

# Fotocarcinogénesis: un enfoque práctico

Adriana R. Cruz A.  
Carolina Isaza de L.

## RESUMEN

**E**l cáncer es el resultado de una alteración en el ciclo celular dada por un desequilibrio entre oncogenes y genes supresores. Por esto ahora la biología molecular es el diagnóstico del presente y el tratamiento del futuro. La radiación ultravioleta es uno de los principales cofactores en la generación del cáncer cutáneo, en especial el carcinoma escamocelular, que se origina luego de exposiciones solares crónicas. En el carcinoma basocelular y en el melanoma el patrón de exposición solar intermitente es el más relacionado, pero para su desarrollo priman las características genéticas y el tipo de piel. Se describen las bases moleculares de los tres principales cánceres de piel y su relación con la radiación ultravioleta.

**Palabras clave:** fotocarcinogénesis, cáncer cutáneo, radiación ultravioleta.

## INTRODUCCIÓN

“Una neoplasia es una masa anormal de tejido con un crecimiento que sobrepasa el de los tejidos normales, no se halla coordinado con éstos, y persiste con el mismo carácter excesivo una vez concluido el estímulo que provocó el cambio,” dijo sir Rupert Willis, un famoso oncólogo británico y es quizás la mejor definición que se le haya dado al cáncer hasta el momento.<sup>1</sup>

El estudio del cáncer, que se inició con la histopatología convencional, ha evolucionado de manera significativa

con las técnicas de inmunohistoquímica y citogenética, pero ahora con la biología molecular se están logrando los mayores descubrimientos y abriendo nuevos horizontes para el tratamiento y curación de estos pacientes. Por eso en esta revisión describiremos al cáncer como “una alteración del ciclo celular”, y en especial al cáncer cutáneo como un resultado de una batalla perdida contra varios factores, en particular contra la radiación ultravioleta.

## EL CÁNCER, UNA ALTERACIÓN DEL CICLO CELULAR

Para la proliferación celular normal se requieren una serie de pasos:

1. Unión de un factor de crecimiento a su receptor específico en la membrana celular.
2. Activación de proteínas transductoras de señales.
3. Transmisión de la señal transducida hasta el núcleo.
4. Inducción y activación de factores de transcripción nuclear.
5. Paso de G1 a S en el ciclo celular.

Estos pasos se encuentran estrechamente vigilados por una serie de factores estimuladores y supresores llamados oncogenes y genes supresores, respectivamente. Los oncogenes van a permitir siempre el avance hacia la división celular, mientras los supresores van a evitar dicho evento, y es la relación entre ellos lo que conserva el número celular normal.<sup>1</sup>

### Oncogenes

Los oncogenes son genes celulares que estimulan el crecimiento y diferenciación normal. Una alteración en cualquiera de ellos puede desviar el ciclo hacia una proliferación celular descontrolada.<sup>1</sup> En este grupo se encuentran:

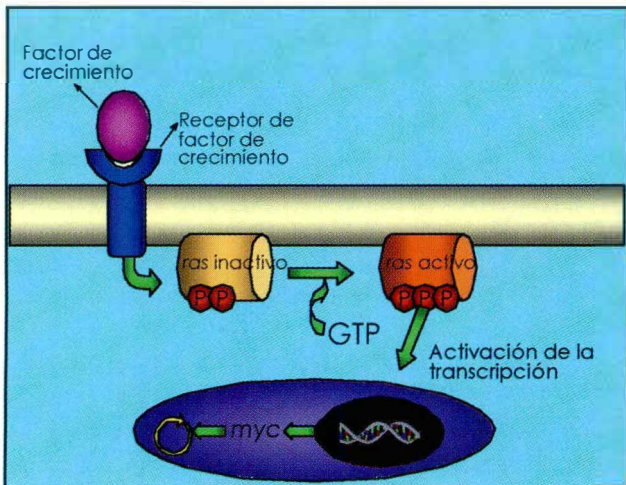
- a. Factores de crecimiento: estimulan la proliferación normal de las células; mutaciones en sus genes pueden convertirlos en oncogénicos.

**Adriana R. Cruz A.** *RIII Dermatología. Universidad del Valle, Cali*  
**Carolina Isaza de L.** *Docente Departamento de Citogenética*  
*Universidad del Valle, Cali.*

*Correspondencia: Adriana Cruz, Hospital Universitario del Valle, Servicio de Dermatología, Cali, Colombia.*

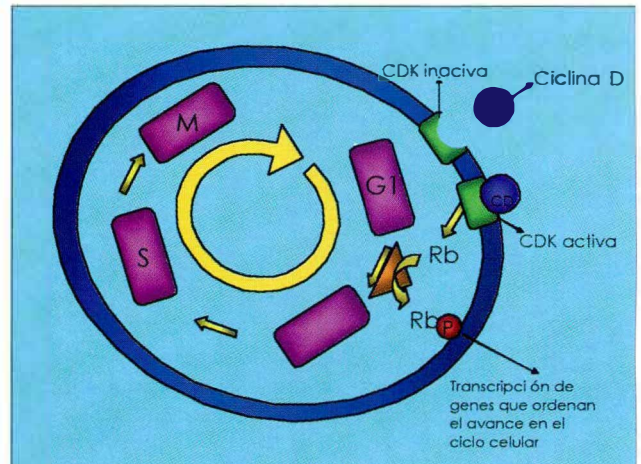
**Fotocarcinogénesis: un enfoque práctico**

- b. Receptores para factores de crecimiento: algunos oncogenes pueden codificarlos o puede haber versiones oncogénicas de esos receptores que liberen señales continuas que estimulen la mitosis.
- c. Proteínas de transducción de señales: están situadas en la cara interna de la membrana celular, recibiendo señales extracelulares. La oncoproteína de transducción de señales más conocida es *ras* y su activación está presente en el 10% a 20% de los tumores humanos<sup>1</sup> (Figura 1).



**Figura 1.** La unión del factor de crecimiento a su receptor conduce a una fosforilación del *ras*. La proteína *ras* activada tiene como diana factores nucleares de transcripción, como el *myc*, que activa el ciclo celular e inicia la mitogénesis.

- d. Proteínas nucleares de transcripción: controlan la replicación del DNA y la transcripción de los genes relacionados con el crecimiento. Mutaciones en estas proteínas pueden asociarse con malignidades. El gen *myc*, potente activador del DNA, es uno de los más conocidos.
- e. Cinasas y ciclinas dependientes de cinasas (CDK): ordenan el avance a través de las distintas fases del ciclo celular. Las CDK, al fosforilar proteínas claves, conducen el ciclo celular y hacen que la célula progrese hacia la fase siguiente (Figura 2).



**Figura 2.** Al recibir señales promotoras de crecimiento se sintetiza ciclina D que se une a CDK. Esto lleva a fosforilación de la proteína del retinoblastoma, y da inicio a la transcripción de genes como la DNA polimerasa. En el cáncer se puede encontrar expresión excesiva de ciclina D o de CDK.

**Genes supresores**

Son varios genes que codifican proteínas los que se encargan de vigilar estrictamente todos los pasos descritos para conservar la homeostasis celular.<sup>1</sup> Los más importantes son:

- a. Gen del Retinoblastoma (Rb): en su forma no fosforilada crea un complejo con el factor de transcripción E2F, impidiendo el paso de G1 a S. Al fosforilarse libera el factor E2F que ordena el avance a la fase S. Es así como la fosforilación de Rb es un acontecimiento determinante y crucial en la progresión del ciclo celular.
- b. Inhibidores de los CDK (ICDK): varios genes codifican proteínas inhibitoras de las CDK, por ejemplo el gen *p16*. El *p16* activa en particular el ICDK-4 y una mutación en éste haría avanzar el ciclo celular. Otro ejemplo es el factor transformante beta (TGFβ), que inhibe la proliferación celular a través de los ICDK *p15* y *p27*.
- c. Gen *p53*: es también llamado el “guardián del genoma”, porque actúa impidiendo la propagación de células genéticamente alteradas. Su función es detener el ciclo celular por intermedio de *p21* para permitir la reparación del genoma. Si la reparación es incompleta o defectuosa, *p53* activa la apoptosis. Más del 50% de los tumores humanos contienen mutaciones en este gen (Figura 3).

**Fotocarcinogénesis: un enfoque práctico**

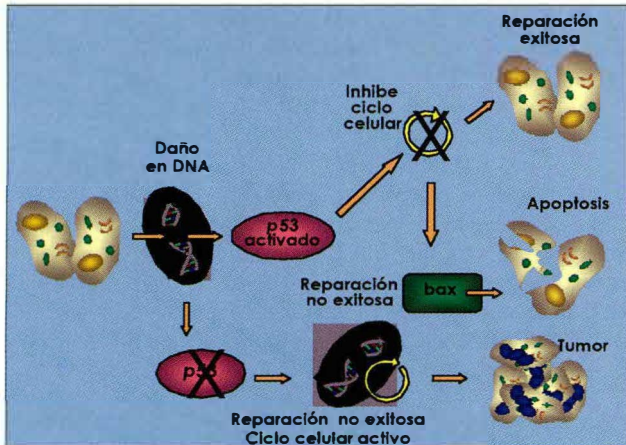


Figura 3. Al detectar un daño en el material genético, el gen *p53* frena el ciclo celular para darle tiempo a la célula de reparar su genoma. Si la reparación no es exitosa, activa el gen *bax*, gen proapoptótico y activa la muerte celular programada. Mutaciones en el *p53* no permitirían realizar las correcciones necesarias en el DNA, el ciclo celular continuaría activo, produciéndose de esta manera una proliferación celular anormal.

- d. Otros genes supresores: en este grupo se encuentran genes como el GADD 45, *p73*, BRCA-1, BRCA-2, adenomatous poliposis coli (APC), neurofibromatosis 1 (NF-1) y neurofibromatosis (NF-2). Ellos al detectar errores en el DNA detienen el ciclo celular, fomentan la apoptosis, regulan la transcripción y/o inactivan oncogenes.<sup>1</sup>

**Genes reguladores de la apoptosis**

La apoptosis es regulada por dos genes, y es el desequilibrio entre ellos el que lleva al camino de la apoptosis o a la acumulación celular (Figura 4).

- a. Gen *bcl2*: es un gen antiapoptótico que regula la activación de las caspasas.
- b. Gen *bax*: es un gen proapoptótico que activa la vía de las caspasas.

Para el desarrollo de un cáncer no basta con la mutación en un oncogen o un gen supresor; es la sumatoria de dos o más alteraciones en estos genes reguladores lo que ocasiona una alteración en el ciclo celular, y lleva a la multi-

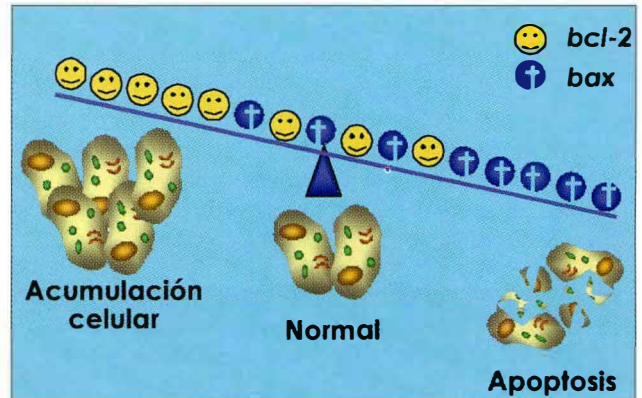


Figura 4. Cuando el gen *bcl-2* predomina se inhibe la apoptosis y se produce un estado de acumulación celular. Por el contrario, si el gen *bax* está activado, se desencadena la apoptosis. Modificado de: Cotran RS. Robbins, Patología Estructural y Funcional, WB Saunders, Philadelphia, 2000.<sup>1</sup>

plicación desordenada. Estos conceptos son los que propuso el doctor Alfred Knudson<sup>2</sup> hace treinta años como la teoría de los “dos golpes”, donde utilizó como modelo el retinoblastoma. Él planteó que en procesos neoplásicos esporádicos, el gen susceptible se encuentra intacto en el momento de la fertilización, y dos mutaciones deberían ocurrir luego de ésta para que un tumor se pudiera formar. En neoplasias familiares, en el momento de la fertilización ya existe la primera mutación, y sólo se necesitaría una mutación más para que se manifestara el cáncer.<sup>3</sup> Si estas alteraciones genéticas se acompañan de una falla en la vigilancia inmunológica y una proliferación vascular adecuada, la formación del tumor sería inevitable.

**¿POR QUÉ LA RADIACIÓN ULTRAVIOLETA (RUV) ES UN AGENTE CARCINOGENICO?**

A la superficie terrestre llega un 95% a 98% de la radiación ultravioleta A (UVA) y un 2% a 5% de la ultravioleta B (UVB)<sup>4</sup> y existe suficiente evidencia del efecto carcinogénico que estas longitudes de onda tienen sobre la piel. En el

**Fotocarcinogénesis: un enfoque práctico**

Cuadro 1 se resumen las principales características y diferencias entre ellas dos.

Las quemaduras solares, resultado de una exposición excesiva al sol, se han identificado como un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer cutáneo, en particular melanoma. Estas quemaduras son debidas a la sobreexposición a  $\lambda$  de 280-320 nm, y por ello la radiación UVB es la más implicada y estudiada como un importante carcinógeno.

UVA	UVB
Ancho de banda: 80 nm	Ancho de banda: 40 nm
90 a 95% llega a la tierra	5 a 10% llega a la tierra
Cambia poco con la latitud	A mayor latitud menor cantidad
Longitudes de onda mayores penetran más en la piel	Longitudes de onda menores penetran menos en la piel
Atraviesan vidrios	No atraviesan vidrios
Induce más bronceado	Mil veces más eritematogénica
Necesita fotosensibilizadores endógenos	Daño directo en DNA

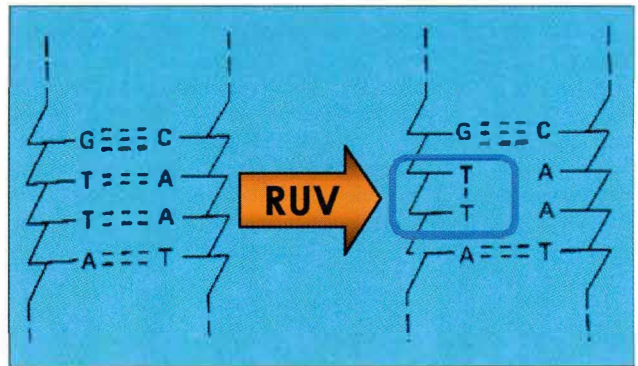
**Cuadro 1.** Comparación entre la radiación UVA y UVB.

Son varios los mecanismos por los que la RUV puede iniciar o promover la carcinogénesis. Se discutirán los más importantes como son la inducción de mutaciones y la inmunosupresión.

**INDUCCIÓN DE MUTACIONES**

Tanto la UVB como la RUV puede inducir la formación de mutaciones en el DNA. La UVB actúa directamente sobre los ácidos nucleicos y las proteínas, como se ha demostrado en ratones irradiados a  $\lambda$  de 290 nm a 320 nm.<sup>5</sup> La UVA ejerce sus efectos de manera indirecta al reaccionar con fotosensibilizantes endógenos (porfirinas, psoralenos, melanina, otros), con producción de estrés oxidativo y liberación de especies reactivas de oxígeno como peróxido de hidrógeno, oxígeno singlete y anión superóxido que lesionan el material genético.<sup>6</sup>

La RUV conduce a la formación de dímeros de ciclobutil pirimidina formados específicamente entre residuos de timina o citosina adyacentes (Figura 5) y 6,4 fotoproductos generados entre residuos adyacentes de pirimidina. Los primeros se forman con una frecuencia tres veces mayor y son más difíciles de reparar que los fotoproductos.<sup>5</sup> Ambos tipos de lesiones ocurren sobre todo donde hay bases abundantes de pirimidina y son las que hacen que se frene la replicación o se copie mal la cadena del DNA, con la producción de mutaciones en el genoma. También ocurren alteraciones puntuales en bases, como C→T o CC→TT.<sup>6</sup> Estas mutaciones, que afectan en especial a los genes  $p53$  y  $ras$ , son llamadas “la huella RUV”.<sup>7</sup>



**Figura 5.** RUV induce la formación de dímeros de timina.

La RUV continuamente está ocasionando alteraciones en el genoma, que se detectan normalmente por los genes supresores que detienen el ciclo celular para permitir la reparación del DNA. La mitad de la reducción de los dímeros de pirimidina se lleva a cabo en los queratinocitos pocas horas después de haberse formado. El ciclo celular se puede detener no solo en G1 sino en G2, con otro mecanismo regulador como el recién descrito Gadd45; éste frena el ciclo de una manera independiente del  $p53$ , y lo más llamativo es que se ha detectado detención del ciclo en G2 con dosis suberitematogénicas de RUV.<sup>5</sup>

**INMUNOSUPRESIÓN**

La vigilancia anti-tumoral se afecta por la radiación ultravioleta, tanto UVA como UVB. Se altera la presentación de antígeno, hay cambios en la señalización intra e intercelular y se facilita el desarrollo de una respuesta con patrón Th-2 (Cuadro 2)<sup>8</sup>. Si se produce un daño genético importante, y

**Fotocarcinogénesis: un enfoque práctico**

Blanco de RUV	Tipo de alteración
C. Langerhans	Menor número, pérdida de procesos dendríticos, motilidad afectada, disminución en expresión de coestimuladores. <sup>9</sup>
Queratinocitos	Menor capacidad de estimular células T. <sup>9</sup>
CD8+	Incremento de linfocitos supresores. <sup>10</sup>
CD4+	Disminución de CD4+ circulantes. <sup>10</sup>
Natural Killer	Actividad lítica disminuida, <sup>11</sup> mueren por lisis o apoptosis.
Ácido urocánico de antígeno. <sup>8</sup>	Acción inmunomoduladora: ↓TNF $\alpha$ , ↓IL-1, MHC I, altera las células presentadoras
TNF $\alpha$	El aumento produce depleción de células de Langerhans. <sup>8</sup>
IL-6	Acción antiinflamatoria al estimular la liberación de ACTH. <sup>8</sup>

**Cuadro 2. Cambios en la inmunidad producidos por RUV que pueden perjudicar la vigilancia inmunológica antitumoral. TNF $\alpha$  (factor de necrosis tumoral alfa), IL-1 (interleuquina 1), MHC I (complejo mayor de histocompatibilidad I), ACTH (hormona adrenocorticotrópica)**

además éste no es detectado por el sistema inmune, se facilita la progresión tumoral.

## RELACIÓN ENTRE EL PATRÓN DE EXPOSICIÓN SOLAR Y EL CÁNCER CUTÁNEO

Se han descrito tres tipos de patrón de exposición solar,<sup>12</sup> cada uno de ellos asociado en mayor o menor grado con un tipo de cáncer cutáneo:

- Patrón de exposición solar intermitente: es más común en personas que trabajan bajo techo y que sólo reciben sol los fines de semana o durante las vacaciones. Las quemaduras solares se encuentran en este grupo de sujetos.
- Patrón de exposición solar crónico: se encuentra en las personas que laboran en exteriores o que permanecen constantemente bajo el sol.
- Exposición solar acumulada: es la cantidad de exposición solar, tanto crónica como intermitente, recibida por una persona.

## Patrón de exposición solar y carcinoma escamocelular (CEC)

El CEC es el que tiene evidencia más clara de ser inducido por el sol. Se observa especialmente en áreas fotoexpuestas y en caucásicos. El CEC se asocia de manera muy frecuente con las queratosis actínicas (QA);<sup>13</sup> hasta el 10% de las QA evolucionan hacia un CEC y casi siempre ese CEC se localiza cerca de una QA.<sup>14</sup>

El CEC se encuentra más en personas que han estado crónicamente expuestas al sol. En un trabajo se observó que con más de 70.000 horas acumuladas de sol, el riesgo de adquirirse se incrementaba sin importar si esas horas de sol habían sido recibidas de manera crónica o intermitente.<sup>15</sup>

La radiación UVB es la más implicada en la patogénesis del CEC. El modelo animal apoya esta afirmación con experimentos en ratones albinos, donde se han utilizado fuentes de UVB de 280 a 320 nm, logrando inducir la formación de QA y CEC.<sup>16-17</sup> Además hay reportes epidemiológicos que confirman cómo el uso crónico de filtros solares con espectro para UVB ha disminuido el desarrollo de QA.<sup>18</sup>

### Patrón de exposición solar y melanoma

El primero en relacionar el melanoma con la exposición solar fue McGovern en 1952. La asociación más alta la tiene el léntigo maligno melanoma.<sup>19</sup> En la actualidad varios autores coinciden en que el incremento en la incidencia del melanoma se ha visto afectado por el aumento en las exposiciones solares intermitentes recibidas por la población. Este tipo de exposición no deja que la piel se adapte en cuanto a su producción de melanina y grosor, y es ese golpe de RUV sobre la piel no acostumbrada lo que más lleva al desarrollo de un melanoma. Elwood *et al*<sup>20</sup> analizaron 23 estudios de exposición solar intermitente y melanoma, donde la sumatoria del Odds Ratio (OR) fue de 1.71 (95% IC 1, 54-1, 90).

El papel de la exposición solar crónica en la etiopatogenia del melanoma ha sido bastante controvertido. Algunos autores refieren que el daño sostenido en el DNA puede llegar a superar su capacidad de reparación, y llevar al desarrollo del cáncer.<sup>12</sup> El estudio de Elwood *et al*<sup>20</sup> no logró apoyar esta afirmación, cuando analizó 22 estudios que relacionaban la exposición solar crónica con el melanoma, con un OR de 0.76 (IC 95% 0.68-0.86). Otros estudios, con metodología y análisis epidemiológico bastante controvertidos, demostraron cómo el bronceado puede ser protector para el desarrollo de melanoma no familiar en personas de piel tipo III, IV y V, pero no en pieles claras que de hecho no se broncean.<sup>21,22</sup>

También se han realizado varios trabajos de investigación para encontrar una asociación causal entre la quemadura solar y el melanoma. En varios de ellos se cometieron errores metodológicos, como no realizar ajustes por edad, sexo o tipo de piel. Además, el tener variables de confusión importantes como que las pieles claras son más sensibles al sol, se protegen más pero también les da más cáncer, no permite tener un análisis valedero. El sesgo de memoria también ha sido un problema en la elaboración de estos estudios. Cuando a los pacientes con melanoma les preguntaron si se habían quemado gravemente hasta producir dolor y ampollamiento por más de dos días, en los escasos trabajos que hicieron prueba de test-retest, sólo un poco más del 50% de los encuestados respondieron de la misma forma.<sup>12</sup>

Se examinaron 14 estudios sobre quemadura solar y melanoma cuyos resultados tendían a mostrar una asociación causal entre estos dos eventos. Cuando se hicieron los ajustes necesarios según las características del huésped (tipo de piel, edad, sexo), se observó una disminución en el OR y la mayoría no tuvo significancia estadística. Si la

quemadura solar hubiera tenido una asociación causal clara y directa, estos ajustes habrían dejado ver un OR todavía mayor.<sup>12</sup>

La UVA cobró una gran importancia al observar que, a pesar de la introducción de los filtros solares que inicialmente fueron para UVB, la incidencia del melanoma siguió aumentando. Los hallazgos del trabajo donde se realiza un seguimiento desde 1975 de una cohorte de 1.380 pacientes que reciben fototerapia PUVA son preocupantes, al observar un incremento significativo en la incidencia del melanoma, con 23 casos reportados hasta el momento.<sup>23</sup> El estudio en animales como el pez del género *Xiphophorus*<sup>24</sup> y el marsupial *Monodelphis doméstica*<sup>25</sup> han apoyado también la teoría que la radiación UVA es determinante en el desarrollo del melanoma.

En resumen, ha sido difícil demostrar desde el punto de vista epidemiológico la asociación causal entre exposición solar y melanoma, y siguen siendo más importantes las características genéticas de las personas como factores de riesgo para el desarrollo de éste. Así se demostró en un estudio con 83 pacientes con melanoma, donde se encontró que los pacientes con pieles sensibles al sol y un número alto de nevus melanocíticos tenían un riesgo seis veces mayor de adquirir melanoma, comparado con un riesgo dos veces mayor en las personas con antecedente de exposición solar intensa.<sup>26</sup>

### Patrón de exposición solar y carcinoma basocelular

El patrón intermitente de exposición solar se ha relacionado más con el carcinoma basocelular,<sup>12</sup> pero, así como en el melanoma, el factor genético es determinante en el desarrollo de éste, como se explicará más adelante.

## ALTERACIONES GENÉTICAS EN EL CÁNCER DE PIEL

Con los avances en la biología molecular cada vez se descubren más genes implicados en el desarrollo de los cánceres cutáneos. En cada uno de éstos se ha encontrado que el desequilibrio entre genes supresores y oncogenes es fundamental en su patogénesis.

### Alteraciones genéticas en el carcinoma escamocelular

La incidencia de mutaciones en el p53 de pacientes blancos con QA es de 75% a 90%, y en CEC invasivos de 90%.<sup>13,27</sup> En un 70% de éstas se observa la huella UV.<sup>12</sup> La

## Fotocarcinogénesis: un enfoque práctico

detección de estas mutaciones pudiera diagnosticar un carcinoma en sus primeros estadios. Los pacientes con queratosis actínicas múltiples presentan mutaciones en el  $p53$  en más de un locus, lo que muestra cómo cada mutación es consecuencia de una lesión diferente por la RUV. La acumulación en el tiempo de estas lesiones es lo que dará origen a los CEC.<sup>13</sup>

### Alteraciones genéticas en el melanoma

En melanomas cutáneos familiares y en melanomas esporádicos se han encontrado varias alteraciones en el genoma, que ocasionan un desequilibrio en la relación entre oncogenes y genes supresores y desencadenan la multiplicación de células neoplásicas (Figura 6).

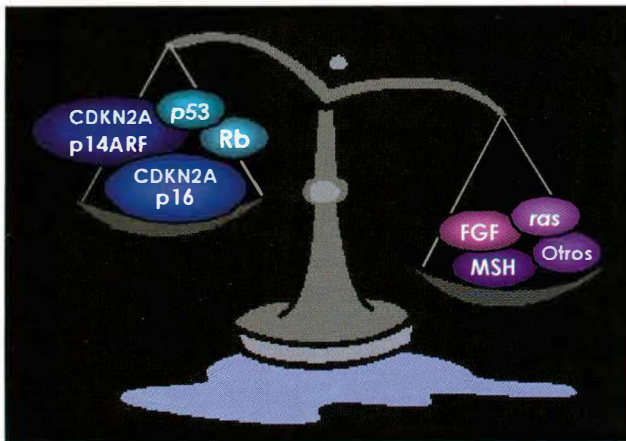


Figura 6. El desequilibrio entre los genes supresores CDKN2A ( $p16$  y  $p14ARF$ ), Rb (proteína del retinoblastoma), ARF (alternative reading frame) y los oncogenes ras, FGF (factor de crecimiento de los fibroblastos), MSH (hormona estimulante de los melanocitos), entre otros, es lo que desencadena el cáncer.

### Alteraciones en genes supresores

El gen supresor más estudiado en el melanoma es el CDKN2A que se encuentra en el cromosoma 9p21. Codifica la proteína  $p16$ , que, como se explicó previamente, es un inhibidor de las CDK 4 y 6, y detiene el ciclo celular en G1. Otro producto de este gen es el  $p14ARF$  (alternative reading frame), que también paraliza el ciclo en G1 al activar el  $p53$  y  $p21$ .<sup>28</sup> Algunos trabajos han encontrado mutaciones puntuales en el gen del retinoblastoma.<sup>29</sup>

### Alteraciones en oncogenes

Se han visto mutaciones puntuales en el oncogen *ras* y sobreexpresión del gen *myc* en melanomas primarios esporádicos,<sup>29</sup> aunque éstas no son un blanco molecular frecuente en la oncogénesis de este tipo de neoplasia. En modelos animales ha sido necesario provocar tanto mutaciones en el ras como en el locus del gen CDKN2A para que un melanoma se pueda desarrollar, lo que confirma de nuevo que se requiere la alteración de más de un gen para iniciar un carcinoma, o más importante aún con fines terapéuticos, inactivar un oncogén podría conllevar a la regresión tumoral, así existiera otro tipo de mutaciones.<sup>30</sup>

### Otras alteraciones

Se ha encontrado, en melanomas primarios y secundarios, expresión aumentada de factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF) y de su receptor, de factor de crecimiento epidérmico (EGGF)<sup>31</sup> y de factor de crecimiento tumoral alfa ( $TGF\alpha$ ).<sup>29</sup> Por otro lado, la luz UV estimula la liberación de hormona estimulante de melanocitos alfa ( $\alpha$ MSH), que al unirse al receptor de melanocortina 1 (MC1R) lleva a un incremento de monofosfato de adenosina cíclica (AMPc); este último es un facilitador para la reentrada al ciclo celular de una célula que se encuentra en reparación,<sup>5</sup> y un promotor de la melanogénesis al aumentar la actividad tirosinasa.<sup>32</sup> Actualmente el MC1R está captando la atención, pues se ha visto que el gen que lo codifica presenta un polimorfismo alto, y las observaciones indican que las variaciones genéticas de este gen pueden ser un factor de susceptibilidad para el desarrollo de melanoma de una manera independiente del color de la piel.<sup>32</sup>

### Alteraciones genéticas en el carcinoma basocelular

En el 56% de los CBC se han observado mutaciones en  $p53$ , y en el 65% de éstos la huella UV está presente.<sup>33</sup>

Mutaciones en otros genes, como en el gen análogo al gen *patched* (*PTC*) de la mosca de fruta *Drosophila*, juegan un papel importante en el desarrollo del CBC esporádico y en el síndrome de Gorlin o síndrome de nevus basocelular. El gen *ptc* codifica una glicoproteína transmembrana que forma parte de un receptor, junto con otra glicoproteína transmembrana producto de otro gen llamado *smoothened* (*smo*). Este complejo es el receptor para la señal extracelular de la molécula *sonic hedgehog* (SHH), y su unión con éste conlleva un cambio conformacional en la proteína *ptc* con activación del complejo *smo*.<sup>3,31</sup> En resumen, el gen *ptc*

## Fotocarcinogénesis: un enfoque práctico

se encarga de suprimir la actividad de otros genes que estimulan el crecimiento y la diferenciación como el gen hedgehog. La activación aberrante de la vía del hedgehog provocaría la formación de tumores en humanos, incluyendo los CBC. En el 30%-40% de los CBC esporádicos se han detectado mutaciones en el gen *ptc* y en sólo el 41% de éstos se ha observado la huella UV.<sup>31</sup> Encontrar con menos frecuencia huellas UV en CBC que en CEC sugiere que otros eventos mutagénicos, además de la RUV, pueden causar inactivación del gen *ptc*. (Figura 7)

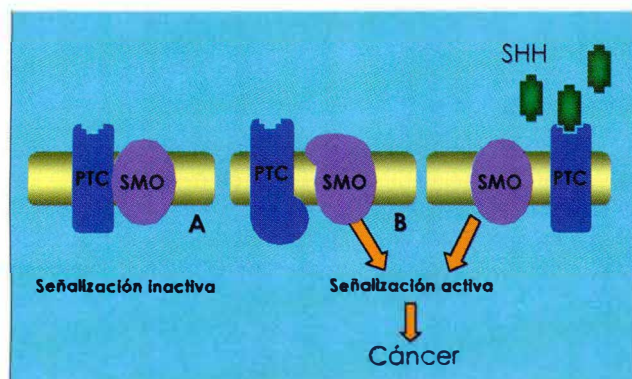


Figura 7. A. Cuando las glicoproteínas *ptc* y *smo* se encuentran en contacto, la señal para el crecimiento y diferenciación se encuentra inhibida. B. Si ocurre una mutación en el gen *ptc* del *smo* o ambos, la unión se pierde entre las dos glicoproteínas, y se activan las señales promotoras de la división celular. C. La proteína hedgehog, señal extracelular, al pegarse a la glicoproteína *ptc*, induce un cambio conformacional y se promueve la formación del tumor. Adaptado de Jhappan C, et al. *Oncogene*. 2003.<sup>5</sup>

## CONCLUSIONES

No podríamos vivir sin la radiación solar y no existe duda sobre sus efectos benéficos sobre el ser humano; no obs-

tante, también existe evidencia suficiente de que las sobreexposiciones a ella de manera crónica y/o intermitente pueden llevar al desarrollo de enfermedades graves como el cáncer de piel. Sin embargo, tanto las características genéticas de los individuos como su tipo de piel son determinantes en la susceptibilidad de cada persona para desarrollar cáncer de piel, luego de recibir una cierta cantidad de radiación ultravioleta.

Ha sido muy difícil, tanto en el orden experimental como en el epidemiológico, estudiar la relación entre las diferentes longitudes de onda, la carcinogénesis, el estrés oxidativo o la inmunosupresión. Es importante seguir insistiendo en estos trabajos, puesto que al conocer las longitudes de onda se puede llegar a un mayor entendimiento de la carcinogénesis, diseñar estudios epidemiológicos mejores, avanzar en el desarrollo de los bloqueadores solares y cuantificar el impacto que tiene la disminución o el aumento de la capa de ozono sobre la formación de neoplasias cutáneas.

## SUMMARY

Cell-cycle disorders may disarrange cell growth and differentiation, thus initiating cancer. This is why diagnosis and future treatments depends on the advances in molecular biology sciences. Ultraviolet rays are responsible for numerous skin disorders including skin cancers, specially squamous cell carcinoma, where chronic sun exposure is mostly involved. The development of basal cell carcinoma and malignant melanoma has been related with intermittent sun exposure, but genetic factors and skin phototype are determinant in the pathogenesis of these diseases. Skin cancer's molecular biology and its relation to sun exposure is reviewed in this article.

**Key words:** ultraviolet radiation, skin cancer, DNA damage.



**BIBLIOGRAFÍA**

1. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Neoplasias. En: Robbins, Patología Estructural y Funcional, WB Saunders, Philadelphia, 2000; 8: 294-347.
2. Knudson A. Mutation and cancer: a statistical study. Proc Natl Acad Sci USA 1971; 68: 820-823
3. Tsao H. Update on familial cancer syndromes and the skin. J Am Acad Dermatol 2000; 42: 939-969.
4. Kripke ML. Carcinogenesis: Ultraviolet Radiation. En: Fitzpatrick T, Eisen A, Wolff K, Freedberg I, et al. Dermatology in General Medicine. New York, McGraw-Hill. 1999: 465-472.
5. Jhappan C, Noonan FP, Merlino G. Ultraviolet radiation and cutaneous malignant melanoma. Oncogene 2003; 22: 3099-3112.
6. Wang SQ, Setlow R, Bexrick M, et al. Ultraviolet A and melanoma: A review. J Am Acad Dermatol 2001; 44: 837-846.
7. Ananthaswamy HN, Kripke ML. Mechanisms of ultraviolet radiation: carcinogenesis and immunosuppression. Miller SJ, Maloney ME. Cutaneous Oncology . Blackwell Science 1998; 14:115-120.
8. Duthie MS, Kimber I, Norval M. The effects of ultraviolet radiation on the human immune system. Br J Dermatol 1999; 140: 995-1009.
9. Yoshikawa T, Rae V, Bruins Solt W, et al. Susceptibility to effects of UVB radiation on induction of contact hypersensitivity as a risk factor for skin cancer in humans. J Invest Dermatol 1990; 95: 530-536.
10. Hersey P, Haran G, Hasic E, et al. Alteration of T cell subsets and induction of suppressor T cell activity in normal subjects after exposure to sunlight. J Immunol 1983; 31:171-174,
11. Hersey P, Magrath H, Wilkinson F. Development of an *in vitro* system for the analysis of ultraviolet radiation induced suppression of natural killer cell activity. Photoche, Photobiol 1993; 57: 279-284.
12. Berwik M. Patterns of sun exposure which are causal for melanoma. Melanoma Crit Debates 2002; 1:3-15.
13. Ortonne JP. From actinic keratosis to squamous cell carcinoma. Br J Dermatol 2002; 146: 20-23.
14. Dodson JM, DeSpain J, Hewett JE. Malignant potential of actinic keratoses and the controversy over treatment: a patient oriented perspective. Arch Dermatol 1991; 127: 1029-1031.
15. Rosso S, Zanetti R, Martinez C, et al. The multicentre south European study 'Helios' II, different sun exposure patterns in the aetiology of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. Br J Cancer 1996; 73:1447-1454.
16. Nomura T, Nakajima H, Hongyo T, et al. Induction of cancer, actinic keratosis and specific p53 mutations by UV-B light in human skin maintained in severe combined immunodeficient mice. Cancer Res 1997; 57: 2081-2084.
17. Li G, Ho V, Berean K, et al. Ultraviolet radiation induction of squamous cell carcinomas in p53 transgenic mice. Cancer Res 1995; 55: 2070-2074.
18. Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. N Engl J Med 1993; 329:1147-1151.
19. Norgauer J, Idzko M, Panther E, et al. Xeroderma Pigmentosum. Eur J Dermatol 2003 ; 13 : 4-9.
20. Elwood JM, Jopson J. Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. Int J Cancer 1997; 73:198-203.
21. Holly EA, Aston DA, Cress RD, et al. Cutaneous melanoma in women .I. Exposure to sunlight, ability to tan, and other risk factors related to ultraviolet light. Am J Epidemiol 1995; 141: 923-933.
22. Weinstock MA, Colditz GA, Willeett WC, et al. Melanoma and the sun: the effect of swimsuits and a healthy tan on the risk of nonfamilial malignant melanoma in women. Am J Epidemiol 1991; 134: 462-470.
23. Stern RS. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. J Am Acad Dermatol 2001; 44:755-761.
24. Setlow RB, Grist E, Thompson K, et al. Wavelengths effective in induction of malignant melanoma. Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90: 6666-6670.
25. Ley RD. Ultraviolet radiation A-induced precursors of cutaneous melanoma in *Monodelphis domestica*. Cancer Res 1997; 57:3682-3684.

26. Elwood JM, Williamson C, Stapleton PJ. Malignant melanoma in relation to moles, pigmentation, and exposure to fluorescent and other light sources. *Br J Cancer* 1986; 53: 65-74.
27. Park WS, Lee HK, Lee JY, *et al*. p53 mutations in solar keratoses. *Hum Pathol* 1996; 27: 1180-1184.
28. Piepkorn M. Melanoma genetics: An update with focus on the CDKN2A(*p16*)/ARF tumor. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:705-722.
29. Ortonne JP. Photobiology and genetics of malignant melanoma. *Br J Dermatol* 2002; 146:11-16.
30. Berns A. Turning on tumors to study cancer progression. *Nature Med* 1999; 5:989-990.
31. Puig LI. Oncogenes y genes supresores tumorales en el melanoma maligno cutáneo. *Act Dermatol* 1997; 10: 705-713.
32. Kadekaro AL, Kavanagh RJ, Wakamatsu K, et al. Cutaneous Photobiology. The Melanocyte vs. The Sun: Who will win the final round? *Pigment Cell Res* 2003; 16: 434-447.
33. Lacour JP. Carcinogenesis of basal cell carcinomas: genetics and molecular mechanisms. *Br J Dermatol* 2002; 146: 17-19.