



Editorial

Contaminación ambiental y cáncer de pulmón: el poder carcinogénico del aire que respiramos



Environmental Pollution and Lung Cancer: The Carcinogenic Power of the Air We Breathe

El cáncer de pulmón (CP) es el tipo de cáncer que asocia una mayor incidencia y mortalidad globales, con alrededor de 2,1 millones de nuevos casos y 1,8 millones de muertes a nivel mundial en el año 2018¹. La envergadura de estos datos, a pesar de los avances terapéuticos disponibles, obliga a situar la prevención y el diagnóstico precoz como 2 estrategias centrales en el control de esta enfermedad. En ambas, es fundamental el reconocimiento exhaustivo de los factores de riesgo implicados.

Es incuestionable que el tabaquismo es el principal factor de riesgo para el CP, estando presente en alrededor de un 80% de estos pacientes. Sin embargo, se estima que otros factores como la contaminación ambiental, la contaminación doméstica, las exposiciones ocupacionales e incluso la nutrición, son responsables de alrededor de 908.000 muertes anuales por CP, no muy lejos de las 1.190.000 muertes por CP atribuibles al consumo de tabaco². Además, el CP en no fumadores es un fenómeno cada vez más relevante y obliga a plantear el impacto real que tiene la calidad del aire en el desarrollo de estos tumores malignos. En este sentido, la contaminación ambiental podría estar relacionada con un 36% de las muertes por CP, con alrededor de 265.000 muertes anuales atribuibles a esta causa^{2,3}.

Debemos asumir que el aire que respiramos presenta una elevada concentración de contaminantes y muchos de ellos causan cáncer. De hecho, en 2013 la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC, según sus siglas en inglés), clasificaron la contaminación del aire como carcinógeno para los humanos (grupo 1). De todos los contaminantes atmosféricos, las partículas en suspensión (PM) son las que fueron clasificadas como las más dañinas⁴. Estas partículas están compuestas por una mezcla heterogénea de sustancias como nitratos, sulfatos, carbono, compuestos orgánicos y metales; y son producidas tanto por fuentes naturales (incendios, emisiones volcánicas. . .) como humanas (transporte, quema de biomasa, actividades industriales, agrícolas y ganaderas. . .)⁵. Según su diámetro aerodinámico las PM se clasificarán en PM₁₀ (si tienen un diámetro menor de 10 μm) o PM_{2,5} (si tienen un diámetro menor de 2,5 μm). El diámetro aerodinámico de estas partículas condicionará su capacidad de penetración en la vía aérea, aunque todavía se desconoce cuánto podría influir en el riesgo de desarrollo de las diferentes enfermedades asociadas.

Numerosos estudios epidemiológicos han demostrado asociaciones significativas entre contaminación ambiental y CP. El estudio ESCAPE agrupó 17 estudios de cohorte europeos, concluyendo que el incremento en la concentración de PM en el ambiente aumentaba el riesgo de CP. En concreto, por cada incremento de 5 μg/m³ de PM_{2,5} y 10 μg/m³ de PM₁₀ en el ambiente, el riesgo de CP aumentaba un 18 y un 22%, respectivamente⁶. Hamra et al. confirmaron riesgos relativos similares en un metaanálisis de 18 estudios de cohortes de Asia, Norteamérica y Europa⁷. El mismo grupo científico comprobó asimismo que el incremento en la concentración ambiental de NO₂ como marcador de exposición al tráfico rodado también aumentaba significativamente el riesgo de CP⁸. Todas estas cohortes han permitido afirmar con rotundidad una asociación epidemiológica significativa, a pesar de presentar ciertas limitaciones como la falta de un modelo de exposición individual.

La investigación de los mecanismos biológicos implicados en esta asociación es compleja, debido a la elevada diversidad de contaminantes y los diferentes efectos carcinogénicos de cada uno de ellos. La epigenética parece desempeñar un papel central en la carcinogénesis pulmonar, es decir, la contaminación ambiental es capaz de modular la expresión de diferentes genes implicados en el desarrollo de tumores. En concreto, la exposición a PM produce la activación de mediadores inflamatorios y de estrés oxidativo que inducen mecanismos como la metilación de ADN, modificación de histonas y el micro-ARN^{9,10}. Estos procesos epigenéticos podrían regular la expresión de genes, con sobreexpresión de pronocánceros e infraexpresión de genes supresores de tumores. Las consecuencias finales de estos cambios genéticos implicarán la activación de vías oncogénicas como son la proliferación celular sostenida, la resistencia a la muerte celular y la inducción de angiogénesis, invasión y metástasis.

En este sentido, estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que las células pulmonares expuestas a PM_{2,5} secretan moléculas como exosomas, capaces de activar la vía Wnt/β-catenina involucrada en la proliferación de células tumorales¹¹. Además, la exposición a PM induce un incremento en la actividad de las proteasas que se traduce en una mayor capacidad de invasión y metástasis¹². Recientemente se ha descrito en un modelo murino que los sujetos expuestos a PM desarrollaban un mayor número de tumores pulmonares, y además presentaban un incremento en

los niveles de más de 12 factores angiogénicos como MMP1, IL1 β y VEGF¹³. Estos cambios epigenéticos son detectables en fluidos biológicos y podrían ser utilizados como biomarcadores de enfermedad. La investigación de estas biomoléculas podría tener valiosas implicaciones clínicas en estrategias de diagnóstico precoz y monitorización de la enfermedad¹⁴.

Un planteamiento paralelo es el posible impacto de la contaminación ambiental en el pronóstico de los pacientes con un cáncer ya diagnosticado. Trabajos recientes sugieren que la exposición a contaminantes podría influir en la progresión de tumores ya establecidos, acortando la supervivencia de estos pacientes. Si bien son necesarios más estudios para confirmar esta sospecha, ya existen publicaciones tanto en CP como en otras neoplasias como la de mama o la hepática¹⁵⁻¹⁷.

En definitiva, la masiva morbimortalidad del CP hace imprescindible la aplicación de estrategias de prevención y diagnóstico precoz, siendo fundamental el reconocimiento de los factores de riesgo implicados. En este sentido, debemos considerar la contaminación ambiental como causante de CP ante la sólida evidencia disponible tanto a nivel epidemiológico como biológico. La comunidad científica, y en concreto los especialistas en medicina respiratoria, debemos adquirir protagonismo en la difusión de esta evidencia de cara a favorecer estrategias gubernamentales en la lucha contra la contaminación del aire.

Bibliografía

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel, Torre L, Jemal APHD. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394-424.
2. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392: 1923-1994.
3. Landrigan PJ, Fuller R, Acosta NJR, Adeyi O, Arnold R, Basu N, et al. The Lancet Commission on pollution and health. *The Lancet.* 2017;391:10119.
4. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 109. Outdoor air pollution. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2013.
5. World Health Organization (WHO). Health effects of particulate matter. Policy implications for countries in eastern Europe, Caucasus and central Asia. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2013.
6. Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R, Samoli E, Stafoggia M, Weinmayr G, et al. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: Prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Lancet Oncol.* 2013;14:813-22.
7. Hamra GB, Guha N, Cohen A, Laden F, Raaschou-Nielsen O, Samet JM, et al. Outdoor particulate matter exposure and lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect.* 2014;122:906-11.
8. Hamra GB, Laden F, Cohen AJ, Raaschou-Nielsen O, Brauer M, Loomis D. Lung cancer and exposure to nitrogen dioxide and traffic: A systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect.* 2015;123:1107-12, <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1408882>.
9. Bind MA, Lepeule J, Zanobetti A, Gasparrini A, Baccarelli A, Coull BA, et al. Air pollution and gene-specific methylation in the Normative Aging Study: Association, effect modification, and mediation analysis. *Epigenetics.* 2014;9:448-58.
10. Pan HL, Wen ZS, Huang YC, Cheng X, Wang GZ, Zhou YC, et al. Down-regulation of microRNA-144 in air pollution-related lung cancer. *Sci Rep.* 2015;5:14331.
11. Xu H, Jiao X, Wu Y, Li S, Cao L, Dong L. Exosomes derived from PM2.5-treated lung cancer cells promote the growth of lung cancer via the Wnt3a/ β -catenin pathway. *Oncol Rep.* 2019;41:1180-8.
12. Morales-Barcenas R, Chirino YI, Sanchez-Perez Y, Osornio-Vargas AR, Melendez-Zajgla J, Rosas I, et al. Particulate matter (PM10) induces metalloprotease activity and invasion in airway epithelial cells. *Toxicol Lett.* 2015;237:167-73.
13. Yang B, Xiao C. PM2.5 exposure significantly improves the exacerbation of A549 tumor-bearing CB17-SCID mice. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2018;60:169-75.
14. Bhargava A, Bunkar N, Aglawe A, Pandey KC, Tiwari R, Chaudhury K, et al. Epigenetic Biomarkers for Risk Assessment of Particulate Matter Associated Lung Cancer. *Current Drug Targets.* 2018;19:1127-47.
15. Eckel SP, Cockburn M, Shu Y, Deng H, Lurmann FW, Liu L, et al. Air pollution affects lung cancer survival. *Thorax.* 2016;71:891-8.
16. Deng H, Eckel S, Liu L, Lurmann F, Cockburn M, Gilliland F. Particulate Matter Air Pollution and Liver Cancer Survival. *Int J Cancer.* 2017;141:744-9, <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.30779>.
17. Hu H, Dailey A, Kan H, Xu X. The Effect of Atmospheric Particulate Matter on Survival of Breast Cancer Among US Females. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;139:217-26, <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-013-2527-9>.

David Clófent^{a,*}, Mario Culebras^a,
Karina Lóor^a y M. Jesús Cruz^{a,b,c}

^a Servicio de Neumología, Hospital Universitario Vall d'Hebron,
Barcelona, España

^b CIBER Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Madrid, España

^c Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona,
Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dclofent@vhebron.net (D. Clófent).