



Dra. Irma Beatriz Mitre Aguilar
Unidad de Bioquímica Dr. Guillermo Soberón
Acevedo. INCMNSZ
irma.mitre@incmnsz.mx

El Exposoma y el Cáncer de Mama

Una de las principales causas de muerte de las mujeres en México, es el cáncer de mama (CaMa) debido a su alta incidencia, y un origen diverso, aunque, en un cierto porcentaje de la población se ha encontrado una alteración genética, siendo la mutación del gen *BRCA1* (del inglés *breast cancer 1* [cáncer de mama 1]; gen que regula el ciclo celular y evita la proliferación descontrolada) el más estudiado. Sin embargo, en el 90% de pacientes con CaMa existen otros factores relacionados con la enfermedad.

Entre ellos, se encuentra, la exposición a factores estrogénicos, si bien, las mujeres producen estrógenos de manera fisiológica, hay otras fuentes sintéticas a las que están expuestas. Recientemente, se ha documentado el papel del BPA (bisfenol A), una sustancia química que está presente en recipientes plásticos (*toppers* y botellas de agua) y es liberado cuando se calientan dichos recipientes, y del cual, el BPA tiene un efecto estrogénico en cultivos celulares y en modelos animales. Por otra parte, el uso de anticonceptivos orales y la terapia contra la menopausia (progestágenos y estrógenos) pueden aumentar el riesgo, asimismo, el uso de anticonceptivos a altas dosis (pastilla del día siguiente) incrementa más el riesgo comparado con el uso a bajas dosis o de liberación prolongada (pre-coito), y sólo se disminuye dicho riesgo cuando se suspende su uso, debido a que, los anticonceptivos funcionan previniendo la ovulación y la implantación del óvulo mediante el bloqueo hormonal, por ello, su uso aumenta el riesgo, y su efecto se eleva más, en mujeres menores de 35 años quienes empezaron a usar anticonceptivos antes de los 20 años de edad.

Otro factor que puede influir, es la exposición al cadmio, un metal pesado, que se encuentra en el suelo, el agua y en forma de partículas aéreas, debido a la actividad industrial, la quema de combustibles fósiles y la agricultura, y el contacto con el humano ocurre por la inhalación del humo del cigarro, ingesta de alimentos contaminados o la exposición ocupacional. Este metal activa receptores de estrógenos y promueve la proliferación celular en las glándulas mamarias, que puede ocasionar la formación de tumores.

Además, hay otros factores que se relacionan de igual manera, como el fumar (por sí mismo), la ingesta de alcohol, la obesidad, el sedentarismo, la exposición a la radiación, el envejecimiento, el nivel socioeconómico y el trabajo nocturno. Por ejemplo, se ha visto que, en niveles socioeconómicos altos, la incidencia de CaMa es mayor comparada con los niveles socioeconómicos bajos donde se pueden presentar otros tipos de cáncer. De igual manera, en mujeres de mayor edad y con obesidad mórbida, presentan mayor incidencia de CaMa, originado, por aumento del tejido adiposo, que sirve como fuente de estrógenos. Por su parte, los trabajos nocturnos interfieren con la regulación natural del cuerpo y del ritmo circadiano, generando estrés y por ende producción de cortisol (hormona del estrés), inhibiendo al sistema inmunológico y dando las condiciones para generar cáncer, asimismo, en modelos murinos se ha observado una alta correlación entre los niveles elevados del cortisol y la metástasis, debido a la activación de receptores de glucocorticoides, provocando la proliferación del tumor.

De esta manera, es necesario, realizar estudios generales que permitan entender el conjunto de estos factores (no genéticos) que causan enfermedad. Para ello, se originó el concepto de **exposoma**, el cual, trata de abarcar la totalidad de las exposiciones ambientales a las que se somete un individuo a lo largo de su vida y cómo estas afectan su salud. El concepto, fue propuesto por Christopher Wild en 2005 para completar el estudio del genoma humano, con el fin de proporcionar una comprensión más amplia de las causas de las

enfermedades. Debido a que, el exposoma incluye toda la exposición ambiental, psicosocial y estilo de vida, que dan lugar a la acumulación de alteraciones, generando daños en los tejidos, daño al ADN, mutaciones, cambios epigenéticos (cambios en activación o desactivación de genes, sin modificar la secuencia de ADN), que pueden llevar a la carcinogénesis (producción del tumor) en cualquier tejido, pero, en este caso en el tejido mamario.

Por ello, si bien no existe un instrumento que permita diseccionar todos los componentes del exposoma, es necesario su estudio para darnos cuenta como todos los factores internos y externos influyen en nuestra salud, desde el vientre materno y durante toda nuestra vida, con lo que comemos, respiramos y sentimos. En ese sentido, su comprensión nos permitirá hacer políticas públicas que tengan un gran impacto en nuestra vida diaria.

“El exposoma... incluye a todos los factores internos y externos que influyen en nuestra salud, desde el vientre materno y durante toda nuestra vida, con lo que comemos, respiramos y sentimos”

Referencias

- Wild CP. 2012. *The exposome: from concept to utility*. *Int J Epidemiol*. 41:24–32
- IARC. 2024. *Human Cancer: Known Causes and Prevention by Organ Site*. Monographs 1-136, Handbooks 1-20A, IARC. WHO.
- Neagu AN, et al. 2024. *Breast Cancer Exposomics*. *Life (Basel)*. 14(3), 402
- Bautista CJ, Mitre-Aguilar IB. 2024. *Mechanism of cadmium-induced nephrotoxicity*. *Toxicology*. 502:153726
- Mitre-Aguilar IB, et al. 2023. *The Role of Glucocorticoids in Breast Cancer Therapy*. *Current Oncology*. 30:298-314.