

Los medios de comunicación se han hecho eco de un artículo publicado por Cristian Tomasetti y Bert Vogelstein en la revista Science¹.

El mensaje transmitido a la opinión pública es que el cáncer sería causado por **el azar o “la mala suerte”**. Al leerlo, creo que esa interpretación no es correcta. Hoy descargué el artículo y partir de él creo que deben transmitirse algunas consideraciones presentadas por los investigadores.

RESEARCH

REPORT

CANCER ETIOLOGY

Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention

Cristian Tomasetti,^{1,2*} Lu Li,² Bert Vogelstein^{3*}

Cancers are caused by mutations that may be inherited, induced by environmental factors, or result from DNA replication errors (R). We studied the relationship between the number of normal stem cell divisions and the risk of 17 cancer types in 69 countries throughout the world. The data revealed a strong correlation (median = 0.80) between cancer incidence and normal stem cell divisions in all countries, regardless of their environment. The major role of R mutations in cancer etiology was supported by an

for that patient's cancer, whereas in others, some of the mutations could be due to H, some to R, and the remainder to E. Here we perform a critical evaluation of the hypothesis that R mutations play a major role in cancer. Our evaluation is predicated on the expectation that the number of endogenous mutations (R) resulting from stem cell divisions in a tissue, unlike those caused by environmental exposures, would be similarly distributed at a given age across human populations. Though the number of stem cell divisions may vary with genetic constitution (e.g., taller individuals may have more stem cells), these divisions are programmed into our species' developmental patterns. In contrast, deleterious environmental and inherited factors, either of which can directly increase the mutation rate or the number of stem cell divisions, vary widely among individuals and across populations.

Our previous analyses were confined to the U.S. population, which could be considered to be exposed to relatively uniform environmental

Contenidos

[1 Mutaciones driver o conductoras](#)

[2 Qué es R](#)

[3 No se puede generalizar](#)

[4 Las causas de R](#)

[5 El mensaje principal del artículo](#)

[6 Referencias](#)

Mutaciones driver o conductoras

Aquellas mutaciones (alteraciones en la secuencia y organización del ADN) que confieren a las células alteradas una ventaja selectiva (versus otras células) para el desarrollo del cáncer se denominan “mutaciones driver o conductoras” (mutación somática conductora).

Este nombre se debe a que ellas se producen en los que en los genes que conducen el proceso neoplásico maligno.

Los cánceres son causados por mutaciones driver que pueden ser i) **hereditarias**, ii) **inducidas por factores ambientales**, o el resultado de los iii) **errores de replicación del ADN (R)**. **Es esta última causa a los que los medios llamaron la “mala suerte”**.

Qué es R

Errores producidos al azar en las células madres que se dividen. Un factor presentado netamente como intrínseco. Cada vez que una célula se divide (y su ADN se duplica), ocurren aproximadamente 3 mutaciones. Algunas de ellas podrían constituir una mutación driver. Para presentar escenarios reales e hipotéticos, los investigadores presentaron al cáncer como un resultado de 3 mutaciones driver.

No se puede generalizar

Dependiendo del origen o causa de las mutaciones un cáncer se convierte en prevenible o no. Por ejemplo los adenocarcinomas de pulmón son altamente prevenibles (89%), eliminando los factores ambientales, pese a que el 35% de esas tres mutaciones hipotéticas son causadas por “R”. Otro extremo lo presenta el adenocarcinoma prostático, donde los factores ambientales no tienen injerencia y la herencia representa un bajo porcentaje (5%), por lo tanto el factor R representa el 95% de la causa, lo que lo convierte en un cáncer no prevenible.

Las causas de R

Los autores presentan al menos cuatro fuentes de mutaciones de tipo R en las células normales: efectos cuánticos en el emparejamiento de bases del ADN, errores cometidos por polimerasas (enzimas que intervienen en el proceso de replicación del ADN), desaminación hidrolítica de las bases nitrogenadas del ADN y daño por especies reactivas de oxígeno. La

última causa podría teóricamente tratarse por la administración de fármacos antioxidantes.

El mensaje principal del artículo

El artículo no disminuye la importancia de la prevención primaria, pero enfatiza que no todos los cánceres pueden prevenirse evitando los factores ambientales. Afortunadamente, la prevención primaria no es el único tipo de prevención que existe o que puede mejorarse en el futuro. La prevención secundaria, es decir, detección temprana e intervención, también puede salvar vidas. Para los cánceres en que todas las mutaciones son el resultado de R, la prevención secundaria es la única opción.

Teniendo en cuenta el mensaje principal del artículo, otras prestigiosas revistas han publicado vertientes divergentes con estos datos, considerando que los factores ambientales son las principales fuerzas para determinar el riesgo de desarrollar un cáncer².

ARTICLE

doi:10.1038/nature16166

Substantial contribution of extrinsic risk factors to cancer development

Song Wu^{1,2}, Scott Powers^{1,2,3}, Wei Zhu^{1,2} & Yusuf A. Hannun^{2,3,4,5}

Recent research has highlighted a strong correlation between tissue-specific cancer risk and the lifetime number of tissue-specific stem-cell divisions. Whether such correlation implies a high unavoidable intrinsic cancer risk has become a key public health debate with the dissemination of the 'bad luck' hypothesis. Here we provide evidence that intrinsic risk factors contribute only modestly (less than ~10–30% of lifetime risk) to cancer development. First, we demonstrate that the correlation between stem-cell division and cancer risk does not distinguish between the effects of intrinsic and extrinsic factors. We then show that intrinsic risk is better estimated by the lower bound risk controlling for total stem-cell divisions. Finally, we show that the rates of endogenous mutation accumulation by intrinsic processes are not sufficient to account for the observed cancer risks. Collectively, we conclude that cancer risk is heavily influenced by extrinsic factors. These results are important for strategizing cancer prevention, research and public health.

Contrario a lo que algunos vociferan, **la ciencia promueve el considerar nuevas explicaciones y caminos que nos ayuden a comprender la naturaleza.** Y para ello cuenta con un lenguaje y métodos para el convencimiento, pero debe existir la evidencia. Pueden por ejemplo, pueden revisar los comentarios al último artículo citado en el siguiente

link:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26675728>

(sección PubMed Commons, bajo el resumen).

Un cordial saludo y si consideran de utilidad este post, no duden en compartirlo!

Referencias

1. Tomasetti C, Li L, Vogelstein B. Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention. *Science*. 2017;355(6331):1330-1334. [[PubMed](#)]
2. Wu S, Powers S, Zhu W, Hannun Y. Substantial contribution of extrinsic risk factors to cancer development. *Nature*. 2016;529(7584):43-47. [[PubMed](#)]



César Rivera

es Cirujano Dentista, Diplomado en Educación Basada en Competencias y Magíster en Ciencias Biomédicas con mención en Patología Oral de la Universidad de Talca, Chile. Doctor en Estomatopatología de la Universidad Estatal de Campinas (UNICAMP), Brasil. Autor de más de 40 trabajos científicos en revistas nacionales e internacionales, entre las que destacan BMJ, British Journal of Cancer, Oral Oncology y Journal of Dental Research.