

Inflamación crónica y cáncer de piel

María L. **Ramírez de los Santos**
Juan Manuel **Guzmán Flores**
Edgar Iván **López Pulido**

El cáncer de piel es una enfermedad en la que existen células anormales en los tejidos de la piel, crecen desorganizadamente y se multiplican sin control a una gran velocidad. La piel se encuentra compuesta por la epidermis, dermis e hipodermis, tres capas que cumplen con diferentes funciones y en cada una existen distintas células que pueden dar lugar a diferentes tipos de cáncer (American Cancer Society, 2019), los cuales se describen brevemente a continuación:

- Carcinoma de células basales o basocelular (CBC). Es un crecimiento celular anormal de bajo grado de malignidad, invasivo y raramente metastásico. Se origina en células de anexos cutáneos y en las células epiteliales basales pluripotenciales que pierden su capacidad de diferenciación y queratinización. Esta neoplasia se presenta con mayor frecuencia a los 40 años y en zonas como cara, cuello, orejas, cuero cabelludo, pecho y espalda, también se presenta en pies u otros miembros inferiores del cuerpo, pero con menor frecuencia (Ryu *et al.*, 2018).
- Carcinoma de células escamosas (CCE) o espinocelular. Es una neoplasia que se desarrolla en las células epidérmicas que retienen algunas de las características de la epidermis suprabasal normal. Es el segundo cáncer de piel más frecuente en población caucásica; además, tiene mayor probabilidad de generar metástasis que el CBC (Ryu *et al.*, 2018).

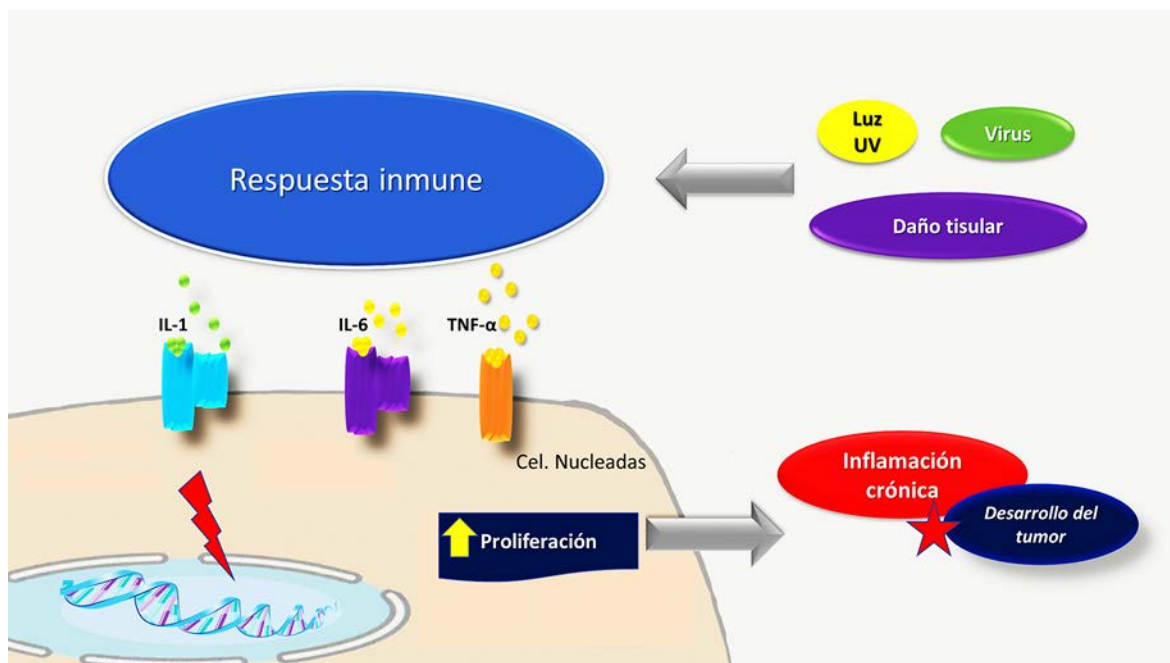


Figura 1. Mediadores de inflamación ante el daño tisular y su papel en el desarrollo de cáncer. La inflamación puede ser generada por lesión o infección, e induce la secreción de citocinas proinflamatorias. Estas pueden activar vías de señalización que promueven el estado inflamatorio crónico y el desarrollo de tumores.

- Melanoma cutáneo (MC). Se forma en los melanocitos, células de la piel que producen pigmento. Es un tumor relativamente poco frecuente, pero posee una alta capacidad de metástasis. La causa del tumor es desconocida, se sabe que la radiación solar ultravioleta juega algún papel en la génesis de la neoplasia (Ryu *et al.*, 2018).
- Otros. Son entidades relativamente raras; estos otros tipos de cáncer de piel son mucho menos comunes (menos del 1 %) y se tratan de maneras diferentes. Dentro de esta clasificación se engloban los carcinomas de células de Merkel, los sarcomas de Kaposi, los linfomas cutáneos y los tumores de los anexos de la piel (Ryu *et al.*, 2018).

PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

La incidencia del cáncer de piel se ha incrementado en las últimas décadas a nivel mundial con registros anuales de 1,522,708 casos. A escala nacional se han registrado anualmente hasta 195,499 nuevos casos, mientras que la prevalencia del 2015 al 2020

es de 530,602 casos (Global Cancer Observatory, 2020). La piel está en constante e intensa interacción con el medio ambiente externo, aunque existen zonas más expuestas que otras como el cuello, la cara y los brazos. En estas zonas existe un riesgo mayor de que se presente cáncer de piel u otras enfermedades. Existen diversos factores que contribuyen al desarrollo y la evolución del cáncer de piel; estos pueden ser factores genéticos (raza blanca, historial de cáncer de piel), factores psicoambientales (radiación ultravioleta, depresión, factores de personalidad y exposición a ciertos químicos), factores microbiológicos (virus del papiloma humano) y factores inmunológicos (la inflamación y el sistema inmunológico debilitado) que sumados podrían producir el panorama ideal para que el cáncer de piel pueda llegar a presentarse (Ramírez-de los Santos *et al.*, 2021; American Cancer Society, 2019).

PAPEL DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA EN CÁNCER DE PIEL

La inflamación es la respuesta del sistema inmunológico por medio del reclutamiento de células

del sistema inmunológico denominadas leucocitos y la acción de proteínas plasmáticas a través del torrente sanguíneo (su acumulación en los tejidos y su activación para destruir agentes extraños como virus y bacterias). Este sistema de defensa es importante ante el cáncer; sin embargo, un exceso en este mecanismo (inflamación crónica) puede conllevar al desarrollo maligno de células y a la carcinogénesis (Fujimura *et al.*, 2018). La correlación entre el cáncer y la inflamación ha sido reconocida durante décadas, pero solo en los últimos años la evidencia comenzó a sugerir que la inflamación es un requisito previo y no una consecuencia.

Se ha demostrado que el sistema inmunológico juega un papel importante en el desarrollo del cáncer de piel, teniendo en cuenta que existe una alta prevalencia en pacientes inmunodeprimidos con una exposición prolongada a radiación UV. La radiación UV induce la inmunosupresión de la piel a través de diversos mecanismos, al estimular la producción de varias citocinas y afectar genes que regulan proteínas, como p53, que influyen en el ciclo celular. Lo anterior genera un círculo de retroalimentación que permite aumentar el daño tisular y conduce al desarrollo de la inflamación crónica (Martens *et al.*, 2018).

Aunque los rayos UV pueden inducir mutaciones cancerígenas en el ADN, se cree que el daño está mediado principalmente por la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS). Además, las células inflamatorias también son una fuente importante de factores de crecimiento y citocinas como la interleucina-1 (IL-1), la interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) que son necesarios para el reclutamiento, activación y proliferación celular (Bauer *et al.*, 2018).

Los niveles elevados de estas sustancias, que persisten en los sitios de inflamación, dan como resultado el desarrollo del cáncer (Mantovani *et al.*, 2018; Montfort *et al.*, 2019). Los mecanismos incluyen alteraciones en la expresión génica, mayor proliferación y vida media de las células, formación de nuevos vasos sanguíneos, invasión tisular y metástasis (Pilkington *et al.*, 2018; Ghahartars *et al.*, 2021).

INHIBIDORES DE LA INFLAMACIÓN PARA LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PIEL

La evidencia derivada de modelos animales sugiere que la inhibición de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), una enzima que juega un papel esencial en el proceso de inflamación, ayuda a prevenir el cáncer de piel. Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son, por ejemplo, el celecoxib, el diclofenaco, la indometacina, el sulindac, la aspirina y el ibuprofeno. Además, productos vegetales naturales que incluyen a los polifenoles dietéticos presentes en frutas, verduras, legumbres secas y ciertas bebidas (como té, café, jugo, vino, cerveza) han ganado considerable atención para la prevención del daño cutáneo inducido por los rayos UV, incluido el riesgo de cáncer de piel (Maru *et al.*, 2014).

CONCLUSIÓN

Los mecanismos moleculares activados en el proceso de inflamación tienen la capacidad de generar una respuesta antitumoral, aunque ello dependerá del microambiente, debido a que el estado inflamatorio crónico puede desencadenar efectos que favorecen el desarrollo del tumor (Figura 1).

El análisis de la respuesta inflamatoria en pacientes con cáncer representa un aspecto importante a considerar en la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas y en la ampliación del conocimiento de la función que desempeñan las citocinas en la fisiopatología del cáncer de piel.

R E F E R E N C I A S

- American Cancer Society (2019). About Basal and Squamous Cell Skin Cancer (pp. 1-6). Recuperado de: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8818.00.pdf>.
- Bauer C, Abdul Pari AA, Umansky V, Utikal J, Boukamp P, Augustin HG and Felcht M (2018). T-lymphocyte profiles differ between keratoacanthomas and invasive squamous cell carcinomas of the human skin. *Cancer Immunology, Immunotherapy* 67(7):1147-1157.
- Fujimura T, Kambayashi Y, Fujisawa Y, Hidaka T and Aiba S (2018). Tumor-associated macrophages: therapeutic targets for skin cancer. *Frontiers in Oncology* 8, 3.



© Héctor Salazar. SK2-4. A4, markers, 2021.

Ghahartars M, Abtahi S, Zeinali Z, Fattahi MJ and Ghaderi A (2021). Investigation of $\text{tnf-}\alpha$ and il-6 levels in the sera of non-melanoma skin cancer patients. *Iran Biomed J* 25(2):88-92.

Mantovani A, Barajon I and Garlanda C (2018). IL-1 and IL-1 Regulatory Pathways in Cancer Progression and Therapy. *Immunol Rev* 281(1):57-61.

Martens MC, Seebode C, Ehmann J and Emmert S (2018). Photocarcinogenesis and skin cancer prevention strategies: an update. *Anticancer Research* 38(2):1153-1158.

Maru GB, Gandhi K, Ramchandani A and Kumar G (2014). The role of inflammation in skin cancer. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 816:437-469.

Montfort A, Colacios C, Levade T, Andrieu-Abadie N, Meyer N and Ségui B (2019). The TNF paradox in cancer progression and immunotherapy. *Frontiers in Immunology* 10:1818.

Pilkington SM, Ogden S, Eaton LH, Dearman RJ, Kimber I and Griffiths CE (2018). Lower levels of interleukin- 1β gene expression are associated with impaired Langerhans' cell migration in aged human skin. *Immunology* 153:60-70.

Ramírez-de los Santos ML, López-Navarro A, Ramírez-de los Santos S, Guzmán-Flores JM, Pereira-Suárez AL and López-Pulido EI

(2021). Relation between personality dimensions and symptomatology of depression in skin cancer patients. *Biopsychosoc* 15(1):18.

Ryu TH, Kye H, Choi JE, Ahn HH, Kye YC and Seo SH (2018). Features causing confusion between basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma in clinical diagnosis. *Ann Dermatol* 30(1):64-70.

The Global Cancer Observatory (2020). Non-melanoma skin cancer. Int Agency Res Cancer- WHO. Recuperado de: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/17-Non-melanoma-skin-cancer-fact-sheet.pdf>.

The Global Cancer Observatory (2020). Melanoma of skin. Int Agency Res Cancer- WHO. Recuperado de: http://globocan.iarc.fr/old/bar_sex_site.asp?selection=16120&title=Melanoma+of+skin&statistic=2&populations=6&window=1&grid=1&color1=5&color1e=&color2=4&color2e=&submit=Execute.

The Global Cancer Observatory (2020). Mexico. Int Agency Res Cancer WHO. Recuperado de: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-fact-sheets.pdf>.

María L. Ramírez de los Santos
Juan Manuel Guzmán Flores
Edgar Iván López Pulido
Centro Universitario de Los Altos
Universidad de Guadalajara
edgar.lopez@cualtos.udg.mx