

UN POCO DE EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER EN EL ICIC

Antonio Cabrera de León^{1,2}

¹Universidad de La Laguna, Unidad de Investigación del Hospital Universitario Ntra. Sra. de La Candelaria. ²Instituto Canario de Investigación del Cáncer

ÍNDICE:

1. RESUMEN
 2. AGRADECIMIENTOS
 3. REFERENCIAS
-

1. RESUMEN

“**CDC de Canarias**” es el nombre del primer estudio de una cohorte de población general del archipiélago, compuesta por casi 7.000 personas. CDC son las siglas de “Cáncer, Diabetes y Cardiovascular”, las tres enfermedades de mayor importancia en estas Islas.

Este estudio fue puesto en marcha por un grupo de investigadores que fundamentalmente éramos médicos de familia. Hoy, contando todos los colaboradores, somos casi una quincena de médicos, farmacéuticos, biólogos y epidemiólogos, la mayoría con actividad clínica y alguno con dedicación exclusiva a la investigación. Somos un ejemplo más del esfuerzo que el colectivo de profesionales de la Atención Primaria ha hecho desde los años 80 para aumentar el conocimiento sobre la salud y la enfermedad de la población canaria.

Tras conseguir financiación del FIS (Fondo de Investigaciones Sanitarias) y de la FUNCIS (Fundación Canaria de Investigación y Salud) para poner en marcha el proyecto, pasamos unos años dedicados al reclutamiento de los participantes en las 7 islas (2000-2005). Ahora contamos por fin con esa gran base de datos sobre la población canaria y mantenemos el contacto con los participantes cada 5 años. Esto se está traduciendo en un crecimiento progresivo de producción científica y tratamos de que la investigación que realizamos pueda tener utilidad en la práctica clínica para beneficio de los pacientes.

Por nuestra formación previa, teníamos más conocimiento acerca de los problemas de la población en relación con la diabetes y la cardiopatía isquémica que con el cáncer. Por otra parte, las enfermedades neoplásicas necesitan largo tiempo de seguimiento de nuestra cohorte, así que no esperábamos poder abordar el estudio de este problema hasta finales de la década que ahora está comenzando. Sin embargo, nos encontramos inesperadamente con el ICIC (Instituto Canario de Investigación del Cáncer) y esto nos cambió la opinión respecto a la posibilidad de contribuir, por muy modestamente que fuera, a la investigación del cáncer en Canarias sin esperar a tener acumulado un tiempo de seguimiento suficiente.

La inestimable ayuda recibida, en forma de pequeñas partidas económicas obtenidas en las sucesivas convocatorias anuales del Instituto, además de la colaboración con los investigadores del cáncer que el propio ICIC ha puesto a nuestro alcance, han sido las causas de que nos vayamos adentrando en el estudio de esta enfermedad. Veamos nuestros pequeños avances:

1) Dado que veníamos del campo de estudio de la obesidad, tan cercana a la diabetes y a lo cardiovascular, no fue difícil analizar la relación de aquella con el cáncer. Así surgió un primer estudio de revisión de la relación entre leptina, estrógenos y cáncer (Maeso et al., 2006). Lo realizamos en colaboración con Mari Carmen Maeso, patóloga del Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, e investigadora afiliada al ICIC. En él veníamos a proponer que la obesidad es un estado de resistencia a la leptina, en el que el receptor de

membrana de la leptina y la vía intracelular JAK-STAT están bloqueados. Esto conduce al aumento de las concentraciones intracelulares de metabolitos de los lípidos, al aumento del metabolismo no-oxidativo de los adipocitos, y a la estimulación del ciclo estrogénico de la célula; estos factores son potencialmente oncogénicos a través de las vías celulares conocidas como: proteína-quinasa activada por mitógenos (MAPK), señal extracelular mitógena regulada por quinasa (MEK) y quinasa regulada por señales extracelulares (ERK).

2) Participamos seguidamente en la preparación de una segunda revisión, esta vez en colaboración el grupo del Dr. Nicolás Díaz Chico, alma mater del ICIC. El artículo analizó el papel de los andrógenos y sus receptores celulares en el cáncer de mama (Díaz-Chico et al., 2007). Concluíamos en él que, aunque los andrógenos actúan como agentes anti-proliferativos en presencia de estrógenos en algunas líneas celulares de cáncer de mama, la evidencia sugiere que la actividad androgénica directa también puede estar activamente involucrada en la carcinogénesis de mama mediante la estimulación del crecimiento celular en un subgrupo de tumores de mama resistentes a los estrógenos.

3) Nuestro primer artículo original sobre cáncer, en colaboración de nuevo con el grupo del Dr. Díaz Chico, lo publicamos merced al gran trabajo de Ana González, genetista becada por el ICIC y hoy incorporada a nuestro grupo CDC (González et al., 2007). Para el mismo, realizamos un estudio de 257 casos de cáncer de mama y 393 controles obtenidos de nuestra cohorte, encontrando que las mujeres portadoras de variantes largas de ciertos polimorfismos de repetición (CAG y GGN) en el gen del receptor de andrógenos presentan un riesgo incrementado de cáncer de mama. Esto plantea la posible utilidad de ambos polimorfismos para el cribado de este cáncer.

4) Hemos colaborado también con el grupo del profesor Ángel Carracedo, en la Universidad de Santiago de Compostela, al que conocimos en una de las conferencias organizadas por el ICIC en la isla de Fuerteventura. Con él publicamos un primer artículo breve criticando que se le asigne un papel de marcador de riesgo de cáncer de mama a ciertos haplogrupos de ADN mitocondrial, sin tener en cuenta la estratificación poblacional y sin replicar las asociaciones positivas en muestras independientes (Mosquera-Miguel et al., 2008). Con este grupo colaboramos luego en un segundo artículo, en el que realizamos un doble análisis de casos y controles obtenidos en poblaciones diferentes, demostrando que ciertos polimorfismos simples del gen HUS1 tienen gran potencial como marcadores de riesgo de cáncer de mama (Vega et al., 2009).

5) En otro artículo publicado por nuestro grupo, merced a la ayuda del ICIC, demostramos la existencia de una interesante relación entre la concentración sérica de resistina y los polimorfismos CAG y GGN del gen del receptor de andrógenos, así como con el polimorfismo TTTA del gen de la aromatasa (González-Hernández et al., 2008). Dado que,

además, comprobamos que también existe una fuerte relación entre estos polimorfismos androgénicos y la resistencia a la insulina, los resultados nos permitieron proponer la hipótesis de que la resistina puede jugar un papel de nexo entre andrógenos y resistencia a la insulina.

6) Otra colaboración que hemos desarrollado en el seno del ICIC ha sido la que hemos mantenido con el Dr. Luis Henríquez, junto al grupo de Nicolás Díaz Chico, fruto de la cual hemos publicado tres artículos epidemiológicos a los cuales esperamos unir pronto uno más. Los ya publicados son:

- El primero de ellos, estudió el rol que tienen en el cáncer de mama los polimorfismos de los genes TSER, MTHFR C677T, p53, Arg72Pro y MDR1 C3435T. Con un diseño basado en 135 casos, más 304 controles obtenidos de la cohorte CDC de Canarias, concluyó identificando la relación entre el codón 72 del gen p53 y el cáncer (Henríquez-Hernández et al., 2009).

- El segundo de estos artículos, investigó la distribución de polimorfismos de los genes TSER, MTHFR C677T, p53, Arg72Pro y MDR1 C3435T, en pacientes de cáncer de mama tratados con quimioterapia adyuvante. Demostramos en él que los pacientes que presentan la variante C/C del polimorfismo MTHFR C677T sufren un riesgo de lesiones tumorales multifocales cuatro veces mayor que quienes no la presentan (Henríquez-Hernández et al., 2010).

- En el tercer artículo, basado en el rol que juegan los polimorfismos de los genes TSER, MTHFR C677T, codón 72 de p53 y MDR1 C3435T, proporcionamos información sobre cómo pueden seleccionarse las pacientes con cáncer de mama que son candidatas adecuadas para la quimioterapia adyuvante con 5-fluor-uracilo y ciclofosfamida (Henríquez-Hernández et al., 2010).

- El cuarto artículo de esta colaboración con el Dr. Luis Henríquez aún no ha sido remitido para publicación, cosa que haremos en breve, pero podemos adelantar que analizará la longitud de microsatélites (CA)_n de los genes *EGFR*, (CTG)_n de *NOTCH4* y (AGC)_n de *E2F4* en pacientes con cáncer de mama.

- Por último, fruto de esta colaboración en el seno del ICIC, publicamos un capítulo en el libro *Avances en Patología Molecular. La Patología del Cáncer*.

7) Los investigadores del grupo "CDC de Canarias" realizamos principalmente investigación epidemiológica general sobre la población del archipiélago. No podemos definirnos como investigadores del cáncer aunque, como ha quedado expuesto arriba, sí podemos hacer ese tipo de investigación asociándonos con otros colegas dedicados a ello. Pero hay además otros artículos de nuestro grupo en los cuales aportamos información epidemiológica que puede ser útil para otros investigadores y en los cuales, de una u otra forma, nos hemos visto apoyados por ICIC.

Así:

- En el artículo de presentación de nuestra cohorte, damos información sobre la prevalencia declarada de cáncer en Canarias y sobre la exposición a factores como la radiación solar, el uso de cremas protectoras y el consumo de tabaco y alcohol (Cabrera de León et al., 2008).

- La clase social, factor igualmente ligado a la incidencia de cáncer y a la supervivencia ante el mismo, puede ser medida con un instrumento que hemos validado en nuestra cohorte (Cabrera de León et al., 2009).

- La obesidad, factor de riesgo para muchos cánceres, ha sido bien documentada en Canarias a través del citado artículo de presentación de la cohorte, pero además hemos validado un nuevo indicador antropométrico en nuestra población: el índice abdomen/estatura (Rodríguez Pérez et al., 2009).

- Hemos analizado la relación entre hormonas sexuales, tan estrechamente unidas al cáncer de mama, y la autoinmunidad (Almeida González et al., 2011).

- Estamos explorando, en colaboración con el grupo de Ana Wagner, la relación entre diabetes y cáncer. De momento, hemos realizado una comunicación internacional (46º congreso de la EASD, Estocolmo 20-24 Sept 2010) y estamos escribiendo el primer artículo sobre ello. Nuestro trabajo en el campo de la diabetes y la resistencia a insulina nos ha llevado a publicar últimamente algunos artículos:

- *Un análisis de la relación que tiene la resistencia a la insulina con la ingesta de fructosa, así como con la carga e índice glucémicos de la dieta (Domínguez Coello et al., 2010).

- *Una pequeña colaboración con los grupos de Javier Nóvoa y Pedro de Pablos para realizar un meta-análisis de los estudios poblacionales en Canarias y asentar la prevalencia actual en las islas (Cabrera de León et al., 2011).

- *Muy recientemente, la publicación del análisis longitudinal y prospectivo de nuestra cohorte para obtener así la primera tasa de incidencia declarada de diabetes y descubrir la importancia de la ancestría canaria en su predicción (Cabrera et al., 2011 en prensa).

Naturalmente, no reflejamos en esta breve nota para el ICIC toda nuestra producción científica; sólo aquella en la que creemos sinceramente que la ayuda recibida desde el Instituto ha sido relevante para alcanzar nuestros resultados. Precisamente por ello, hemos dejado para el final nuestro trabajo en Venezuela, al que le damos una consideración especial porque, a lo esforzado que resulta todo proyecto internacional, une las difíciles circunstancias en que hoy se desarrolla la investigación en ese país hermano. Con la ayuda económica de la AECI (Agencia Española de Cooperación Internacional), pero muy especialmente con la colaboración del ICIC,

hemos apoyado a los investigadores venezolanos que se mostraron dispuestos a reproducir nuestra cohorte en el estado de Carabobo, reclutando participantes de origen canario que nos permitan entender mejor la salud de la población canaria, al compararla con esa otra población genéticamente canaria pero que vive con una dieta y costumbres diferentes. Entrenamos a los investigadores de la Universidad de Carabobo, tanto haciéndoles conocer nuestro trabajo en Tenerife como visitando sus instalaciones en la ciudad de Valencia y repasando su trabajo. Queremos reconocer aquí el liderazgo de Aldo Reigosa y la valiosa colaboración de los doctores Miguel Viso y Zulma Rodríguez. De momento, están finalizando el reclutamiento de casi 800 canarios-venezolanos, pero ya hemos iniciado la producción científica con un trabajo aceptado en la revista *Investigación Clínica* en el que se compara esa población canaria con el conjunto de la población venezolana; lo encontraremos pronto en el Pubmed.

2. AGRADECIMIENTOS.

Queremos expresar aquí nuestro agradecimiento a quienes desinteresadamente han dejado su esfuerzo en el nacimiento y crecimiento del ICIC, particularmente a Javier Dorta y a Nicolás Díaz Chico. Nunca antes hubo una iniciativa de esta índole en Canarias y sus beneficios saltan a la vista para cualquiera que conozca la investigación del cáncer. Y agradecemos también a Pedro Lara su disposición a tomar hoy el relevo, cuando tan difícil es mantener el nivel alcanzado en los tiempos difíciles que corren.

3. REFERENCIAS

A. Cabrera de León, J. Nóvoa Mogollón, J. C. Castillo Rodríguez, M^a C. Rodríguez Pérez, M. Boronat, F. Rodríguez Pérez, P. Pablos Velasco. Pooled analysis of population studies of diabetes in the Canary Islands. **2011**. *Obesity and Metabolism*. 6, 117-120.

A. Cabrera de León, M. C. Rodríguez Pérez, S. Domínguez Coello, C. Rodríguez Díaz, C. Rodríguez Álvarez, A. Aguirre Jaime, grupo CDC. Validación del modelo REI para medir la clase social en población adulta. **2009**. *Rev Esp Salud Pública*. 83, 231-242.

A. Cabrera de León, M^a del Cristo Rodríguez Pérez, D. Almeida González, S. Domínguez Coello, A. Aguirre Jaime, B. Brito Díaz, A. González Hernández, L. I. Pérez Méndez y el grupo CDC. Presentación de la cohorte CDC de Canarias: objetivos, diseño y resultados preliminares. **2008**. *Rev Esp Salud Pública*. 82, 519-534.

A. Cabrera de León, S. Domínguez Coello, D. Almeida González, B. Brito Díaz, J. C. del Castillo Rodríguez, A. González Hernández, A. Aguirre-Jaime and M^a C. Rodríguez Pérez. Impaired fasting glucose, ancestry and waist-to-height ratio: main predictors of incident diagnosed diabetes in the Canary Islands. **2011**. *Diabetic Medicine*. Accepted manuscript online. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2011.03420.x

A. González Hernández, A. Cabrera de León, S. Dominguez Coello, D. Almeida González, M. C. Rodríguez Pérez, B. Brito Díaz, A. Aguirre-Jaime and B. N. Díaz-Chico. Serum Resistin and Polymorphisms of Androgen Receptor CAG(n) and GGN(n) and Aromatase TTTA(n). **2008**. *Obesity (Silver Spring)*. 16, 2107-2112.

A. González, J. Dorta, G. Rodriguez, B. Brito, M^a C. Rodríguez, A. Cabrera, J. C. Díaz-Chico, R. Reyes, A. Aguirre-Jaime, B. Nicolás Díaz-Chico. Increased risk of breast cancer in women bearing a combination of large CAG and GGN repeats in the exon 1 of the androgen receptor gene. **2007**. *European Journal of Cancer*. 43(16), 2373-2380.

A. Vega, A. Salas, R. Milne, B. Carracedo, G. Ribas, A. Ruibal, A. Cabrera de León, A. González-Hernández, J. Benítez, A. Carracedo. Evaluating new candidate SNPs as low penetrance risk factors in sporadic breast cancer: A two-stage Spanish case-control study. **2009**. *Gynecol Oncol*. 112, 210-214.

A. Mosquera-Miguel, V. Álvarez-Iglesias, Á. Carracedo, A. Salas, A. Vega, R. Milne, A. Cabrera de León, J. Benitez. Is Mitochondrial DNA Variation Associated with Sporadic Breast Cancer Risk?. **2008**. *Cancer Res*. 68, 623-625. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-2385.

Cancer Epidemiology. 34(4), 490-493.

D. Almeida González, B. Brito Díaz, M^a C. Rodríguez Pérez, A. González Hernández, N. Díaz Chico, A. Cabrera de León. Sex hormones and autoimmunity. **2011**. *Immunology Letters*. 133(1), 6-13.

Genética del cáncer: papel de los polimorfismos genéticos en la etiología del cáncer de mama. En: *Avances en Patología Molecular. La Patología del Cáncer*. Eds. Jorge García Tamayo y Eduardo Blasco-Olaetxea. **2010**. ISBN: 978-84-96017-65-8.

L. A. Henríquez-Hernández, A. Murias-Rosales, A. González-Hernández, A. Cabrera de León, N. Díaz-Chico, L. Fernández-Pérez. Distribution of TYMS, MTHFR, p53 and MDR1 gene polymorphisms in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. **2010**. *Cancer Epidemiology*. 34(5), 634-638.

L. A. Henríquez-Hernández, A. Murias-Rosales, A. Hernández González, A. Cabrera De León, B. N. Díaz-Chico, M. Mori De Santiago, L. Fernández Pérez Gene polymorphisms in TYMS, MTHFR, p53 and MDR1 as risk factors for breast cancer: A case-control study. **2009**. *Oncology Reports*. 22, 1425-1433.

L. A. Henríquez-Hernández, L. Fernández Pérez, A. González Hernández, A. Cabrera de León, B. Díaz-Chico, A. Murias Rosales. TYMS, MTHFR, p53 and MDR1 gene polymorphisms in breast cancer patients treated with adjuvant therapy. **2010**. M. C. Rodríguez Pérez, A. Cabrera De León, A. Aguirre-Jaime, S. Domínguez Coello, B. Brito Díaz, D. Almeida González, C. Borges Álamo, Jose C. Castillo Rodríguez, L. Carrillo Fernández, A. González Hernández, J. J. Alemán Sánchez. El cociente perímetro abdominal/estatura como índice antropométrico de riesgo cardiovascular y de diabetes. **2010**. *Med Clin (Barc)*. 134(9), 386-391.

M^a. C. Maeso Fortuny, B. Brito Diaz, A. Cabrera de Leon. Leptin, Estrogens and Cancer. **2006**. *Medicinal Chemistry*, 6(8), 897-907.

N. Díaz-Chico, G. Rodríguez, A. González, R. Ramírez, C. Bilbao, A. Cabrera de León, A. Aguirre-Jaime, R. Chirino, D. Navarro, J. C. Díaz-Chico. Androgens and androgen receptors in breast cancer. **2007**. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*.. 105(1-5), 1-15.

S. Domínguez Coello, A. Cabrera de León, M^a C. Rodríguez Pérez, C. Borges Álamo, L. Carrillo Fernández, D. Almeida González, J. García Yanes, A. González Hernández, B. Brito Díaz and A. Aguirre-Jaime. Association between glycemic index, glycemic load, and fructose with insulin resistance: the CDC of the Canary Islands study. **2010**. *European Journal of Nutrition*. 49(8), 505–512.