muy corta. La alta frecuencia con que se encuentran mutaciones de este gen en todos los tipos de cáncer humanos puede deberse a la pérdida de la capacidad supresora del tumor y a la ganancia de la actividad oncogénica de las células afectadas. Frecuentemente las mutaciones en el gen p53 conducen a la acumulación de la proteína p53 mutante en el tumor y en el suero del paciente (por su vida más larga comparada con la proteína salvaje), pudiéndose utilizar la aparición de proteína en suero como marcador temprano de riesgo de tumor con la limitación de que sólo el 36% de los casos son seropositivos<sup>48</sup>.

La ausencia de una proteína p53 funcional podría ser un desencadenante temprano en la carcinogénesis de pulmón, observándose una mayor frecuencia de mutación en fumadores. Considerando los diferentes tipos histológicos de cáncer de pulmón, las mutaciones en el gen supresor p53 ocurren en el 75%-100% de los tumores de células pequeñas y en el 50% de células no pequeñas<sup>49</sup>. Dentro de estos últimos es más frecuente en carcinomas de células escamosas (65%) que en adenocarcinomas (33%), siendo la mayoría de las veces una transversión G a T (45% en carcinomas de células escamosas y 23% en adenocarcinomas)<sup>19</sup>. Estos datos son consistentes con la débil asociación del adenocarcinoma con los HAP del humo del tabaco,

lo que sugiere la presencia de otros carcinógenos como las nitrosaminas, ya que se ha visto que el benzo(a)pireno, el más potente mutágeno de los HAP del humo del tabaco, forma aductos uniéndose al ADN preferentemente en los puntos calientes del gen p53 (zonas con un alto número de mutaciones) ocasionando la transversión G a T<sup>50</sup>. También se han encontrado mutaciones puntuales en el codón 12 del proto-oncogén K-ras en aproximadamente el 30% de adenocarcinomas de fumadores, pero sólo en el 7% de adenocarcinomas de no fumadores. En fumadores aproximadamente el 73% de las mutaciones son transversiones G a T y se cree que también pueden ser inducidas por los HAP del humo del tabaco<sup>51</sup>.

El espectro y el impacto de las mutaciones en el gen p53 probablemente se ve afectado por las enzimas metabólicas de la fase I y II, la eficiencia en el sistema de reparación del ADN y otros factores celulares, lo que determinan la variación individual en la predisposición al cáncer de pulmón. Ryberg et al<sup>18</sup> estudiaron el genotipo GSTM1 en relación con la existencia de mutaciones en el gen p53, concluyendo que la mayoría de los grandes fumadores con transversiones eran homocigotos para el alelo deletado GSTM1. Otro estudio en una población japonesa demostró que fumadores con el polimorfismo MspI tenían 4-5 veces más riesgo de presentar mutaciones en el gen p53, siendo el riesgo mucho mayor si se combina con un genotipo homocigoto para el alelo deletado GSTM1<sup>52</sup>. Del mismo modo se ha sugerido que el genotipo NAT2 de acetilador lento pudiera predisponer a una mayor frecuencia de mutación en el gen p53, lo que se asociaría con un riesgo mayor de adenocarcinoma en individuos menores de 65 años<sup>53</sup>.

#### CÁNCER DE PULMÓN OCUPACIONAL, SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA INDIVIDUAL Y ALTERACIONES MOLECULARES

La sílice en su forma cristalina es tóxica para los macrófagos pulmonares y causa una enfermedad fibrótica que se denomina silicosis. Una alta exposición a sílice ocurre en mineros, trabajadores de la fundición y canteras. En 1996 la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) clasificó a la sílice como perteneciente al grupo 1 de carcinógenos (el cual incluye a los carcinógenos humanos probados), observándose un mayor riesgo de cáncer de pulmón en los individuos con una exposición mayor, que son los que padecen silicosis<sup>54</sup>. Pero no está claro si la silicosis evoluciona a cáncer de pulmón o simplemente es un indicador de alta exposición a sílice<sup>55,56</sup>.

La inhalación de fibras de asbestos causa cáncer de pulmón y fibrosis pulmonar intersticial difusa

denominada asbestosis, por lo que en muchos países se ha prohibido su uso como material aislante en la construcción y en los astilleros.

El mecanismo molecular por el cual la sílice cristalina y las fibras de asbestos contribuyen a la carcinogénesis es desconocido, pero los radicales libres liberados por los macrófagos alveolares pueden estar implicados en la aparición y progresión del cáncer. Por tanto individuos con una capacidad genética reducida para conjuguar los compuestos electrofílicos al glutatión mediante las GST sufrirían un mayor riesgo. Un estudio en Finlandia con trabajadores de la construcción altamente expuestos a asbestos concluye que los individuos homocigotos para el alelo GSTM1 deletado y con un genotipo de acetilador NAT2 lento son más susceptibles de padecer enfermedades pulmonares, malignas o no (OR = 5,1; IC 95% = 1,6-17,6)<sup>57</sup>.

Estudios de epidemiología molecular encaminados a dilucidar las alteraciones genéticas que provoca la exposición ocupacional a asbestos sugieren que dicha exposición incrementa la probabilidad de mutación en el oncogén K-ras y que este proceso es independiente de la asbestosis<sup>58</sup>. En cambio Husgafvel-Pursiainen et al<sup>59</sup> no encuentran una asociación significativa entre exposición a asbestos y mutaciones en el gen K-ras, aunque sí una fuerte relación entre adenocarcinoma y mutaciones en el gen K-ras, con una OR de 37 (IC 95 % = 5,8-232) después de ajustar la exposición al humo de tabaco y a asbestos. Estos autores concluyen que el exceso de adenocarcinomas que se observa entre los trabajadores expuestos a asbestos serían el reflejo de una disminución de las mutaciones en el gen tumor supresor p53 y un aumento en el oncogén K-ras.

#### CONCLUSIONES

Aunque la mayoría de los polimorfismos que hemos visto sólo confieren un modesto incremento del riesgo de cáncer de pulmón, todavía son importantes desde el punto de vista de la salud pública debido a la alta prevalencia de dicho tumor. Por ejemplo, una OR de 1,41 para la carencia de enzima GSTM1 significaría que es responsable de aproximadamente el 17% de los casos de cáncer de pulmón en fumadores<sup>28</sup>.

Considerando que aproximadamente el 95% de los casos de cáncer de pulmón se atribuyen a factores medioambientales que actúan conjuntamente con la susceptibilidad genética individual, este tipo de neoplasia es teóricamente evitable. Las estrategias preventivas se encaminarían a identificar a los individuos vulnerables de nuestra sociedad, en particular a aquellos que soportan una combinación desfavorable de alta exposición al carcinógeno

no, genes polimórficos que predisponen al cáncer y falta de factores dietéticos protectores. Los rápidos avances que se esperan en el futuro en el análisis de los genes gracias a los chips de ADN acelerarán la identificación de nuevas mutaciones en genes que predisponen al cáncer. El objetivo es seleccionar un número de genes polimórficos (por ejemplo 200) y relacionarlos con la susceptibilidad genética a dicha enfermedad, especialmente en combinación con exposición a agentes específicos. Así la tarea de la epidemiología molecular es estudiar el genotipo de riesgo de los individuos expuestos al carcinógeno medioambiental o laboral para determinar su mayor o menor susceptibilidad a padecer cáncer y facilitar la labor preventiva con el desarrollo de programas de salud específicos para dichos individuos o colectivos con un mayor riesgo de padecer cáncer de pulmón.

La investigación genética del cáncer de pulmón es un proceso continuo en el que la capacidad de identificar mutaciones heredables es sólo el primer paso. Los potenciales beneficios de estudiar la susceptibilidad genética individual son: contribuir a entender mejor las causas del cáncer de pulmón y a desarrollar mejores estrategias de prevención y tratamiento.

Los estudios sobre susceptibilidad genética individual y cáncer de pulmón pueden ayudar a responder la pregunta de cuáles son los riesgos de enfermedad relacionados con las diferentes mutaciones. Éste sería el primer paso para posteriormente aportar datos científicos que puedan ser utilizados por los profesionales de la salud en la labor de aconsejar a los enfermos sobre el mejor tratamiento para ellos.

Más adelante se tendrá que desarrollar el cuerpo científico de discusión sobre el consejo genético, tema que ya se está planteando en otros cánceres como el de ovario y de mama, pero que en el de pulmón todavía es prematuro plantear.

#### Bibliografía

1. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymons L, Young, eds. Cancer incidence in five continents. Lyon (France): IARC Sci Publ, 1997; 143.
2. Cueto A, Tardón A, Delgado M. Epidemiología del cáncer. En: Gálvez R, Sierra A y Sáez MC, ed. *Piédrola Gil Medicina Preventiva y Salud Pública* (10.ª ed). Barcelona: Masson, SA, 2001; 689-702.
3. Travis WD, Lubin J, Ries L, Devesa S. United States lung carcinoma incidence trends. *Cancer* 1996; 77: 2.464-2.470.
4. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. *Cancer J Clin* 2000; 50:7-33.
5. Blot JW, Fraumeni Jr JF. *Cancers of the lung and pleura*. En: Schottenfeld D, Fraumeni JF, eds. *Cancer epidemiology and prevention*. Oxford: Oxford University Press, 1996; 1.156-1.179.
6. Alavanja MCR, Lubin JH, Mahaffey JA, Brownson RC. Residential radon exposure and risk of lung cancer in Missouri. *Am J Public Health* 1999; 89: 1.042-1.048.
7. Brüske-Hohfeld I, Möhner M, Pohlabein H, et al. Occupational lung cancer risk for men in Germany: Results from a pooled case-control study. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 384-395.
8. Rodríguez V, Tardón A, Kogevinas M, et al. Lung cancer risk in iron and steel industry. A nested case control in Asturias. *Am J Ind Med* 2000; 38: 644-650.
9. Boffeta P, Kogevinas M. Epidemiologic research and prevention of occupational cancer in Europe. *Environ Health Perspect* 1999; 107 (Supl 2): 229-231.
10. Voorrips LE, Golbohm A, Verhveven D, et al. Vegetable and fruit consumption and lung cancer risk in the Netherlands cohort study on diet and cancer. *Cancer Causes Control* 2000; 11: 101-115.
11. Rosell R. New approaches in the adjuvant and neoadjuvant therapy of non-small cell lung cancer, including docetaxel (Taxotere) combinations. *Semin Oncol* 1999; 26: 32-37.
12. Rosell R, Felip E. Role of multimodality treatment for lung cancer. *Semin Surg Oncol* 2000; 18: 143-151.
13. Bepler G. Lung cancer epidemiology and genetics. *J Thorac Imaging* 1999; 14: 228-234.
14. Haugen A, Ryberg D, Mollerup S, Zienolddiny S, Skaug V, Svendsrud DH. Gene-environment interactions in human lung cancer. *Toxicol Lett* 2000; 112-113: 233-237.
15. Bartsch H, Hietanen E. The role of individual susceptibility in cancer burden related to environmental exposure. *Env Health Persp* 1996;104: 569-577.
16. Perera FP. Environmental and cancer: who are susceptible? *Science* 1997; 278: 1.068-1.073.
17. Ladero JM, García-Agúndez JA, Benítez J. Polimorfismos enzimáticos y cáncer de pulmón. *Med Clín (Barc)* 1998; 111: 465-470.
18. Ryberg D, Kure E, Lystad S, et al. p53 mutations in lung tumors: relationship to putative susceptibility markers for cancer. *Cancer Res* 1994; 54: 1.551-1.555.
19. Greenblatt MS, Bennett WP, Hollstein M, Harris CC. Mutations in the p53 tumor suppressor gene: clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. *Cancer Res* 1994; 54: 4.855-4.878.
20. Rosell R, Monzó M, Pifaré A, et al. Molecular staging of non-small cell lung cancer according to K-ras genotypes. *Clin Cancer Res* 1996; 2: 1.083-1.086.
21. Hengstler JG, Arand M, Herrero ME, Oesch F. Polymorphisms of N-acetyltransferases, glutathione S-transferases, microsomal epoxide hydrolase and sulfotransferases: influence on cancer susceptibility. *Rec Res Cancer Res* 1998; 154: 47-85.
22. Bartsch H, Nair U, Risch A, Rojas M, Wikman H, Alexandrov K. Genetic polymorphism of CYP genes, alone or in combination, as a risk modifier of tobacco-related cancers. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2000; 9: 3-28.
23. Houlston RS. CYP1A1 polymorphisms and lung cancer risk: a metaanalysis. *Pharmacogenetics* 2000; 10: 105-114.
24. Strange RC, Fryer AA. Chapter 1. The glutathione S-transferases: influence of polymorphism on cancer susceptibility. *IARC Sci Publ* (1999); 148: 231-249.
25. Anttila S, Hirvonen A, Vainio H, Haggafvel-Pursiainen K, Hayes JD, Ketterer B. Immunohistochemical localization of glutathione S-transferases in human lung. *Cancer Res* 1993; 53: 5.643-5.648.
26. Anttila S, Luostarinen L, Hirvonen A, et al. Pulmonary

- expression of glutathione S-transferase M3 in lung cancer patients: association with GSTM1 polymorphism, smoking, and asbestos exposure. *Cancer Res* 1995; 55: 3.305-3.309.
27. Randerath E, Miller RH, McHal D, Avitts TA, Dunsford HA, Randerath K. Covalent DNA damage in tissues of cigarette smokers as determined by <sup>32</sup>P-postlabeling assay. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 341-347.
  28. McWilliams JE, Sanderson BJ, Harris EL, Richert-Boe KE, Henner WD. Glutathione S-transferase M1 (GSTM1) deficiency and lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1995; 4: 589-594.
  29. Houlston RS. Glutathione S-transferase M1 status and lung cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1999; 8: 675-682.
  30. London SJ, Daly AK, Cooper J, Navidi WC, Carpenter CL, Idle JR. Polymorphism of glutathione S-transferase M1 and lung cancer risk among African-Americans and Caucasians in Los Angeles county, California. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1.246-1.253.
  31. Bennett WP, Alavanja MCR, Blomeke B, et al. Environmental tobacco smoke, genetic susceptibility, and risk of lung cancer in never-smoking women. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 2.009-2.014.
  32. Malats N, Camus-Radon AM, Nyberg F et al. Lung cancer risk in nonsmokers and GSTM1 and GSTT1 genetic polymorphism. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2000; 9: 827-833.
  33. Saarikoski ST, Voho A, Reinikainen M et al. Combined effect of polymorphic GST genes on individual susceptibility to lung cancer. *Int J Cancer* 1998; 77: 516-521.
  34. To-Figueras J, Gené M, Gómez-Catalán J, et al. Glutathione S-transferase M1 (GSTM1) and T1 (GSTT1) polymorphisms and lung cancer risk among Northwestern Mediterraneans. *Carcinogenesis* 1997; 18: 1.529-1.533.
  35. To-Figueras J, Gené M, Gómez-Catalán J, et al. Genetic polymorphism of glutathione S-transferase P1 gene and lung cancer risk. *Cancer Causes Control* 1999; 10: 65-70.
  36. Hein DW, Doll MA, Fretland AJ, et al. Molecular genetics and epidemiology of the NAT1 and NAT2 acetylation polymorphisms. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2000; 9: 29-42.
  37. Cascorbi I, Brockmüller J, Mrozikiewicz EM, Bauer S, Loddenkemper R, Roots I. Homozygous rapid arylamine N-acetyltransferase (NAT2) genotype as a susceptibility factor for lung cancer. *Cancer Res* 1996; 56: 3.961-3.966.
  38. Nyberg F, Hou S, Hemminki K, Lambert B, Pershagen G. Glutathione S-transferase  $\mu$ 1 and N-acetyltransferase 2 genetic polymorphisms and exposure to tobacco smoke in nonsmoking and smoking lung cancer patients and population controls. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1998; 7: 875-883.
  39. Raunio H, Husgafvel-Pursiainen K, Anttila S, Hietanen E, Hirvonen A, Pelkonen O. Diagnosis of polymorphisms in carcinogen-activating and inactivating enzymes and cancer susceptibility- a review. *Gene* 1995; 159: 113-121.
  40. Kihara M, Kihara M, Noda K. Risk of smoking for squamous and small cell carcinomas of the lung modulated by combinations of CYP1A1 and GSTM1 gene polymorphisms in a Japanese population. *Carcinogenesis* 1995; 16: 2.331-2.336.
  41. García-Closas M, Kelsey KT, Wiencke JK, Xu X, Wain JC, Christiani DC. A case-control study of cytochrome P450 1A1, glutathione S-transferase M1, cigarette smoking and lung cancer susceptibility (Massachusetts, United States). *Cancer Causes Control* 1997; 8: 544-553.
  42. Vaury C, Laine R, Noguez P et al. Human glutathione S-transferase M1 null genotype is associated with high inducibility of cytochrome P450 1A1 gene transcription. *Cancer Res* 1995; 55: 5.520-5.523.
  43. Hou S, Ryberg D, Fält D, et al. GSTM1 and NAT2 polymorphisms in operable and non-operable lung cancer patients. *Carcinogenesis* 2000; 21: 49-54.
  44. Goto I, Yoneda S, Yamamoto M, Kawajiri K. Prognostic significance of germ line polymorphisms of the CYP1A1 and glutathione S-transferase genes in patients with non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 1996; 56: 3.725-3.730.
  45. Huang Ch, Taki T, Adachi M, Konishi T, Higashiyama M, Miyake M. Mutations in exon 7 and 8 of p53 as poor prognostic factors in patients with non-small cell lung cancer. *Oncogene* 1998; 16: 2.469-2.477.
  46. Bartsch H, Rojas M, Nair U, Nair J, Alexandrov K. Genetic cancer susceptibility and DNA adducts: studies in smokers, tobacco chewers, and coke oven workers. *Cancer Det Prev* 1999; 23 445-453.
  47. Rojas M, Cascorbi I, Alexandrov K, et al. Modulation of benzo(a)pyrene diolepoxide-DNA adduct levels in human white blood cells by CYP1A1, GSTM1 and GSTT1 polymorphism. *Carcinogenesis* 2000; 21: 35-41.
  48. Husgafvel-Pursiainen K, Kannio A, Oksa P, et al. Mutations, tissue accumulations, and serum levels of p53 in patients with occupational cancers from asbestos and silica exposure. *Env Mol Mut* 1997; 30: 224-230.
  49. Sekido Y, Fong KM, Minna JD. Progress in understand-

CYP1A1, GST, NAT, DNA adducts, p53.