



## El sistema inmunitario y la contaminación ambiental son los inductor de los cánceres de pulmón en personas no fumadoras



RAFAEL SIRERA

Catedrático de Biología Celular,  
Universitat Politècnica de València

**E**n esta visión de Panorama os presento una idea revolucionaria sobre la formación de tumores en la que está implicada la respuesta inmunitaria. Y me baso en un estudio (Swanton C, ESMO 2022) que posiblemente cambiará la forma en que vemos el cáncer de pulmón en personas que nunca han fumado.

### Introducción

El cáncer es la causa principal de mortalidad en el mundo desarrollado. Muchos agentes ambientales, como la luz ultravioleta y el humo del tabaco, dañan la estructura del ADN y crean mutaciones que hacen que el cáncer se inicie y crezca. A pesar de que en muchos casos conocemos los agentes causales, en algunas personas es imposible atribuir una circunstancia a la aparición de un tipo de tumor. Veamos un ejemplo con el cáncer más mortal de todos, el de pulmón: el desencadenante principal es el humo del tabaco. Fumar lleva asociado un riesgo muy alto a padecer esta enfermedad pero, ni todos los que fuman acaba padeciendo un cáncer, ni todos los que lo sufren han tenido que ser fumadores o estar expuestos pasivamente al humo. De hecho, entre el 10 y 20% de los casos de cáncer de pulmón aparecen en no fumadores. Imaginemos un mundo ideal sin tabaco ese 15% de casos que se dan en no fumadores sigue siendo una cantidad muy relevante y se convierte en la octava causa de cáncer en occidente, al mismo nivel que las leucemias o el cáncer de páncreas (Siegel RL, CA Cancer J Clin. 2020).

Necesitamos conocer las causas que originan los tumores en individuos no expuestos a conocidos y potenciales carcinógenos, qué mecanismos están detrás de la aparición de estos cánceres en no fumadores. La contaminación del aire se ha relacionado con una amplia variedad de problemas de salud, incluidos el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), las enfermedades cardíacas y la demencia. Existe evidencia convincente que relaciona la exposición a la contaminación del aire con la incidencia y mortalidad del cáncer de pulmón (Luu X, Front Med 2021; Eckel SP, Thorax 2016). Sin embargo, hasta ahora no se había dilucidado el mecanismo molecular subyacente al vínculo entre la contaminación del aire y el cáncer de pulmón en los no fumadores. En definitiva, no existe evidencia de que la contaminación del aire directamente haga mutar el ADN, por lo que hay que buscar explicaciones diferentes.

¿Qué hace realmente la contaminación en los pulmones? ¿Como induce los tumores?

En modelos de ratón se observan cambios en el epitelio respiratorio y no es un incremento del número de mutaciones sino algo diferente. Lo que aumenta es la inflamación. Y es bien conocido que en los tejidos inflamados crónicamente el riesgo de que se produzca la transformación neoplásica se multiplica. De hecho Hanahan y Weinberg en sus conocidos "Hallmarks" del cáncer (Cell 2021) ya apuntaron que la inflamación era genotóxica y un potencial agente carcinogénico. Su vinculación en la inflamación crónica como por ejemplo la que sucede en el esófago de Barrett fruto del paso del contenido ácido del ácido al esófago era bien conocida, pero en otros ambientes algo por resolver.

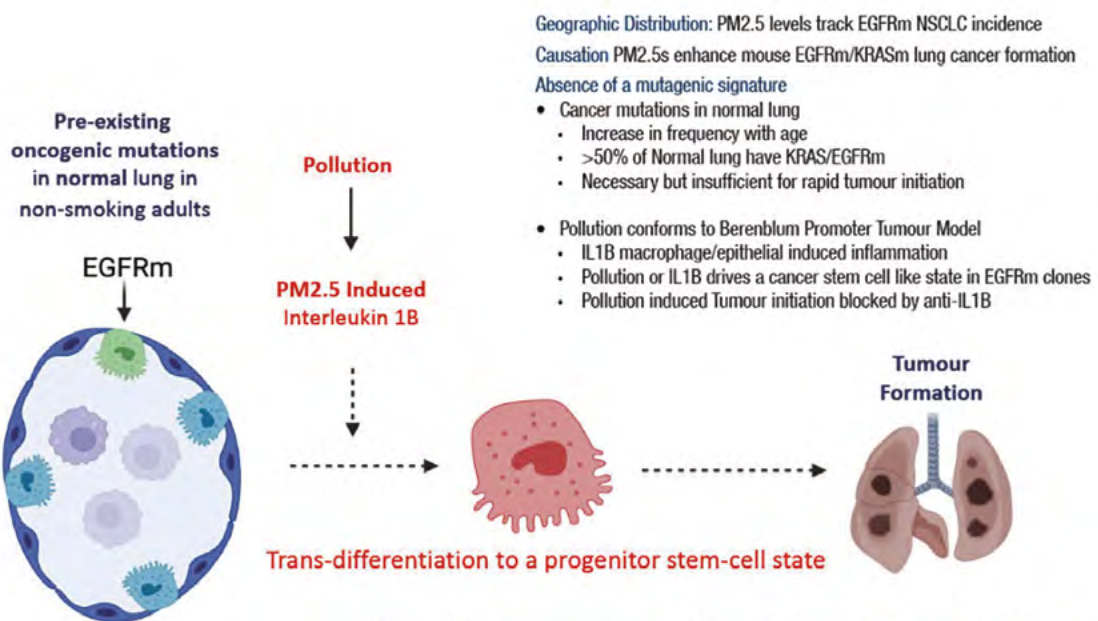


**El estudio TRACER**

El Profesor Charles Swanton y la Dra. Emilia Lim (UCL Cancer Institute y Francis Crick Institute) en el Congreso de ESMO 2022 en París nos mostraron algunos resultados del TRACERx Lung Study, un programa de 14 millones de libras patrocinado por el Cancer Research UK para entender como aparecen los tumores y como estos evolucionan con el tiempo con el fin de poder desarrollar nuevos tratamientos para la enfermedad. Este es un estudio extenso basado en más de 400 000 personas, con niveles de contaminación del aire medidos y diagnósticos de cáncer posteriores rastreados durante un período de 10 años. El estudio demuestra un vínculo claro entre la contaminación del aire y un mayor riesgo de múltiples tipos de tumores, incluido el cáncer de pulmón.

Los científicos examinaron principalmente un tipo de cáncer de pulmón donde el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que es un oncogén que está mutado comúnmente en el cáncer de pulmón en personas que nunca han fumado. Los investigadores descubrieron, en primer lugar algo sorprendente, que las mutaciones impulsoras en los genes EGFR y KRAS, que se encuentran comúnmente en los cánceres de pulmón, en realidad están presentes en el tejido pulmonar normal y son una consecuencia probable del envejecimiento. Estos hallazgos son comunes pues hasta en un 70% de los casos se encuentran mutaciones asociadas a los tumores. Pero también observaron que en aquellas personas con mutaciones y expuestas a contaminantes de aire se detectaban más cánceres. Estos resultados claramente sugieren que la contaminación del aire promueve el inicio del cáncer de pulmón en las células que albergan el inductor, las mutaciones genéticas.

El siguiente paso del grupo era descubrir por qué algunas células pulmonares con mutaciones se vuelven cancerosas cuando se exponen a contaminantes, mientras que otras no. La investigación encontró que la exposición a diminutas partículas contaminantes que tienen el 3% del ancho de un cabello humano, llamadas PM2.5, provocaba una inflamación microscópica muy abundante y que ello promovía el crecimiento de células portadoras de mutaciones que causan en última instancia el cáncer en los pulmones. Luego la inflamación en los pulmones causada por las PM2.5 despierta células normalmente inactivas en los pulmones que portan mutaciones que causan cáncer. La combinación de mutaciones que causan cáncer y la inflamación puede hacer que estas células crezcan sin control y formen tumores. Es como si las mutaciones no fueran suficientes para crear la neoplasia y que el detonante definitivo fuera la inflamación creada por la contaminación ambiental.



**Molecular cancer prevention in high risk populations?**



La parte epidemiológica y demográfica del estudio, con esas más de 400.000 personas del Reino Unido y países asiáticos, también permitió comparar las tasas de cáncer de pulmón con EGFR mutante en áreas con diferentes niveles de contaminación por PM2.5. Así, encontraron tasas más altas de cáncer de pulmón con EGFR mutante, así como tasas más altas de otros tipos de cáncer, en personas que viven en áreas con niveles más altos de contaminación por PM2.5.

Con el resultado epidemiológico no se contentaron y los científicos del Instituto Francis Crick expusieron a ratones a las mismas partículas contaminantes (PM2.5) y demostraron que éstas promovieron cambios rápidos en las células de las vías respiratorias, generando mutaciones en los oncogenes EGFR y KRAS. También encontraron que la contaminación del aire impulsa la entrada de macrófagos que liberan mediadores inflamatorios. En ese contexto, la interleucina-1 $\beta$ , se mostró como el inductor principal, impulsando la expansión de las células con las mutaciones de EGFR en respuesta a la exposición a PM2.5. De hecho observaron que el bloqueo de la interleucina-1 $\beta$  inhibe la iniciación del cáncer de pulmón en estos ratones, hallazgos que eran consistentes con los datos de un gran ensayo clínico anterior que mostró una reducción del tamaño tumoral cuando los pacientes con enfermedad avanzada fueron tratados con el anticuerpo anti-IL1 $\beta$ , canakinumab (Paz-Ares L, Ann Oncol 2021; Lythgoe MP, Br J Cancer 2022).

### La materia particulada 2.5

La materia particulada 2.5 o PM2.5 (por sus siglas en inglés, particulate matter) son partículas muy pequeñas suspendidas en el aire que tienen un diámetro de menos de 2.5 micras. La materia particulada incluye sustancias químicas orgánicas, polvo, hollín y metales. En concreto las PM2.5 pueden provenir de todas las clases de combustión, como la de los automóviles, camiones, fábricas, quemados de madera, quemados agrícolas y otras actividades. La PM2.5, debido a su tamaño, sólo pueden verse con un microscopio electrónico. Cuanto más pequeñas sean las partículas, más profundamente pueden desplazarse dentro de los pulmones respirando. Se les considera un contaminante atmosférico por sus efectos nocivos sobre la salud, incluyendo enfermedades cardíacas y pulmonares. Los niños, los ancianos y las personas que sufren de enfermedades cardíacas y pulmonares, asma o enfermedades crónicas, son más sensibles a los efectos de la exposición a PM2.5.

### Valores legislados para PM2,5 en aire ambiente

Valor legislado	Valor	Periodo
Valor límite anual para la <b>protección de la salud</b> (fecha de cumplimiento: 1 de enero de 2015).- Fase I	25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	Año natural
Valor límite anual para la <b>protección de la salud</b> (fecha de cumplimiento: 1 de enero de 2020).- Fase II *	20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	Año natural

### Valores recomendados por la OMS

#### Material particulado

Guías	
MP <sub>2,5</sub> :	10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , media anual 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , media de 24 horas
MP <sub>10</sub> :	20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , media anual 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , media de 24 horas



En general, la fracción antropogénica domina sobre la natural, tanto en zonas rurales como en puntos de tráfico rodado o industriales. Además la fracción secundaria representa entre el 40 y el 70 % de la masa de PM. Según el Inventario Nacional de Emisiones Contaminantes a la Atmósfera, el foco más influyente es la combustión en sectores no industriales, tanto para las PM10 como para las PM2.5, seguida por el tráfico rodado (en el caso de las PM10) o por la agricultura (en el de las PM2.5). En España se registran niveles altos de PM10 en zonas de tipología muy diversa, en ciudades, en algunas zonas industriales e incluso zonas rurales, debido a que la distribución de fuentes de emisión de partículas es muy compleja, ya que pueden proceder del tráfico rodado (tanto de la emisión del motor, como del desgaste de frenos como de la erosión del firme de rodadura), de la minería, de la industria, de las emisiones domésticas y residenciales, del polvo mineral de origen africano, o del aerosol marino, entre otros (<https://www.miteco.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/atmosfera-y-calidad-del-aire/calidad-del-aire/salud/particulas.aspx>)

### **Las consecuencias del estudio TRACER**

Se estima que 6000 personas que nunca han fumado mueren de cáncer de pulmón cada año en el Reino Unido, algunas de las cuales pueden deberse a la exposición a la contaminación del aire. A nivel mundial, alrededor de 300 000 muertes por cáncer de pulmón en 2019 se atribuyeron a la exposición a PM2.5.

Las células con mutaciones que causan cáncer se acumulan naturalmente a medida que envejecemos, pero normalmente están inactivas. Este estudio ha demostrado que la contaminación del aire despierta estas células en los pulmones, animándolas a crecer y potencialmente formar tumores. El mecanismo que han identificado podría, en última instancia, ayudarnos a encontrar mejores formas de prevenir y tratar el cáncer de pulmón en los que nunca han fumado. Si podemos detener el crecimiento de las células en respuesta a la contaminación del aire, podemos reducir el riesgo de cáncer de pulmón.

Este modelo podría ser responsable de las primeras etapas de muchos tipos diferentes de cáncer, donde los desencadenantes ambientales despiertan células que portan mutaciones causantes de cáncer en diferentes partes del cuerpo. Claramente estos hallazgos se podrían expandir al mesotelioma y el cáncer de boca y garganta donde se da la misma conjunción de la inflamación provocada por un carcinógeno como la contaminación del aire y las mutaciones preexistentes en los tejidos.

A la vista de la cantidad de partículas cuantificadas en los distintos ambientes, incluso pequeños cambios en los niveles de contaminación del aire pueden afectar la salud humana. El 99% de la población mundial vive en áreas que superan los límites anuales de la OMS para PM2.5, lo que subraya los desafíos para la salud pública que plantea la contaminación del aire en todo el mundo. Este estudio resalta indirectamente la importancia de las medidas de control de la contaminación del aire y enfatiza la importancia de reducir la contaminación del aire para reducir el riesgo de enfermedades pulmonares, incluido el cáncer. Dado que el consumo de combustibles fósiles va de la mano con la contaminación y las emisiones de carbono, tenemos un fuerte mandato para abordar estos problemas, tanto por razones ambientales como de salud.

### **Abordaje del lung cancer screening**

Actualmente, la detección precoz de cáncer de pulmón mediante tomografía computerizada de baja radiación (LD-CT) generalmente se recomienda en personas de 55 a 80 años con antecedentes de más de 30 paquetes-año de tabaquismo que son fumadores actuales o dejaron de fumar en los últimos 15 años. Usando un protocolo LD-CT, la mortalidad por cáncer de pulmón en fumadores se redujo significativamente en un 20% (Aberle DR, N Engl J Med 2011). Para los no fumadores, el ensayo TALENT utilizó LD-CT para evaluar a personas de alto riesgo, incluidas aquellas con antecedentes familiares de cáncer de pulmón, exposición al tabaquismo pasivo o presencia de enfermedad pulmonar. lo que lleva a un diagnóstico de cáncer de pulmón en el 2,6 % de los participantes (Yang P, J Thorac Oncol 2021).

Existen barreras para la detección generalizada de cáncer de pulmón usando LD-CT como son el costo, la disponibilidad de TACs, la cantidad de médicos y radiólogos necesarios para interpretar los hallazgos y sobre todo las definiciones de poblaciones "en riesgo". Pero otro de los limitantes claros son





los sobre-diagnósticos, o lo que es lo mismo detectar nódulos pulmonares que cuando se analizan o extirpan muestran que realmente no eran tumores. En este contexto los resultados de esta investigación apuntan a que en el futuro, será posible utilizar exploraciones pulmonares para buscar lesiones pre-cancerosas en los pulmones analizando además el contexto inflamatorio, si es posible mediante técnicas no invasivas como la biopsia líquida. Así se juntarían de la mano el diagnóstico por la imagen con el diagnóstico molecular. Además, el otro potencial sería intentar tratar de revertirlas las lesiones inflamadas pre-cancerosas con medicamentos como los inhibidores de la interleucina-1 $\beta$ .

### Consideraciones finales

Las partículas, que normalmente se encuentran en los gases de escape de los vehículos y el humo de los combustibles fósiles, están asociadas con el riesgo de cáncer de pulmón, lo que representa más de 250 000 muertes en todo el mundo por año. "Las mismas partículas en el aire que se derivan de la combustión de combustibles fósiles, que exacerban el cambio climático, están impactando directamente en la salud humana a través de un importante y previamente pasado por alto mecanismo causante de cáncer en las células pulmonares. El riesgo de cáncer de pulmón por la contaminación del aire es menor que por fumar, pero no tenemos control sobre lo que todos respiramos. A nivel mundial, más personas están expuestas a niveles peligrosos de contaminación del aire que a sustancias químicas tóxicas en el humo del cigarrillo, y estos nuevos datos vinculan la importancia de abordar la salud climática para mejorar la salud humana. un gen llamado EGFR que se observa en aproximadamente la mitad de las personas con cáncer de pulmón que nunca han fumado. En un estudio de casi medio millón de personas que viven en Inglaterra, Corea del Sur y Taiwán, la exposición a concentraciones crecientes de partículas en el aire (PM) de 2,5 micrómetros ( $\mu\text{m}$ ) de diámetro se vinculó con un mayor riesgo de NSCLC con mutaciones EGFR.

En definitiva, la prevención del cáncer de pulmón es una de las muchas razones para controlar la contaminación del aire.

### REFERENCIAS

- 1 Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, Gareen IF, Gatsonis C, Marcus PM, Sicks JD. National Lung Screening Trial Research Team, Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011 Aug 4;365(5):395-409. doi: 10.1056/NEJMoa1102873. Epub 2011 Jun 29. PMID: 21714641; PMCID: PMC4356534.
- 2 Eckel SP, Cockburn M, Shu YH, Deng H, Lurmann FW, Liu L, Gilliland FD. Air pollution affects lung cancer survival. *Thorax.* 2016 Oct;71(10):891-8. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207927. Epub 2016 Aug 4. PMID: 27491839; PMCID: PMC5400105.
- 3 Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011 Mar 4;144(5):646-74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013. PMID: 21376230.
- 4 Liu X, Mubarik S, Wang F, Yu Y, Wang Y, Shi F, Wen H, Yu C. Lung Cancer Death Attributable to Long-Term Ambient Particulate Matter (PM2.5) Exposure in East Asian Countries During 1990-2019. *Front Med (Lausanne).* 2021 Oct 15;8:742076. doi: 10.3389/fmed.2021.742076. PMID: 34722581; PMCID: PMC8553966.
- 5 Lythgoe MP, Prasad V. Repositioning canakinumab for non-small cell lung cancer-important lessons for drug repurposing in oncology. *Br J Cancer.* 2022 Sep;127(5):785-787. doi: 10.1038/s41416-022-01893-5. Epub 2022 Jun 23. PMID: 35739301; PMCID: PMC9427732.
- 6 Paz-Ares L, et al. *Annals of Oncology* (2021) 32 (suppl\_5): S949-S1039. 10.1016/annonc/annonc729.
- 7 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020 Jan;70(1):7-30. doi: 10.3322/caac.21590. Epub 2020 Jan 8. PMID: 31912902.
- 8 Swanton C, et al. Mechanism of Action and an Actionable Inflammatory Axis for Air Pollution Induced Non-Small Cell Lung Cancer: Towards Molecular Cancer Prevention. *ESMO Congress 2022, LBA 1*
- 9 Yang P, *J Thorac Oncol.* 2021;16(Suppl):S58. 10.1016/j.jtho.2021.01.318

En el blog del autor se puede ver una versión con imágenes: <https://inmunoensayos.blogs.upv.es/?p=1076>

