

Toxicología

Tema 7. Carcinogénesis química

Bruzos Cidón, Cristina
Marichalar Mendiá, Xabier
Departamento de Enfermería I
Facultad de Medicina y
Enfermería



Tema 7. Carcinogénesis química



Índice

- Definición de términos y consideraciones generales.
- Características de las etapas del proceso de carcinogénesis.
- Mecanismos de acción de los carcinógenos químicos.
 - Carcinógenos genotóxicos
 - Carcinógenos no genotóxicos
- Características de los carcinógenos químicos.



Consideraciones generales y definición de términos



Algunos hechos históricos en los que se relaciona la aparición de cáncer con la exposición a compuestos químicos.

- 1775. Mediante el método observacional se relaciona el cáncer de escroto en deshollinadores producido por la exposición al hollín.
- 1875. Mediante el método observacional se relaciona el cáncer de piel con radiaciones solares.
- 1918. Se introducen los métodos de experimentación animal y se relaciona el cáncer de piel y el cáncer de vejiga con el alquitrán y las aminas biógenas, respectivamente.
- 1949. Se inicia la quimioterapia tumoral.
- 1959. Se inician las investigaciones epidemiológicas, relacionando el cáncer de pulmón con el tabaco.
- 1969. Se funda la agencia Internacional para la investigación del cáncer como consecuencia de la contaminación.



Consideraciones generales y definición de términos



- **Neoplasia.** Crecimiento autónomo de un tejido.
- **Neoplasma.** Lesión resultante de la neoplasia.
 - **Benigno.** Lesión se caracteriza por el crecimiento expansivo generalmente con tasas bajas de proliferación celular pero **no invasivo** en tejidos circundantes, y lo denominamos TUMOR.
 - **Maligno.** Lesión es **invasiva**, y es capaz de metastatizar, es decir originar neoplasmas malignos en otras zonas distantes (órganos) del sitio primario de origen, y lo denominamos CANCER.
- **Metástasis.** Crecimiento secundario derivado de un neoplasma maligno primario.
- **Tumor.** Lesión caracterizada por un aumento en el tamaño o neoplasma benigno.
- **Cáncer.** Neoplasma maligno.



Consideraciones generales y definición de términos



- **Carcinógeno.** Agente físico o químico que causa o induce neoplasia.
 - **Genotóxico.** Carcinógeno que interacciona con el ADN provocando en consecuencia una mutación.
 - **No genotóxico.** Carcinógeno que modifica la expresión génica, pero no daña el ADN.



Consideraciones generales y definición de términos



- Los **agentes carcinogénicos** producen nuevos **crecimientos neoplásicos** en un órgano o tejido, o incrementan (multiplican) la incidencia de la **formación espontánea de neoplasias** en un órgano/tejido.
 - Incrementa la incidencia (expuestos vs controles).*
 - Disminuye el periodo de latencia en la aparición de la neoplasia.*
 - Aumenta la multiplicidad de neoplasmas en diferentes órganos.*



Características de las etapas del proceso de carcinogénesis



Etapas de Iniciación. Se produce un efecto tóxico a nivel genético y **daño en el ADN**. Se produce una mutación para la que es necesario mínimo un ciclo de división celular para que se exprese el daño del ADN como una mutación. Una única exposición suficiente para inducir la mutación y es un suceso **irreversible**. No es suficiente para producir cáncer.

Etapas de Promoción. No hay efecto genotóxico ni modificación del ADN. Se necesitan múltiples ciclos de división celular con la expansión clonal de la población celular iniciada. Se produce un incremento en la proliferación celular o disminución en la apoptosis. El efecto es **reversible**.

Etapas de Progresión. Hay un efecto tóxico a nivel genético y modificación del ADN que producen una mutación y desorden cromosómico. Es el proceso de **transición de pre-neoplasia a neoplasia**. Se desconoce la exposición necesaria y es irreversible.



Mecanismos de acción de los carcinógenos químicos



Carcinógenos genotóxicos . Son xenobióticos que interaccionan con el ADN.

Carcinógenos de acción directa.

- Estructura química con que son reactivas por lo que pueden atacar grupos nucleofílicos que se encuentran en el ADN formando aductos (enlaces covalentes). No necesitan una activación previa.
- Son compuestos que suelen dar positivo en el test de Ames. Su actividad carcinogénica depende de la interacción competitiva y de las reacciones de detoxificación. También hay que tener en cuenta las propiedades del compuesto y de la permeabilidad de membrana. Suelen provocar carcinogénesis en múltiples áreas y en todas las especies en las que se han experimentado. Ej. Mostazas nitrogenadas.



Mecanismos de acción de los carcinógenos químicos



Carcinógenos genotóxicos

Carcinógenos de acción indirecta.

- Estructuras químicas con grupos funcionales altamente reactivos tras su metabolización en el organismo (Bioactivación catalizada por enzimas de Fase I, fundamentalmente la familia citocromo P-450). Reciben el nombre de pro-carcinogénicos. Requieren una activación previa.
- A diferencia de los carcinógenos directos no producen su efecto carcinogénico en el sitio de exposición, sino donde ocurre la activación metabólica del compuesto. Ej. Hidrocarburos aromáticos policíclicos (benzopireno, cloruro de vinilo), aminas aromáticas y Aflatoxina B1.



Mecanismos de acción de los carcinógenos químicos

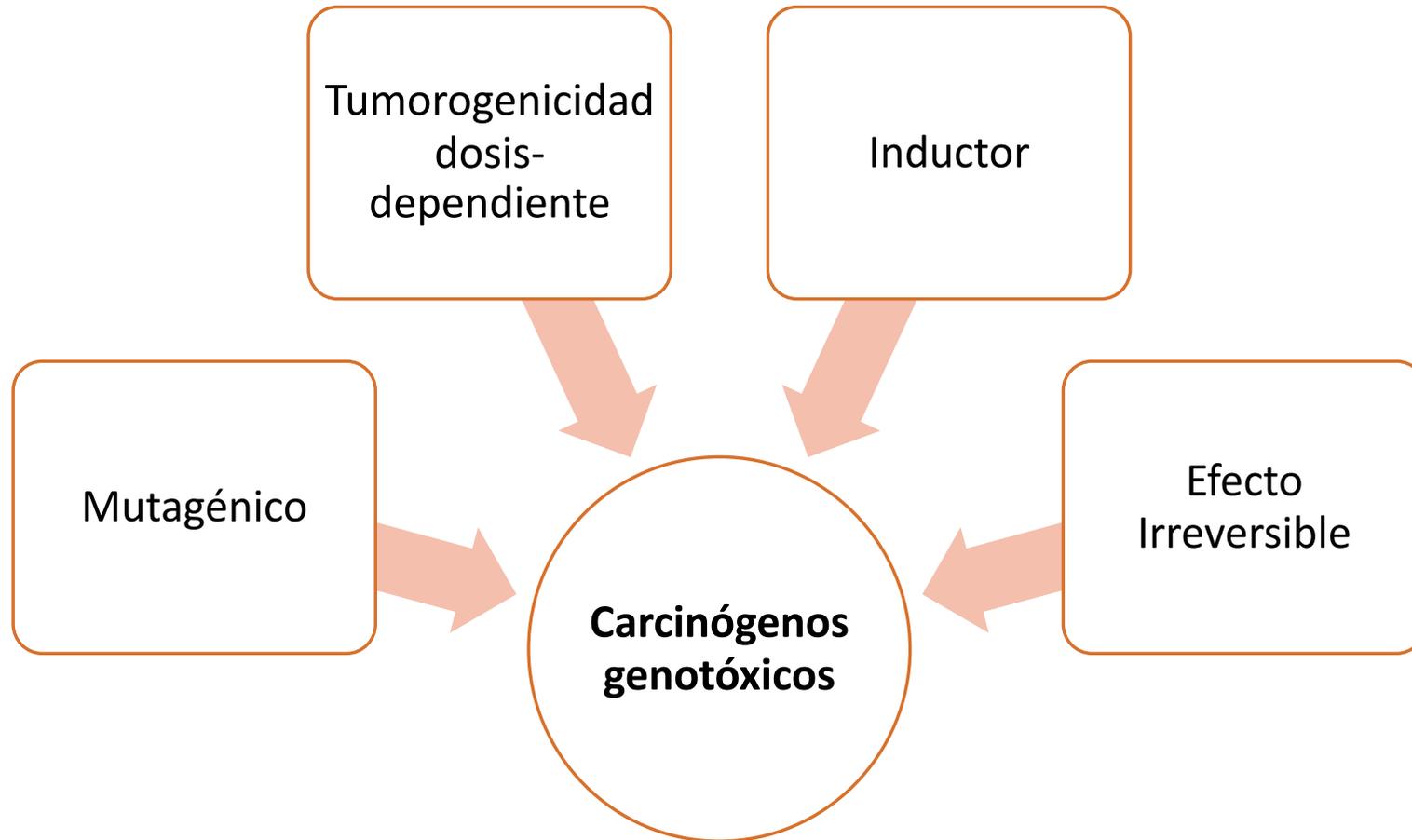


Carcinógenos NO genotóxicos

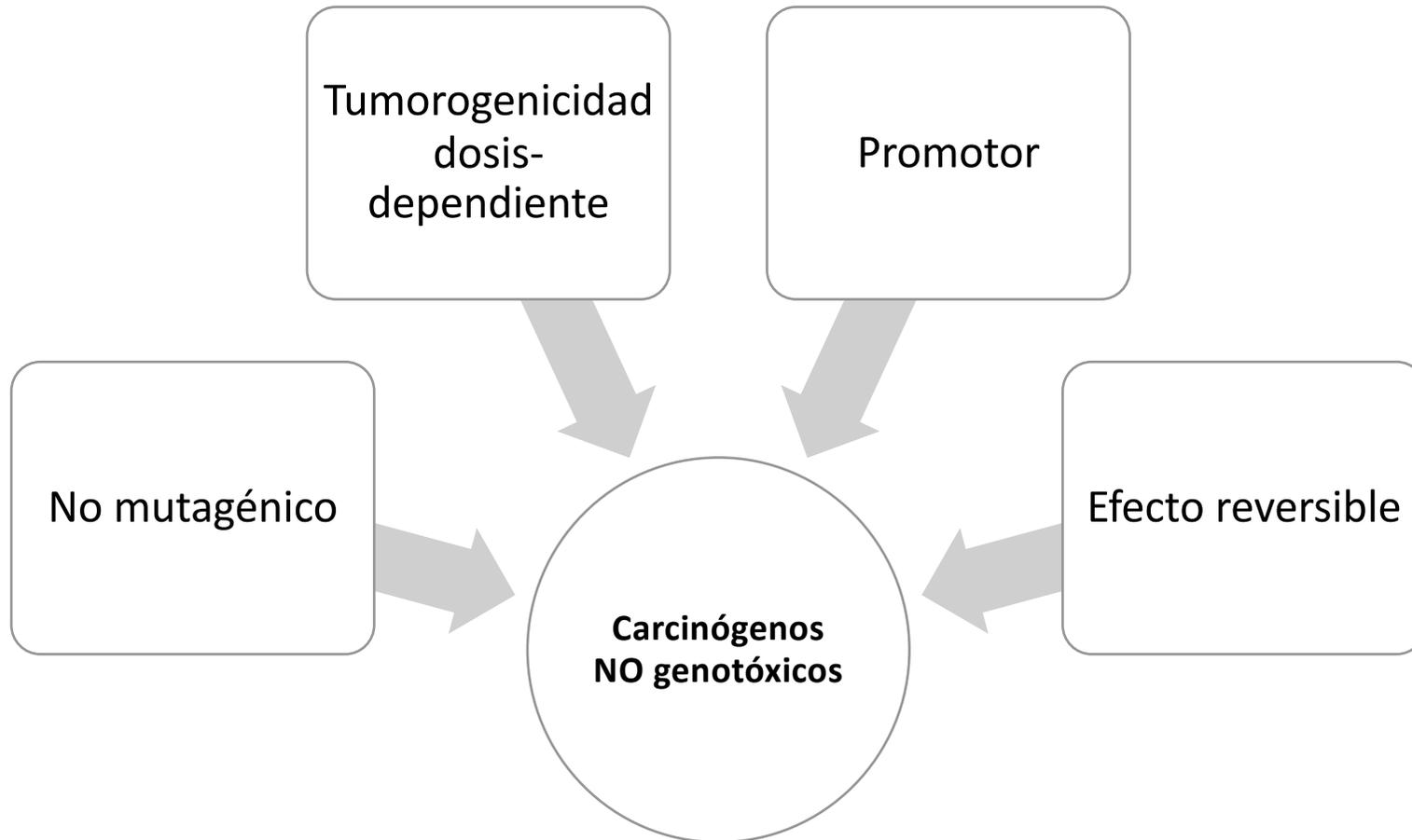
- Sustancias que producen tumores tras tratamientos crónicos en animales de experimentación, que no actúan sobre el ADN.
- Tienen un umbral a partir del cuál los efectos celulares relevantes se comienzan a observar.
- Los mecanismos de acción por los que producen sus efectos son:
 - Citotoxicidad
 - Unión a receptores
 - Cambios hormonales
 - Estrés oxidativo
 - Cambios en metilación



Características de los carcinógenos químicos.



Características de los carcinógenos químicos.



Características de los carcinógenos químicos.



Clasificación de la IARC (International Agency for Research on Cancer) de sustancias químicas según su carcinogenicidad en humanos.

Grupo	Acción	Pruebas	Agentes	Ejemplos
1	Carcinógeno.	Suficientes en seres humanos.	120	Arsénico, Aflatoxina, benceno, PCB, terapia con estrógenos, virus Epstein Barr.
2A	Probablemente carcinógeno.	Limitadas en humanos, pero suficientes en animales.	82	Carne roja, petróleo refinado.
2B	Posiblemente carcinógeno.	Limitadas o inadecuadas en seres humanos, pero suficientes en animales.	311	Progesterona (anticonceptivos), metilmercurio.
3	No clasificable por su carcinogenicidad.	Inadecuadas en seres humanos y animales	500	Diazepam



Lectura recomendada en IARC: Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1–129 [en línea]. [Consultado: 23-9-2021]. Disponible en: <https://monographs.iarc.who.int/agents-classified-by-the-iarc/>

Evaluación de la carcinogenicidad de las sustancias químicas



Objetivos

- ✓ La caracterización de las propiedades carcinogénicas de una sustancia química.
- ✓ La identificación del órgano diana y del mecanismo de acción de la sustancia química.
- ✓ Relación entre la exposición a la sustancia química y el neoplasma.
 - Aparición del neoplasma.
 - Dosis-respuesta.
 - Identificación del parámetro NOAEL.
- ✓ Análisis de riesgo
 - Relación del efecto carcinógeno con los niveles de exposición.



Evaluación de la carcinogenicidad de las sustancias químicas



Lectura recomendada : OECD 451, 452,453 y ICH S1B

- ✓ OECD 451.: Carcinogenicity Studies [en línea] 2018. [Consultado:23-9-2021]. Disponible en: <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264071186-en.pdf?expires=1632400080&id=id&accname=guest&checksum=736DEF67D2D1AA9DDB666111F4D2D1A8>
- ✓ OECD 452.: Chronic Toxicity Studies [en línea] 2018. [Consultado:23-9-2021]. Disponible en: <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264071209-en.pdf?expires=1632400154&id=id&accname=guest&checksum=9F6A13BC27E49D192B8B48E59AD110A7>
- ✓ OECD 453.: Combined Chronic Toxicity/Carcinogenicity Studies [en línea] 2018. [Consultado:23-9-2021]. Disponible en: <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264071223-en.pdf?expires=1632400204&id=id&accname=guest&checksum=09A0B6318B92556E8A03BBE1C1EF7689>

