

Tratado Integral sobre la Etiología Multifactorial del Cáncer: Una Convergencia de Genética, Ambiente y Biología de Sistemas

I. Introducción: La Deconstrucción del Paradigma Unicausal y el Surgimiento de la Complejidad

La historia de la oncología se ha caracterizado por una búsqueda incesante de la "bala mágica" o la causa singular que explique la transformación maligna. Desde las teorías virales de principios del siglo XX hasta la obsesión por la mutación genética única de finales de siglo, la ciencia ha tendido al reduccionismo. Sin embargo, el consenso científico contemporáneo, respaldado por décadas de epidemiología molecular y genómica avanzada, ha establecido de manera irrefutable que el cáncer no es una enfermedad monolítica causada por un solo agente, sino una patología de sistemas complejos. La teoría de la etiología multifactorial postula que la carcinogénesis es el resultado final de una interacción dinámica, estocástica y no lineal entre determinantes intrínsecos (biología celular, herencia genética) y factores extrínsecos (exposiciones ambientales, estilo de vida, agentes infecciosos) que operan a lo largo del tiempo.¹

Esta perspectiva redefine el cáncer como una "enfermedad compleja" donde la disfunción no ocurre en un aislamiento genético, sino como consecuencia del colapso de múltiples redes regulatorias —reparación del ADN, apoptosis, vigilancia inmune— bajo la presión acumulativa de insultos ambientales y predisposiciones heredadas.² El Instituto Nacional del Cáncer (NCI) y los sumarios de PDQ enfatizan que el conocimiento de estos componentes genéticos y ambientales no solo mejora la comprensión biológica, sino que es imperativo para identificar individuos en riesgo y desarrollar modalidades terapéuticas adaptadas a la "huella molecular" específica de cada malignidad.¹

1.1 El Modelo de Causas Componentes en Epidemiología Oncológica

Para comprender la multifactorialidad, es esencial adoptar el marco conceptual del "modelo de causas componentes" descrito por Rothman y aplicado a la epidemiología del cáncer por investigadores como Olsen y Overvad. En este modelo, raramente existe una causa "suficiente" única que garantice el desarrollo de la enfermedad. En su lugar, el cáncer surge de la acumulación de múltiples "causas componentes" que, solo cuando se combinan en una constelación específica en un individuo dado, forman un mecanismo causal suficiente.⁴

Esto tiene implicaciones profundas para la interpretación de las asociaciones exposición-enfermedad. Por ejemplo, el tabaquismo (causa componente A) puede no ser suficiente para causar cáncer de pulmón en ausencia de una susceptibilidad genética específica (causa componente B) o una exposición ambiental adicional como el asbesto (causa componente C). Este modelo explica por qué no todos los grandes fumadores desarrollan cáncer y por qué personas sin factores de riesgo aparentes a veces sucumben a la enfermedad. La epidemiología moderna se centra en desentrañar estas interacciones, cuantificando cómo la presencia de un factor modifica el efecto de otro, un fenómeno conocido como interacción biológica o modificación del efecto.⁴

1.2 El Debate de la "Mala Suerte" vs. Factores Modificables

Uno de los cismas más significativos en la teoría oncológica reciente surgió con la publicación de la "hipótesis de la mala suerte" (*bad luck hypothesis*) por Tomasetti y Vogelstein en 2015. Su análisis sugirió una fuerte correlación ($r = 0.81$) entre el número de divisiones de células madre en un tejido a lo largo de la vida y el riesgo de cáncer en ese tejido, concluyendo que aproximadamente dos tercios de la variación en el riesgo de cáncer podrían explicarse por mutaciones aleatorias estocásticas que ocurren durante la replicación del ADN.⁵ Esta interpretación implicaba que una vasta mayoría de los cánceres eran inevitables consecuencias de la biología básica, minimizando el papel de la prevención primaria.

Sin embargo, esta visión provocó una respuesta científica contundente que reafirmó la primacía de la etiología multifactorial. Investigadores como Wu et al. y organismos como la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) demostraron que la correlación entre divisiones celulares y riesgo no niega la influencia ambiental. Mediante análisis de firmas mutacionales y datos epidemiológicos, se estimó que los factores extrínsecos (ambientales y estilo de vida) contribuyen entre un 70% y un 90% al riesgo de los cánceres más comunes, como el de pulmón, colorrectal y melanoma.⁷

Estudio / Teoría	Premisa Central	Atribución de Riesgo (Intrínseco vs. Extrínseco)	Implicación para la Prevención
Tomasetti & Vogelstein (2015)	El riesgo correlaciona con divisiones de células madre.	~65% Intrínseco ("Mala Suerte"), ~35% Extrínseco.	Énfasis en detección temprana secundaria, limitación de prevención primaria. ⁵

Wu et al. (2016)	Análisis de firmas mutacionales y epidemiología.	10-30% Intrínseco, 70-90% Extrínseco.	La prevención primaria (eliminar carcinógenos) es altamente efectiva. ⁸
IARC / Consenso Actual	Modelo Multifactorial Interactivo.	La "mala suerte" existe, pero el ambiente modula la tasa de mutación y selección clonal.	Los factores ambientales aceleran las divisiones y mutaciones "espontáneas". ¹⁰

La conclusión matizada actual es que, si bien las mutaciones aleatorias proporcionan el "ruido de fondo" necesario para la evolución tumoral, son los factores extrínsecos los que aceleran este proceso, seleccionan clones malignos y rompen las barreras homeostáticas del tejido.¹²

1.3 La Evolución de los "Hallmarks" del Cáncer: Hacia una Visión Sistémica

La complejidad de la etiología multifactorial se refleja en la evolución conceptual de los "Hallmarks of Cancer" de Hanahan. La actualización de 2022 expande el repertorio de capacidades adquiridas para incluir nuevas dimensiones que son intrínsecamente dependientes del entorno y la epigenética, no solo de la genética mendeliana. Estas nuevas "características habilitadoras" incluyen:

1. **Reprogramación Epigenética No Mutacional:** Cambios heredables en la expresión génica sin alteración de la secuencia de ADN, impulsados por el ambiente.¹⁴
2. **Microbiomas Polimórficos:** La influencia de la microbiota residente (intestinal, oral, tumoral) en la inflamación, inmunidad y metabolismo de carcinógenos.¹⁵
3. **Plasticidad Fenotípica Desbloqueada:** La capacidad de las células para transdiferenciarse bajo estrés ambiental.¹⁴
4. **Células Senescentes:** Células que dejan de dividirse pero secretan factores proinflamatorios que remodelan el microambiente tumoral.¹⁴

Estas adiciones subrayan que el cáncer no es solo una enfermedad del genoma, sino una patología ecológica donde el microambiente, el macroambiente (estilo de vida) y el genoma convergen.

II. Fundamentos Genéticos: La Arquitectura de la

Susceptibilidad

Aunque los factores ambientales son los principales impulsores de la incidencia poblacional, la genética individual dicta la susceptibilidad biológica. La interacción entre el genoma heredado (línea germinal) y el genoma del tumor (somático) es el primer nivel de multifactorialidad.

2.1 La Dicotomía Germinal vs. Somática y su Convergencia

Tradicionalmente, la genética del cáncer distinguía rígidamente entre variantes constitucionales (germinales), presentes en todas las células desde la concepción, y variantes somáticas, adquiridas *de novo* en el tejido tumoral.¹⁷

- **Variantes Germinales:** Son heredables y definen síndromes de cáncer familiar (ej. mutaciones en *BRCA1*, *APC*, *TP53*). Estas variantes establecen un "riesgo basal" elevado.
- **Variantes Somáticas:** Son el resultado de errores de replicación o daño ambiental directo y no se transmiten a la descendencia. Constituyen la mayoría de las mutaciones encontradas en tumores esporádicos.¹⁹

Sin embargo, la investigación genómica integrativa ha difuminado estas líneas. Se ha demostrado que la variación genética germinal influye en la tasa de adquisición de mutaciones somáticas y en el tipo de alteraciones que ocurren. Por ejemplo, polimorfismos germinales en genes de metabolismo de fármacos o reparación del ADN pueden determinar qué tan vulnerable es el genoma somático a los carcinógenos ambientales.²⁰ Además, el tratamiento clínico actual con inhibidores de PARP en cáncer de ovario o mama se aplica tanto si la mutación *BRCA* es germinal como si es somática, reconociendo que el mecanismo patogénico final (deficiencia en recombinación homóloga) es el mismo.²¹

2.2 La Hipótesis de los "Dos Golpes" de Knudson: El Puente Teórico

La formulación más elegante de la interacción entre herencia y adquisición somática es la "Hipótesis de los Dos Golpes" (*Two-Hit Hypothesis*), propuesta por Alfred Knudson en 1971. Estudiando la epidemiología estadística del retinoblastoma, Knudson observó que los casos hereditarios ocurrían a edades más tempranas y eran bilaterales, mientras que los esporádicos eran unilaterales y tardíos.²²

- **El Modelo:** Knudson propuso que la oncogénesis requiere dos eventos mutacionales (golpes) en los dos alelos de un gen supresor de tumores (posteriormente identificado como *RB1*).
 - *En la forma hereditaria:* El primer golpe es una mutación germinal heredada en todas las células. Solo se necesita un segundo evento somático (pérdida de heterocigosidad o LOH) en cualquier célula de la retina para iniciar el tumor. Esto explica la aparición temprana y múltiple.²²
 - *En la forma esporádica:* El individuo nace con dos alelos normales. Se requieren dos

eventos somáticos independientes y extremadamente improbables en la misma célula para inactivar ambos alelos. Esto explica la rareza y aparición tardía.²⁵

Este modelo se ha extendido a la mayoría de los genes supresores de tumores, incluyendo *APC* en cáncer colorrectal y *VHL* en carcinoma renal. No obstante, la teoría se ha refinado con el concepto de **haploinsuficiencia**, donde la pérdida de un solo alelo ya reduce la cantidad de proteína supresora lo suficiente como para permitir un fenotipo maligno, sin necesidad del segundo golpe clásico.²⁵ Un caso clínico reciente demostró una variación compleja de esta teoría: una paciente con cáncer pancreático y de mama portaba una mutación germinal en *PALB2* y una mutación somática en *BRCA2*. Dado que estos genes cooperan en la misma vía de reparación, el "segundo golpe" fue funcionalmente en un gen socio (*partner*), no en el otro alelo del mismo gen, ilustrando una "hipótesis de dos golpes en una vía".²⁶

2.3 El Gen *APC* y la Iniciación del Cáncer Colorrectal

El gen *APC* (*Adenomatous Polyposis Coli*) sirve como el guardián crítico del epitelio colónico y es el protagonista de la teoría de los dos golpes en el cáncer colorrectal (CRC).

- **Mecanismo:** La proteína APC forma parte del complejo de destrucción que degrada la β -catenina. La pérdida de APC (por dos golpes) permite que la β -catenina se acumule, transloque al núcleo y active genes de proliferación (vía Wnt).²⁷
- **Interdependencia de Golpes:** Estudios moleculares han revelado que el tipo de "segundo golpe" somático depende de la naturaleza del "primer golpe" germinal. Si la mutación germinal está en la "región de cúmulo de mutaciones" (MCR), el segundo golpe tiende a ser una pérdida alélica (LOH). Si la mutación germinal está fuera de esta región, el segundo golpe suele ser una mutación truncante diferente. Esto sugiere una presión selectiva para retener ciertas funciones residuales de APC o para optimizar el nivel de señalización Wnt ("modelo de ajuste justo" o *just-right signaling*), añadiendo una capa de complejidad a la teoría clásica de Knudson.²⁷
- **Más allá de la genética:** La inactivación de APC no es suficiente para el cáncer invasivo; se requiere la acumulación progresiva de otras alteraciones (*KRAS*, *TP53*, *SMAD4*) impulsadas por inestabilidad cromosómica (CIN) o inestabilidad de microsatélites (MSI).²⁹

III. Carcinogénesis Química y Estilo de Vida: Sinergias Letales

La exposición a agentes químicos y elecciones de estilo de vida constituye el componente extrínseco dominante en la etiología multifactorial. Lo que distingue a la teoría moderna es el reconocimiento de que estos factores no actúan de forma aditiva ($1+1=2$), sino multiplicativa o sinérgica, donde la presencia simultánea de factores dispara el riesgo exponencialmente.

3.1 Alcohol y Tabaco: El Modelo de Cocarcinogénesis

El consumo concurrente de alcohol y tabaco es responsable de la gran mayoría de los cánceres de cabeza y cuello y carcinoma de células escamosas de esófago (ESCC).

- **Mecanismo Bioquímico del Alcohol:** El etanol se metaboliza a **acetaldehído** mediante la alcohol deshidrogenasa (ADH). El acetaldehído es un carcinógeno del Grupo 1 de la IARC que interfiere con la síntesis de ADN, causa intercambio de cromátidas hermanas y forma aductos de ADN estables, específicamente N2-etilideno-dGuo y 1,N2-propano-2'-desoxiguanosina (PdG).³¹ Estos aductos provocan errores de lectura durante la replicación y enlaces cruzados ADN-proteína.³¹
- **Interacción Gen-Ambiente (ALDH2):** La enzima aldehído deshidrogenasa 2 (ALDH2) es responsable de desintoxicar el acetaldehído a acetato. Una variante genética (*ALDH2*2*), prevalente en poblaciones asiáticas, codifica una enzima inactiva. Los individuos homocigotos o heterocigotos para *ALDH2*2* que consumen alcohol acumulan niveles sistémicos masivos de acetaldehído. Esto multiplica su riesgo de cáncer esofágico docenas de veces en comparación con bebedores con el genotipo *ALDH2*1* (activo).³³
- **Sinergia con el Tabaco:** El alcohol actúa como un solvente orgánico que disuelve la capa mucosa protectora del tracto aerodigestivo, facilitando la penetración de los carcinógenos del humo del tabaco (nitrosaminas, hidrocarburos policíclicos) en las células basales. Además, el acetaldehído inhibe las enzimas de reparación del ADN (como O6-metilguanina transferasa) necesarias para corregir el daño inducido por el tabaco.³⁵ Metaanálisis recientes confirman que el Factor de Sinergia (SF) para el uso combinado es >1, indicando una interacción positiva supra-multiplicativa.³⁷

3.2 Asbesto y Tabaco: Amplificación del Daño Pulmonar

La interacción entre el asbesto (un carcinógeno físico/mineral) y el humo del tabaco (carcinógeno químico complejo) en la génesis del cáncer de pulmón es uno de los fenómenos mejor documentados en salud ocupacional.

- **Mecanismo Independiente:** El asbesto induce fibrosis, generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) por macrófagos frustrados (que intentan fagocitar fibras largas) y daño mecánico directo a los husos mitóticos, causando aneuploidía.³⁸
- **Interacción Sinérgica:** Estudios de cohortes masivos, como el de trabajadores de aislamiento de EE.UU., mostraron que mientras los no fumadores expuestos al asbesto tenían un riesgo 5 veces mayor, y los fumadores no expuestos un riesgo 10 veces mayor, los fumadores expuestos al asbesto enfrentaban un riesgo más de 50 veces mayor (modelo multiplicativo).³⁸
- **Base Biológica:** El humo del tabaco paraliza el epitelio ciliado del árbol bronquial (aclaramiento mucociliar), lo que provoca una mayor retención y acumulación de fibras de asbesto en el tejido pulmonar profundo. A su vez, las fibras de asbesto adsorben los carcinógenos del tabaco en su superficie, actuando como vehículos de entrega que concentran estos químicos en las células epiteliales, prolongando su tiempo de contacto.³⁸

3.3 Obesidad y Disregulación Metabólica: Un Carcinógeno Sistémico

La obesidad ha superado al tabaquismo como la principal causa prevenible de cáncer en algunas poblaciones, vinculándose causalmente a 13 tipos de tumores (endometrio, esófago, riñón, páncreas, mama, colon, etc.).⁴⁰ La etiología es multifactorial en sí misma, involucrando cuatro ejes principales:

Eje Mecanístico	Detalle Fisiopatológico	Impacto en Carcinogénesis
Inflamación Crónica	El tejido adiposo hipertrófico recluta macrófagos que forman estructuras en "corona" alrededor de adipocitos muertos, secretando TNF- α , IL-6 e IL-1 β .	Crea un microambiente tumorigénico rico en ROS que daña el ADN y promueve angiogénesis. ⁴¹
Señalización de Insulina/IGF-1	La resistencia a la insulina causa hiperinsulinemia compensatoria. La insulina y IGF-1 activan receptores tirosina quinasa.	Activación de la vía PI3K/Akt/mTOR, inhibiendo apoptosis y estimulando síntesis proteica y división celular. ⁴¹
Disregulación de Adipocinas	Aumento de Leptina y disminución de Adiponectina .	La leptina es mitogénica y pro-angiogénica; la falta de adiponectina elimina frenos metabólicos al crecimiento tumoral (vía AMPK). ⁴⁰
Producción Hormonal	El tejido adiposo expresa aromatasa, convirtiendo andrógenos en estrógenos.	Estimulación directa de la proliferación en cánceres hormono-dependientes (mama ER+, endometrio). ⁴³

Este entorno sistémico alterado actúa como un promotor tumoral universal, acelerando la progresión de células iniciadas por otros factores.⁴⁴

IV. Agentes Infecciosos: El Eslabón Biológico

Aproximadamente el 15-20% de la carga mundial de cáncer se atribuye a infecciones. Los patógenos actúan como carcinógenos biológicos que cooptan la maquinaria celular, inducen inflamación crónica y suprimen la vigilancia inmune.

4.1 Virus del Papiloma Humano (VPH): Secuestro Molecular

El VPH de alto riesgo (tipos 16, 18, 31, 33) es el agente causal necesario para el cáncer de cuello uterino y un factor creciente en cánceres orofaríngeos y anales.

- **Mecanismo de las Oncoproteínas E6 y E7:** Estas proteínas virales atacan directamente los "guardianes del genoma".
 - **E6:** Se une a la ligasa de ubiquitina E6AP del huésped, formando un complejo que marca a **p53** para su degradación proteasomal. La pérdida de p53 elimina el punto de control de daño al ADN, permitiendo la acumulación de mutaciones y evadiendo la apoptosis.⁴⁵ También activa la telomerasa (hTERT), confiriendo inmortalidad replicativa.⁴⁸
 - **E7:** Se une a la proteína del retinoblastoma (**pRb**), interrumpiendo su interacción con los factores de transcripción E2F. Esto libera a E2F para activar genes de la fase S del ciclo celular, forzando a la célula a replicarse continuamente.⁴⁵
- **Multifactorialidad en la Progresión:** La infección por VPH es ubicua, pero el cáncer es raro. La progresión de neoplasia intraepitelial (CIN) a cáncer invasivo requiere cofactores como el tabaquismo (que concentra carcinógenos en el moco cervical), alta paridad, uso prolongado de anticonceptivos orales y coinfección con *Chlamydia trachomatis*, que exacerban la inflamación crónica.⁴⁹

4.2 *Helicobacter pylori*: Inflamación y Virulencia

H. pylori, una bacteria gram-negativa, es el principal factor de riesgo para el adenocarcinoma gástrico. Su mecanismo combina toxicidad directa y desregulación inmunológica.

- **La Isla de Patogenicidad cag:** Cepas virulentas poseen la isla de patogenicidad *cag*, que codifica un sistema de secreción tipo IV (T4SS). Este sistema inyecta la oncoproteína **CagA** en el citoplasma de la célula epitelial gástrica.
- **Señalización Oncogénica:** Una vez dentro, CagA es fosforilada por quinasas Src y se une a la fosfatasa SHP-2, activando constitutivamente la vía RAS-ERK (proliferación) y provocando el "fenotipo de colibrí" (elongación celular). CagA también desestabiliza las uniones celulares al interactuar con E-cadherina, liberando β -catenina nuclear y promoviendo la transición epitelio-mesénquima (EMT), un paso clave hacia la invasividad.⁵⁰
- **Inflamación Crónica:** La infección persistente induce una respuesta Th1/Th17 ineficaz, con producción de IL-1 β , IL-8 y TNF- α . Los polimorfismos del huésped en genes de interleucinas (ej. *IL-1B*) aumentan la susceptibilidad al cáncer gástrico, demostrando la interacción bacteria-genética-inflamación.⁵¹

4.3 Hepatitis Viral (VHB y VHC): Rutas Divergentes al Carcinoma Hepatocelular

Aunque ambos virus causan CHC, sus mecanismos difieren, subrayando la diversidad multifactorial.

- **VHB (Virus de ADN):** Puede integrarse físicamente en el genoma del hepatocito. Esta integración causa inestabilidad genómica (deleciones, translocaciones) y puede activar oncogenes como *TERT* o *CCNE1* por mutagénesis insercional.⁵⁴ La proteína viral **HBx** es un transactivador pleiotrópico que inhibe la reparación del ADN (uniéndose a p53 y DDB1) y activa vías de supervivencia.⁵⁴
- **VHC (Virus de ARN):** No se integra en el genoma (ciclo exclusivamente citoplasmático). Actúa indirectamente a través de la inducción de un estrés oxidativo masivo y esteatosis. Las proteínas del core y NS5A alteran la mitocondria, generando ROS que causan daño genético en los hepatocitos vecinos. La inflamación crónica y la cirrosis (ciclos de muerte y regeneración) son precursores obligados en la mayoría de los casos de CHC por VHC.⁵⁶

4.4 Parásitos Carcinogénicos

- ***Schistosoma haematobium* (Cáncer de Vejiga):** Los huevos del parásito depositados en la pared vesical inducen inflamación crónica y fibrosis. Bioquímicamente, el parásito produce catecol-estrógenos y metabolitos que forman aductos de ADN depurinantes, iniciando mutaciones en el urotelio. Además, modulan los receptores de estrógeno (ER), promoviendo la proliferación celular.⁵⁷
- ***Opisthorchis viverrini* (Colangiocarcinoma):** Infección crónica de los ductos biliares. El daño mecánico y la secreción de factores de crecimiento similares a la granulina promueven la colangiocarcinogénesis. Factores del huésped como MTA1 son regulados al alza y facilitan la inflamación y progresión tumoral.⁶⁰

V. Epigenética: La Interfaz entre el Genoma y el Ambiente

La epigenética proporciona el "eslabón perdido" en la teoría multifactorial, explicando cómo los factores ambientales pueden alterar la expresión génica de forma estable y heredable sin modificar la secuencia de nucleótidos del ADN.

5.1 Mecanismos Epigenéticos Fundamentales

Las células cancerosas exhiben un perfil epigenético distorsionado caracterizado por:

1. **Metilación del ADN:** Hipometilación global (inestabilidad genómica, activación de retrotransposones) coexistiendo con hipermetilación focal de islas CpG en promotores de genes supresores de tumores (ej. *p16INK4a*, *BRCA1*, *MLH1*), lo que provoca su

silenciamiento transcripcional.⁶²

2. **Modificación de Histonas:** Desregulación de las marcas de acetilación y metilación en las colas de histonas, mediada por enzimas como HDACs (histona desacetilasas) y HMTs (histona metiltransferasas), alterando la estructura de la cromatina (eucromatina vs. heterocromatina) y el acceso de los factores de transcripción.⁶²
3. **ARNs no codificantes:** Alteración en la expresión de microARNs (miARNs) y ARNs largos no codificantes (lncARNs) que regulan redes génicas completas post-transcripcionalmente.⁶³

5.2 Epigenética Ambiental y Metales Pesados

La exposición a toxinas ambientales deja una "huella epigenética". Los metales pesados son ejemplos potentes:

- **Cadmio y Arsénico:** No son mutagénicos directos en el sentido clásico, pero inducen hipometilación global e hipermetilación específica de genes como *RASSF1A* y *p16*. El níquel induce la pérdida de acetilación de histonas y aumenta la metilación de H3K9 (marca represiva), silenciando genes de reparación del ADN. Estos cambios pueden persistir incluso después de cesar la exposición, explicando el riesgo a largo plazo.⁶²

5.3 Nutriepigenética: La Dieta como Modulador

La "nutriepigenética" estudia cómo los componentes bioactivos de la dieta influyen en el epigenoma, ofreciendo una vía para la quimioprevención.

- **Fitoquímicos Bioactivos:** Compuestos como el sulforafano (crucíferas), la curcumina (cúrcuma), el EGCG (té verde) y la genisteína (soja) actúan como inhibidores naturales de DNMTs y HDACs.
- **Mecanismo de Acción:** Por ejemplo, la curcumina inhibe la actividad de DNMT1, revirtiendo la hipermetilación del promotor del gen *DLEC1* en células de cáncer de colon y mama, reactivando así su expresión supresora tumoral.⁶⁶ El sulforafano inhibe las HDACs, aumentando la acetilación de histonas en el promotor de *p21* y *Bax*, induciendo arresto del ciclo celular y apoptosis.⁶⁴
- **Implicación Terapéutica:** A diferencia de las mutaciones genéticas, las marcas epigenéticas son reversibles, lo que convierte a la dieta en una herramienta poderosa para modificar el riesgo multifactorial antes de que se establezca la malignidad irreversible.⁶⁹

VI. El Microambiente Tumoral (TME) y Factores Sistémicos

El cáncer no es una colección de células aisladas, sino un órgano complejo rogue que recluta y corrompe a las células normales circundantes (estroma, vasos sanguíneos, células

inmunes).

6.1 Inflamación y la Vía NF-κB

La inflamación crónica es un factor predisponente en el 25% de los cánceres. El factor de transcripción nuclear kappa B (**NF-κB**) es el nexo molecular clave.

- **Activación:** Estímulos como infecciones (*H. pylori*), obesidad (TNF-α), tabaco o estrés activan IKK, que degrada IκB, permitiendo que NF-κB entre al núcleo.
- **Consecuencias Pro-tumorales:** NF-κB activa genes que bloquean la apoptosis (*Bcl-xL*), promueven proliferación (*Ciclina D1*), inducen inflamación (*IL-6*, *COX-2*) y estimulan angiogénesis (*VEGF*) y metástasis (*MMP-9*, *Twist* - promotor de EMT).⁷⁰
- **Paradoja Inmune:** En células tumorales, NF-κB previene la muerte. En células inmunes del microambiente (como los Macrófagos Asociados a Tumores - TAMs), NF-κB dirige un fenotipo M2 inmunosupresor que bloquea la acción de las células T citotóxicas, permitiendo el escape inmunológico.⁷⁰

6.2 Estrés Crónico y Neurobiología del Cáncer

El estrés psicológico y social se traduce en señales biológicas que impactan el TME.

- **Eje Neuroendocrino:** El estrés crónico activa el eje HPA (cortisol) y el sistema nervioso simpático (adrenalina/noradrenalina).
- **Impacto en Metástasis:** Las catecolaminas actúan sobre receptores β-adrenérgicos en células tumorales y estromales, aumentando la expresión de VEGF (angiogénesis) y MMPs (invasión). Se ha demostrado que el estrés remodela la arquitectura linfática tumoral, aumentando el diámetro de los vasos linfáticos y facilitando la diseminación de células tumorales a los ganglios linfáticos.⁷⁴
- **Inmunosupresión:** El estrés reduce la citotoxicidad de las células NK y la proliferación de células T, debilitando la vigilancia inmunológica natural contra tumores nacientes.⁷⁵

6.3 Interacción Ambiental: Radiación UV y Reparación del ADN

El cáncer de piel ilustra la interacción crítica entre un factor ambiental ubicuo (UV) y los sistemas de defensa genéticos.

- **Daño UV:** La radiación UV causa la formación de dímeros de pirimidina (CPD) en el ADN.
 - **Xeroderma Pigmentosum (XP):** En individuos sanos, el sistema de reparación por escisión de nucleótidos (NER) corrige estos daños. En pacientes con XP, mutaciones en genes NER (*XPA-XPG*) inhabilitan esta defensa. Como resultado, la exposición mínima al sol causa una acumulación catastrófica de mutaciones, elevando el riesgo de cáncer de piel miles de veces. Este modelo demuestra que la "causa" del cáncer no es solo la UV, ni solo el gen, sino la interacción funcional fallida entre ambos.⁷⁷
-

VII. El Modelo de Carcinogénesis Multietapa: Síntesis Temporal

La teoría multifactorial se operacionaliza a través del modelo clásico de carcinogénesis en múltiples etapas, que describe la evolución temporal de la enfermedad.

7.1 Etapas Definidas

1. **Iniciación:** Ocurre rápidamente. Un agente carcinógeno (químico, físico o viral) causa una mutación permanente y heredable en el ADN de una célula (ej. mutación en *RAS*). La célula está "iniciada" pero fenotípicamente es normal y puede permanecer latente durante años. Es un evento irreversible.⁸⁰
2. **Promoción:** Proceso lento y reversible. Agentes promotores (que no son necesariamente mutagénicos, como hormonas, inflamación crónica, ésteres de forbol) estimulan la proliferación clonal de la célula iniciada. La expansión clonal aumenta la probabilidad de adquirir mutaciones adicionales.⁸⁰
3. **Progresión:** Etapa final irreversible. Se caracteriza por inestabilidad genómica (kariotípica), adquisición de nuevas mutaciones (*p53*), pérdida de inhibición por contacto, angiogénesis, invasión y metástasis. La célula adquiere el fenotipo maligno completo.⁸⁰

7.2 El Cáncer Colorrectal como Paradigma Multietapa (Secuencia Adenoma-Carcinoma)

El modelo de Vogelstein para el cáncer de colon es la mejor representación molecular de este proceso secuencial:

1. **Iniciación (Epitelio Normal -> Adenoma Temprano):** Pérdida del gen *APC* (cromosoma 5q). Esto desregula Wnt y causa proliferación aberrante (pólipo). Puede ser heredado (FAP) o esporádico (dieta/azar).²⁷
2. **Promoción (Adenoma Temprano -> Intermedio):** Mutación activadora en *KRAS* (12p). Promueve crecimiento e impide apoptosis. Sinergia con dieta alta en grasas e inflamación.²⁹
3. **Progresión (Adenoma Tardío -> Carcinoma):** Pérdida del cromosoma 18q (*SMAD4*) y finalmente pérdida de *TP53* (17p). La pérdida de *p53* es el punto de inflexión hacia el carcinoma invasivo. Factores del TME como la microbiota alterada juegan un rol en estas etapas tardías.²⁹

VIII. Conclusiones y Perspectivas Futuras

La evidencia acumulada es inequívoca: el cáncer es una patología de sistemas complejos, no una enfermedad de causa única. La teoría multifactorial es el único marco que integra

coherentemente la genética, la biología molecular, la epidemiología y la toxicología ambiental.

Hallazgos Clave:

1. **Dominancia de Factores Extrínsecos:** A pesar del rol del azar estocástico, los factores ambientales y de estilo de vida modificables contribuyen a la vasta mayoría (>70%) del riesgo de cáncer, refutando el fatalismo biológico.⁸
2. **Sinergia no Aditiva:** Las interacciones entre factores de riesgo (alcohol-tabaco, asbesto-tabaco, virus-toxinas) son multiplicativas. La evaluación de riesgo debe considerar el "exposoma" total, no exposiciones aisladas.
3. **Convergencia Mecanística:** Diversas etiologías convergen en vías comunes: inflamación crónica (NF-κB), estrés oxidativo, desregulación epigenética y evasión inmune. Esto sugiere que terapias dirigidas a estas vías convergentes (ej. antiinflamatorios, moduladores epigenéticos) podrían tener amplia aplicabilidad.
4. **Genética como Modificador:** La genética germinal determina la magnitud de la respuesta al ambiente (ej. *ALDH2*, *XP*, *BRCA*), haciendo que la "dosis biológica efectiva" de un carcinógeno varíe drásticamente entre individuos.

Implicaciones para el Futuro:

La medicina de precisión debe evolucionar más allá de la secuenciación tumoral para incluir la "prevención de precisión", utilizando puntuaciones de riesgo poligénico (PRS) combinadas con análisis del exposoma para identificar individuos de alto riesgo que se beneficiarían de intervenciones específicas (ej. quimioprevención nutrieigenética). La lucha contra el cáncer no se ganará solo en el laboratorio molecular, sino mediante políticas públicas que aborden los determinantes ambientales y sociales de esta enfermedad multifactorial.

Obras citadas

1. Cancer Genetics Overview (PDQ®) - NCI, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://www.cancer.gov/publications/pdq/information-summaries/genetics/overview-hp-pdq>
2. From 'omics' to complex disease: a systems biology approach to gene-environment interactions in cancer - PubMed Central, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2876152/>
3. Decoding Cancer Risk: Understanding Gene-Environment Interactions in Cancer Development - PMC - PubMed Central, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11335134/>
4. The concept of multifactorial etiology of cancer - PubMed, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8474986/>
5. A critical examination of the "bad luck" explanation of cancer risk - PMC - NIH, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4849411/>
6. 'Bad luck' of random mutations plays major role in cancer - JHU Hub, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://hub.jhu.edu/gazette/2015/march-april/currents-random-mutations-bad-lu>

[ck/](#)

7. Full article: The importance of extrinsic factors in the development of cancers, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/23723556.2016.1143079>
8. Evaluating intrinsic and non-intrinsic cancer risk factors - PMC - NIH, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6113228/>
9. Controversy about the “Bad Luck” Cancer Hypothesis Could Lead to a Useful Tool for Planning Primary Prevention Cancer Research - ACS Publications, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.chemrestox.8b00390>
10. How the "Bad Luck" Cancer Paper was Misread by the Press - The Cancer Letter, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, https://cancerletter.com/the-cancer-letter/20150116_2/
11. “Bad luck” hypothesis and cancer prevention: translating the debate to more actions - NIH, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6458059/>
12. Substantial contribution of extrinsic risk factors to cancer development - PMC - NIH, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4836858/>
13. Intrinsic and Extrinsic Factors Impacting Cancer Stemness and Tumor Progression - MDPI, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/4/970>
14. Emerging hallmarks and enabling characteristics - Abcam, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://www.abcam.com/en-us/technical-resources/guides/cancer-hallmarks/emerging-hallmarks>
15. Hallmarks of Cancer: New Dimensions | Cancer Discovery - AACR Journals, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://aacrjournals.org/cancerdiscovery/article/12/1/31/675608/Hallmarks-of-Cancer-New-DimensionsHallmarks-of>
16. Hallmarks of Cancer: New Dimensions - PubMed, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35022204/>
17. Constitutional (germline) vs somatic (tumour) variants — Knowledge Hub, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://www.genomicseducation.hee.nhs.uk/genotes/knowledge-hub/constitutional-germline-vs-somatic-tumour-variants/>
18. Somatic Mutation vs. Germline Mutation - Cleveland Clinic, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://my.clevelandclinic.org/health/body/23067-somatic--germline-mutations>
19. The Difference Between Germline and Somatic Cells - Caris Life Sciences, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://www.carislifesciences.com/the-difference-between-germline-and-somatic-cells/>
20. Exploring the link between the germline and somatic genome in cancer - PMC - NIH, fecha de acceso: diciembre 13, 2025,

- <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5404740/>
21. Blurring the Lines Between Germline and Somatic Mutations in Cancer | OncLive, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://www.onclive.com/view/blurring-the-lines-between-germline-and-somatic-mutations-in-cancer>
 22. The two-hit theory hits 50 - PMC - PubMed Central, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8694077/>
 23. Knudson's "Two-Hit" Theory of Cancer Causation | Fox Chase Cancer Center - Philadelphia PA, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://www.foxchase.org/about-us/history/discoveries-fox-chase-research/knudsons-two-hit-theory-cancer-causation>
 24. Mourning Dr. Alfred G. Knudson: the two-hit hypothesis, tumor suppressor genes, and the tuberous sclerosis complex - PMC - NIH, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5276834/>
 25. Two-hit hypothesis - Wikipedia, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, https://en.wikipedia.org/wiki/Two-hit_hypothesis
 26. A One Pathway "Two-Different Hit" Hypothesis: Symbiosis in Transformation, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://www.personalizedmedonc.com/articles/a-one-pathway-two-different-hit-hypothesis-symbiosis-in-transformation>
 27. APC mutations in sporadic colorectal tumors: A mutational "hotspot" and interdependence of the "two hits" | PNAS, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.97.7.3352>
 28. Initiation of Colorectal Cancer: Where do the Two Hits Hit?, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.4161/cc.3.12.1186>
 29. Role of APC and DNA mismatch repair genes in the development of colorectal cancers - PMC - PubMed Central, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC317355/>
 30. Multiple Roles of APC and its Therapeutic Implications in Colorectal Cancer - PMC, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5963831/>
 31. DNA adducts from acetaldehyde: implications for alcohol-related carcinogenesis - PubMed, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16054980/>
 32. IARC group 1 - Wikipedia, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, https://en.wikipedia.org/wiki/IARC_group_1
 33. Molecular Mechanisms of Acetaldehyde-Mediated Carcinogenesis in Squamous Epithelium, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5618592/>
 34. Scientists discover new repair mechanism for alcohol-induced DNA damage, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://www.hubrecht.eu/scientists-discover-new-repair-mechanism-for-alcohol-induced-dna-damage/>
 35. Alcohol consumption and corresponding factors: A novel perspective on the risk factors of esophageal cancer (Review) - Spandidos Publications, fecha de

- acceso: diciembre 13, 2025,
<https://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2016.4401>
36. Alcohol drinking, cigarette smoking, and the development of squamous cell carcinoma of the esophagus: molecular mechanisms of carcinogenesis - PubMed, fecha de acceso: diciembre 13, 2025,
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20224883/>
 37. The synergistic effects of alcohol and tobacco consumption on the risk of esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis - PubMed, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24751582/>
 38. Asbestos, Smoking and Lung Cancer: An Update - MDPI, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/1/258>
 39. Additive Synergism between Asbestos and Smoking in Lung Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis - PMC - PubMed Central, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4537132/>
 40. Cellular mechanisms linking cancers to obesity - Cell Stress, fecha de acceso: diciembre 13, 2025,
<http://www.cell-stress.com/researcharticles/2021a-liu-cell-stress/>
 41. Mechanisms Linking Obesity and Cancer - PMC - PubMed Central - NIH, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3766377/>
 42. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease - JCI, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://www.jci.org/articles/view/92035>
 43. Obesity and Cancer Mechanisms: Cancer Metabolism | Journal of Clinical Oncology, fecha de acceso: diciembre 13, 2025,
<https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.67.9712>
 44. Mechanistic Links between Obesity, Insulin, and Cancer - PMC - NIH, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7214048/>
 45. Human Papillomavirus E6 Proteins Mediate Resistance to Interferon-Induced Growth Arrest through Inhibition of p53 Acetylation - ASM Journals, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://journals.asm.org/doi/10.1128/jvi.00987-07>
 46. The Role of HPV E6 and E7 Oncoproteins in HPV-associated Cervical Carcinogenesis - NIH, fecha de acceso: diciembre 13, 2025,
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2785934/>
 47. The Role of HPV E6 and E7 Oncoproteins in HPV-associated Cervical Carcinogenesis - Cancer Research and Treatment, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://www.e-crt.org/upload/pdf/crt-37-319.pdf>
 48. Endogenous Human Papillomavirus E6 and E7 Proteins Differentially Regulate Proliferation, Senescence, and Apoptosis in HeLa Cervical Carcinoma Cells - NIH, fecha de acceso: diciembre 13, 2025,
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC140828/>
 49. Multifactorial Etiology of Cervical Cancer: A Hypothesis - PMC - PubMed Central, fecha de acceso: diciembre 13, 2025,
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1681723/>
 50. Molecular Mechanisms of Gastric Cancer Initiation and Progression by Helicobacter pylori - PMC - NIH, fecha de acceso: diciembre 13, 2025,
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5144489/>

51. Helicobacter pylori and Gastric Cancer: Pathogenetic Mechanisms - MDPI, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/3/2895>
52. The intersection of Helicobacter pylori and gastric cancer: signaling pathways and molecular mechanisms - Frontiers, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://www.frontiersin.org/journals/cellular-and-infection-microbiology/articles/10.3389/fcimb.2025.1601501/full>
53. Molecular mechanisms of H. pylori associated gastric carcinogenesis - PMC - NIH, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4688603/>
54. Hepatitis B and C virus hepatocarcinogenesis: lessons learned and future challenges - PMC, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3071446/>
55. Molecular mechanisms of viral hepatitis induced hepatocellular carcinoma, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v26/i38/5759.htm/>
56. A Historical Overview on the Role of Hepatitis B and C Viruses as Aetiological Factors for Hepatocellular Carcinoma - MDPI, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://www.mdpi.com/2072-6694/15/8/2388>
57. Urinary Estrogen Metabolites and Self-Reported Infertility in Women Infected with Schistosoma haematobium | PLOS One - Research journals, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0096774>
58. Targeting molecular signaling pathways of Schistosoma haematobium infection in bladder cancer - Semantic Scholar, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://pdfs.semanticscholar.org/c88f/de0e2ca8e36f1542b917b1d2451c7fe91c82.pdf?skipShowableCheck=true>
59. Understanding Urogenital Schistosomiasis-Related Bladder Cancer: An Update - PMC - NIH, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6104441/>
60. Inflammatory responses to Opisthorchis viverrini infection in animal models: A comparison between susceptible and nonsusceptible hosts in different anatomical locations - NIH, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10970119/>
61. Inflammatory response to liver fluke Opisthorchis viverrini depends on host master coregulator, MTA1, a marker for parasite induced cholangiocarcinoma - PMC - PubMed Central, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3184196/>
62. Environmental Epigenetics and Its Implication on Disease Risk and Health Outcomes - PMC, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4021822/>
63. Epigenetic modifications in cancer - PMC - NIH, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3590802/>
64. Dietary phytochemicals as epigenetic modifiers in cancer: Promise and challenges - PMC, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5067170/>

65. Genes and the Environment in Cancer: Focus on Environmentally Induced DNA Methylation Changes - MDPI, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://www.mdpi.com/2072-6694/15/4/1019>
66. Dietary Compounds as Epigenetic Modulating Agents in Cancer - Frontiers, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://www.frontiersin.org/journals/genetics/articles/10.3389/fgene.2019.00079/full>
67. Epi-nutrients for cancer prevention: Molecular mechanisms and emerging insights - PMC, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12263776/>
68. Epigenetic Properties of Compounds Contained in Functional Foods Against Cancer - MDPI, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://www.mdpi.com/2218-273X/15/1/15>
69. Anticancer Natural Compounds as Epigenetic Modulators of Gene Expression - PMC, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5345332/>
70. NF- κ B signaling pathway in tumor microenvironment - PMC - PubMed Central, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11530992/>
71. NF- κ B, an Active Player in Human Cancers - AACR Journals, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://aacrjournals.org/cancerimmunolres/article/2/9/823/467623/NF-B-an-Active-Player-in-Human-Cancers>
72. The Role of Inflammation in Cancer: Mechanisms of Tumor Initiation, Progression, and Metastasis - MDPI, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://www.mdpi.com/2073-4409/14/7/488>
73. The tumor microenvironment and its role in promoting tumor growth - PMC - NIH, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3689267/>
74. Chronic stress-induced immune dysregulation in cancer: implications for initiation, progression, metastasis, and treatment - PMC - PubMed Central, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7269780/>
75. Chronic Stress: Impacts on Tumor Microenvironment and Implications for Anti-Cancer Treatments - PMC - PubMed Central, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8640341/>
76. Investigating the crosstalk between chronic stress and immune cells: implications for enhanced cancer therapy - Frontiers, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://www.frontiersin.org/journals/neuroscience/articles/10.3389/fnins.2023.1321176/full>
77. Xeroderma Pigmentosum – Facts and Perspectives - Anticancer Research, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://ar.iijournals.org/content/38/2/1159>
78. Xeroderma pigmentosum genes: functions inside and outside DNA repair - Oxford Academic, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://academic.oup.com/carcin/article/29/3/455/2476536>

79. Xeroderma Pigmentosum - GeneReviews® - NCBI Bookshelf - NIH, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1397/>
80. 7.2: Carcinogenesis - Medicine LibreTexts, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, [https://med.libretexts.org/Courses/American_Public_University/APUS%3A_An_Introduction_to_Nutrition_\(Byerley\)/APUS%3A_An_Introduction_to_Nutrition_1st_Edition/07%3A_Nutrition_and_Cancer/7.02%3A_Carcinogenesis](https://med.libretexts.org/Courses/American_Public_University/APUS%3A_An_Introduction_to_Nutrition_(Byerley)/APUS%3A_An_Introduction_to_Nutrition_1st_Edition/07%3A_Nutrition_and_Cancer/7.02%3A_Carcinogenesis)
81. Cancer Development | CancerQuest, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://cancerquest.org/cancer-biology/cancer-development>
82. An evolutionary model for initiation, promotion, and progression in carcinogenesis - Spandidos Publications, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijo.32.4.729/download>
83. Multistage Progression - Dynamics of Cancer - NCBI Bookshelf - NIH, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1562/>