

*Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara*

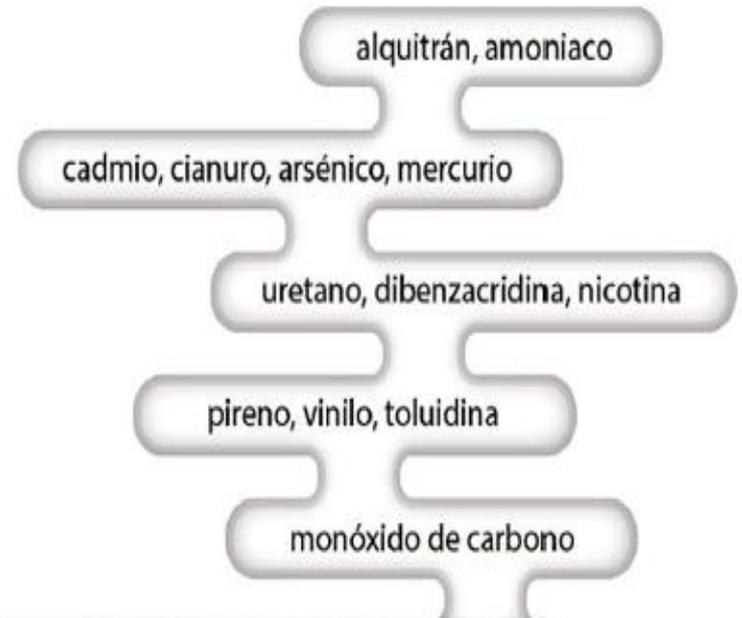
*Estrés oxidativo, inflamación y mecanismos epigenéticos  
relacionados al humo de tabaco en la carcinogénesis cervical*

*Autores: Dr. C. Danay Heredia Ruíz*

*Dr. C. Douglas Fernández Caraballo*

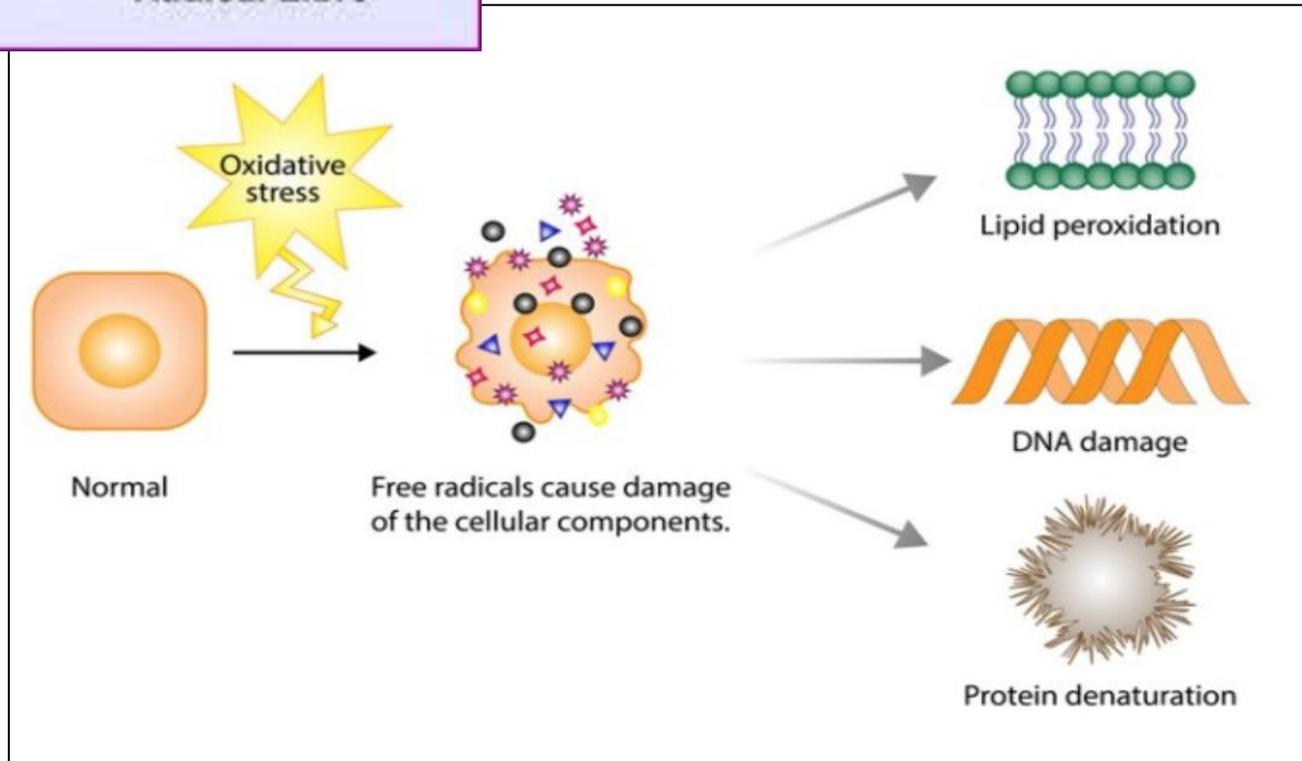
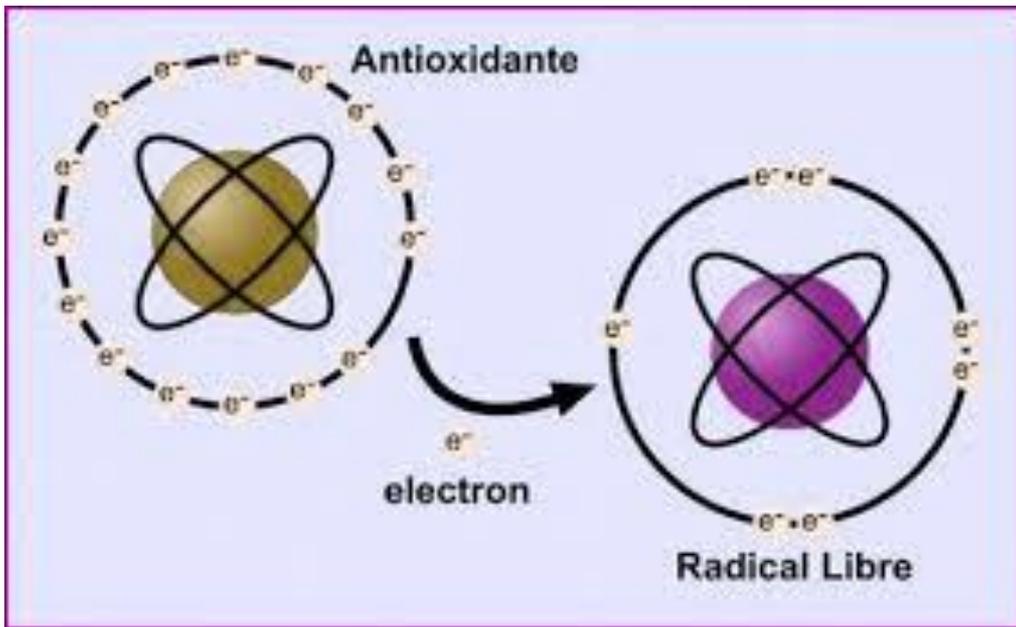
# HUMO DE TABACO

El humo de tabaco contiene alrededor de 7000 compuestos químicos, de ellos 250 considerados nocivos, más de 50 carcinógenos y algunos con propiedades radioactivas o venenosas. Todos con repercusión desfavorable para la salud.



# ESTRÉS OXIDATIVO

- ❖ El oxígeno es una molécula imprescindible para la vida, pero su alta reactividad también la hace tóxica, de ahí el término «**paradoja del oxígeno**».
- ❖ Existen especies químicas que presentan un electrón desapareado en su último orbital, denominados **radicales libres (RL)**, muy inestables.
- ❖ Para lograr el equilibrio molecular «roban» el electrón requerido a la molécula más cercana (proteínas, carbohidratos, lípidos, etc.) volviéndola entonces inestable y creando una reacción en cadena.
- ❖ Entre los RL o especies reactivas del oxígeno (ERO) se encuentran el anión superóxido ( $O_2^-$ ), el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), el radical hidroxilo ( $OH^-$ ), el oxígeno singlete, entre otros.

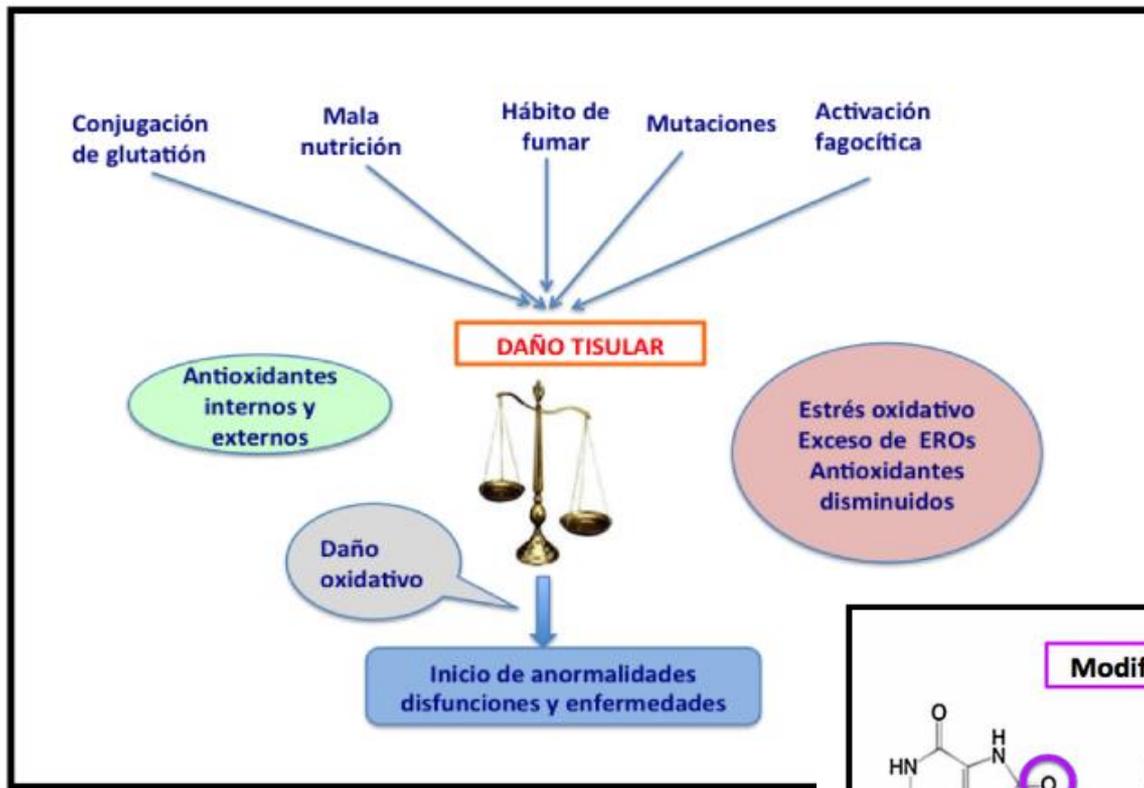


- ❖ Existen **factores ambientales** que también originan RL: radiaciones ionizantes, luz ultravioleta, polución atmosférica, combustión de compuestos orgánicos que producen humo, xenobióticos, etc.
- ❖ Para neutralizar, reducir o eliminar los RL o ERO, el organismo cuenta con una línea de **defensa antioxidante** de origen endógeno (enzimas y cofactores enzimáticos) y exógeno (vitaminas y minerales de la dieta).
- ❖ Cuando se pierde el equilibrio entre pro-oxidantes (RL o ERO) y antioxidantes, a favor de los primeros, se produce **Estrés Oxidativo** que contribuye al desarrollo de múltiples enfermedades (cardiovasculares, metabólicas, infecciosas, cáncer...).

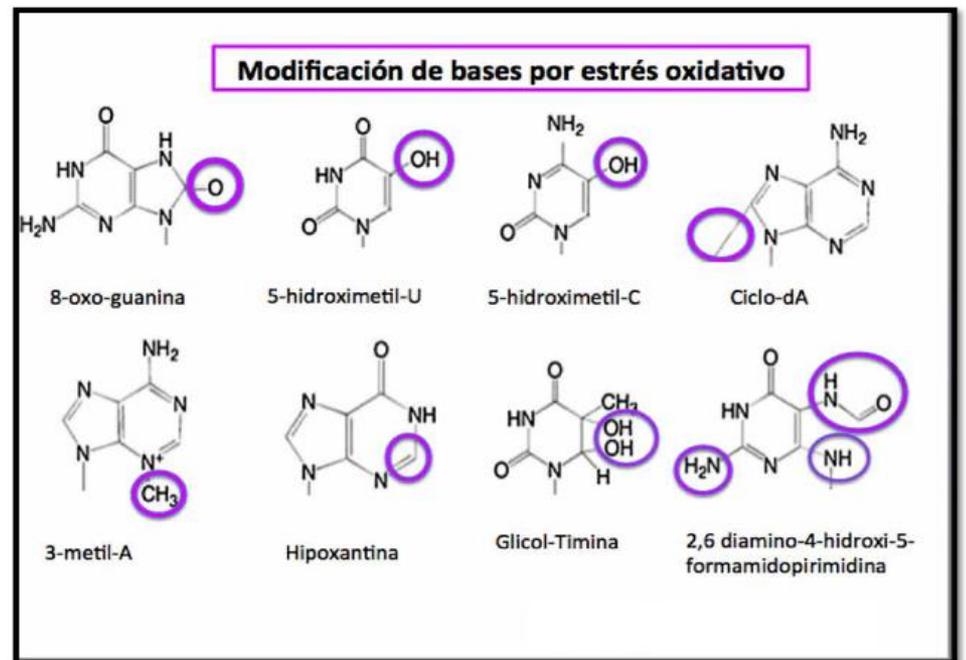


# HUMO DE TABACO - ESTRÉS OXIDATIVO

- ❖ El humo de tabaco contiene gran cantidad de especies reactivas del oxígeno y el nitrógeno (**ERONS**), capaces de dañar células y tejidos.
- ❖ Una bocanada de humo introduce alrededor de  **$10^{15}$  radicales libres**, que generan desbalance oxidativo y superan la capacidad antioxidante del organismo.
- ❖ El **desbalance redox** produce estrés oxidativo que induce peroxidación lipídica, ruptura de cadenas de ADN y modificaciones en sus bases, lo que conlleva a la apoptosis o necrosis celular.
- ❖ Se produce **disminución en los niveles de antioxidantes naturales** como la vitamina C y beta caroteno, lo que debilita la defensa antioxidante del organismo e incrementa la vulnerabilidad al daño oxidativo.



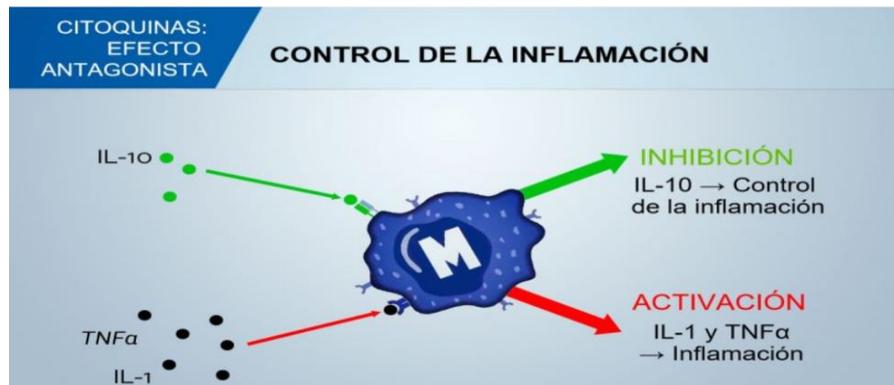
Fuente: Adaptado de Saeidnia y Abdollahi, 2013.



Fuente: Adaptado de Birben *et al.*, 2012.

# INFLAMACIÓN

- ❖ La inflamación es una respuesta normal del organismo ante una lesión, irritación, infección o daño en los tejidos.
- ❖ Es un proceso mediado por sustancias químicas como la histamina y citoquinas que tiene como **objetivo aislar, destruir el agente dañino y reparar el tejido afectado.**
- ❖ Puede ser **aguda**, de inicio rápido y corta duración o **crónica** de tiempo prolongado y asociado a enfermedades persistentes
- ❖ Se considera un mecanismo de defensa pero si se mantiene en el tiempo o se dirige contra tejidos sanos puede volverse perjudicial.



# HUMO DE TABACO - INFLAMACIÓN

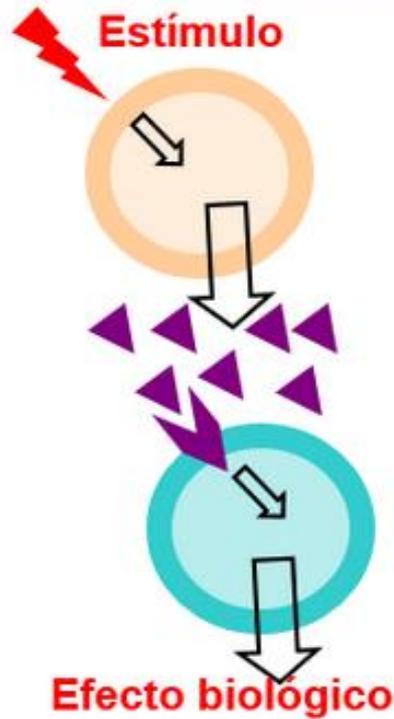
- ❖ El estrés oxidativo inducido por el humo, **activa factores de transcripción sensibles al estado redox**, como NF-kappa y AP-1, que regulan la expresión de genes proinflamatorios, promueven una respuesta inflamatoria crónica y contribuyen a enfermedades pulmonares, cardiovasculares y procesos tumorales.
- ❖ **Induce liberación de citoquinas proinflamatorias** como IL-8 y TNF- $\alpha$ , que causa acumulación de neutrófilos y la actividad de enzimas que exacerban la inflamación y dificultan la reparación tisular.
- ❖ **Altera la función inflamatoria** de manera compleja mediante la generación de efectos tanto proinflamatorios como inmunomoduladores, en dependencia del tipo de receptor estimulado.

La célula estimulada produce citocinas

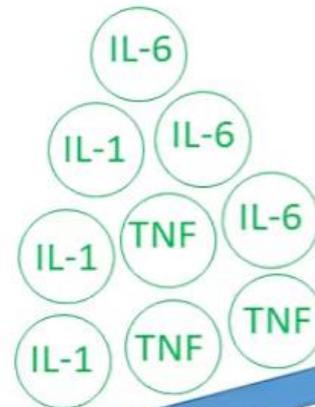
La citocina es secretada

Unión y activación del receptor específico en una célula diana

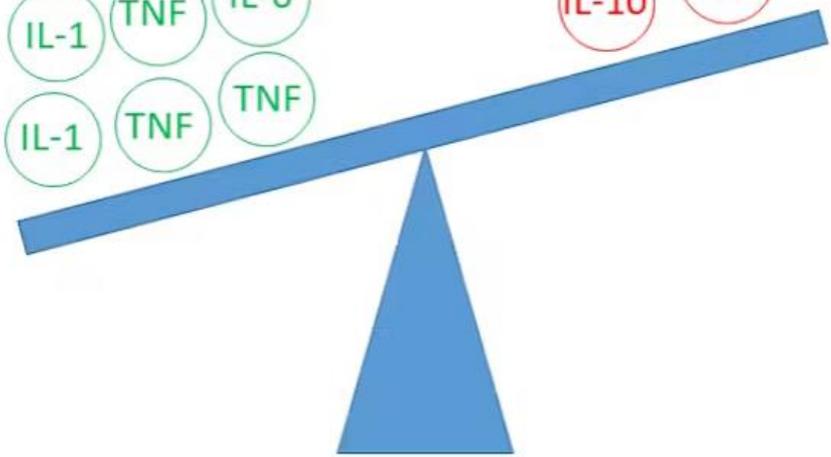
Activación celular



Citocinas proinflamatorias



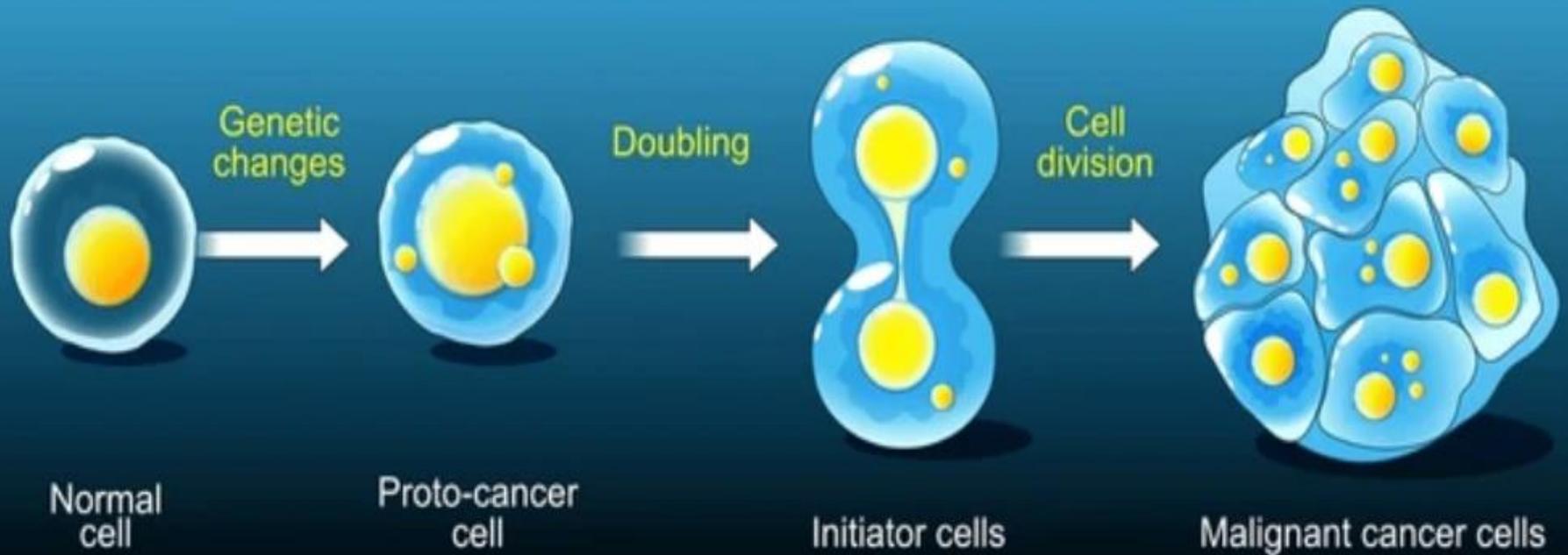
Citocinas antiinflamatorias



# CARCINOGENÉISIS

- ❖ Proceso biológico en el cual una célula normal sufre una **transformación progresiva** que la convierte en una célula cancerosa.
- ❖ El fenómeno implica **alteraciones moleculares, genéticas y epigenéticas** que influyen sobre el control del crecimiento y diferenciación celular, conllevando a la formación de un tumor maligno.
- ❖ Etapas principales:
  - ✓ **Iniciación:** ocurre una mutación genética irreversible por la acción de un agente carcinógeno
  - ✓ **Promoción:** las células iniciales proliferan y acumulan alteraciones
  - ✓ **Progresión:** las células adquieren características malignas, como la capacidad de invadir otros tejidos y diseminarse (metástasis)

# CARCINOGENESIS

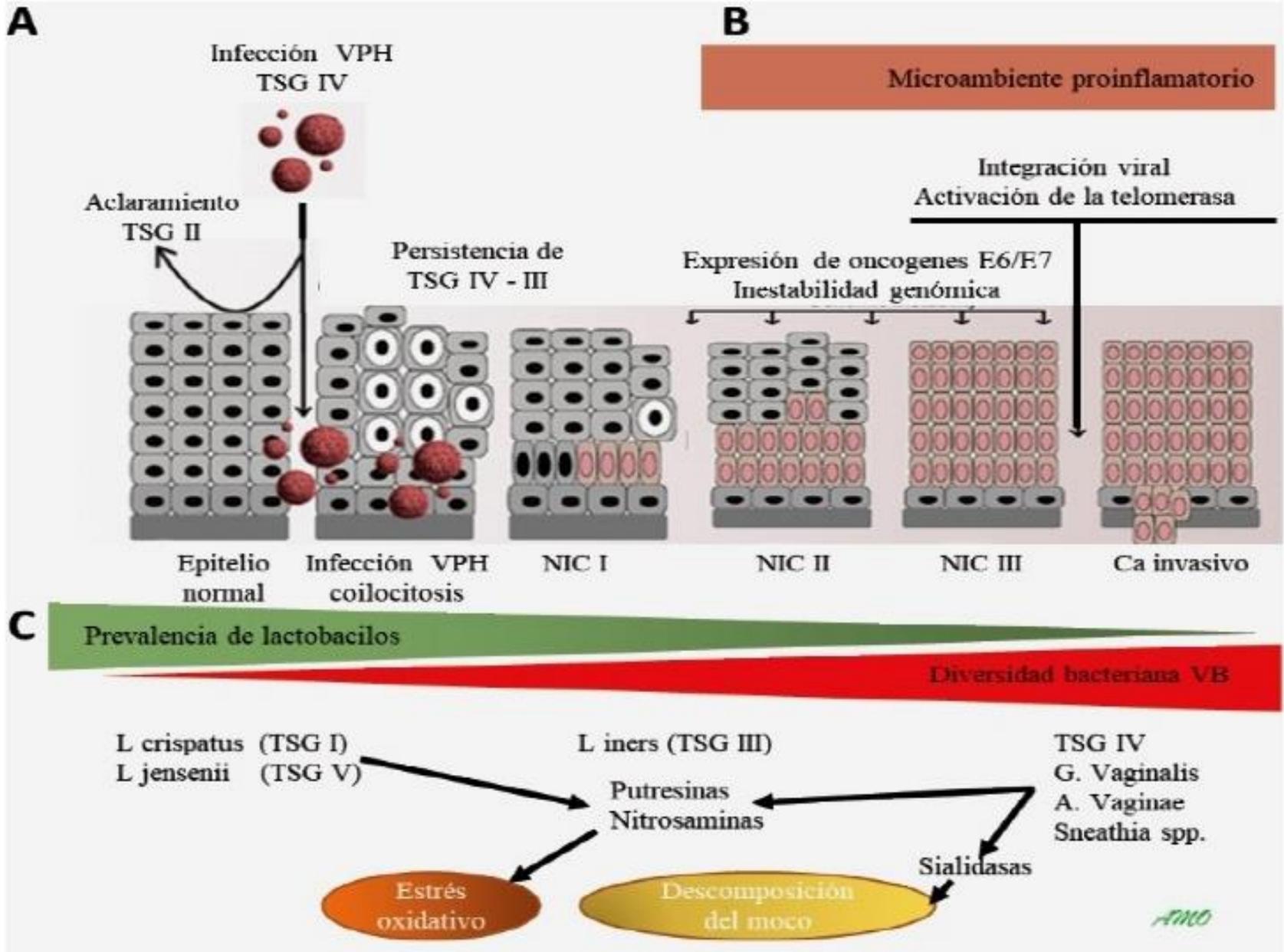


## HUMO DE TABACO – CARCINOGENESIS CERVICAL

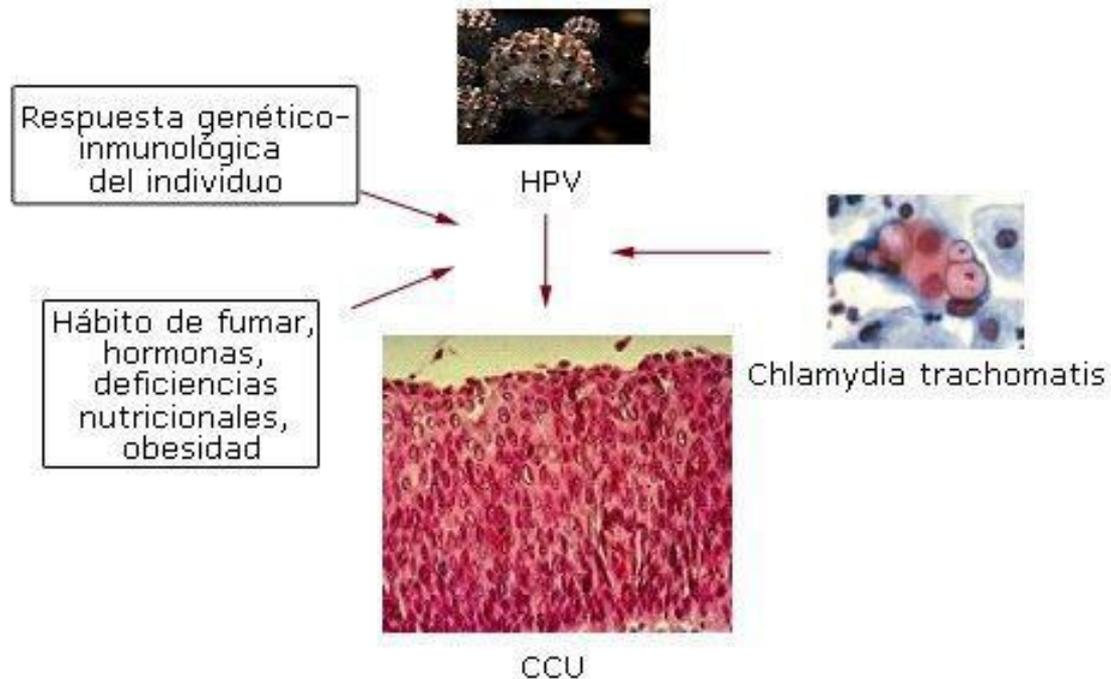


- ❖ El desarrollo de lesiones precancerosas y cáncer de cuello uterino se produce en un 99 % debido a la infección por Virus de Papiloma Humano (VPH), considerado el agente etiológico principal.
- ❖ Entre los factores de riesgo según estilo de vida para el cáncer de cuello uterino resalta el consumo de tabaco o cigarro.
- ❖ Las mujeres que fuman tienen 6,5 veces más probabilidad de desarrollar cáncer de cérvix que las mujeres que no fuman.

- ❖ Los carcinógenos del tabaco juegan un papel crucial en la transformación maligna del cuello uterino al actuar en las tres etapas de la carcinogénesis: **iniciación, promoción y progresión.**
- ✓ **Debilitan la inmunidad en el cuello uterino**, lo que facilita la persistencia de infecciones por VPH, especialmente los tipos 16 y 18, principales causantes del cáncer cervical, dificultan la eliminación efectiva del virus y aumenta el riesgo de lesiones precancerosas y cáncer.
- ✓ **Induce un estado inflamatorio en el epitelio cervical** que promueve la liberación de citocinas proinflamatorias y factores de crecimiento, favoreciendo la proliferación celular y la angiogénesis, condiciones que facilitan el desarrollo tumoral.



❖ **Los componentes del tabaco alteran la microbiota vaginal**, reduciendo la diversidad y favoreciendo la proliferación de microorganismos patógenos, lo que aumenta la susceptibilidad a infecciones, creando un ambiente propicio para la infección y persistencia del VPH.



**Fig. 1.** Cofactores del virus del papiloma humano (VPH) en la etiología del cáncer de cuello de útero.

- ❖ Los hidrocarburos aromáticos policíclicos y nitrosaminas se metabolizan en el organismo a formas reactivas que se unen covalentemente al ADN. Esto provoca la aparición de **aductos que alteran la estructura de esta macromolécula**, lo que dificulta su replicación y reparación. Propician rupturas de cadena simple y doble, así como modificaciones en las bases nitrogenadas que comprometen la integridad genética de las células cervicales y pueden provocar **mutaciones que favorecen la transformación maligna**.



- ❖ El tabaco **induce hipermetilación en las regiones promotoras de genes supresores de tumores**, lo que silencia su expresión y permite la proliferación celular descontrolada y la evasión de la apoptosis en células cervicales.
- ❖ La modificación de histonas y reestructuración de la cromatina alteran la accesibilidad del ADN para la maquinaria de transcripción, lo que **afecta la expresión de genes relacionados con el control del ciclo celular**, reparación del ADN e inflamación, favoreciendo un ambiente propicio para la carcinogénesis.

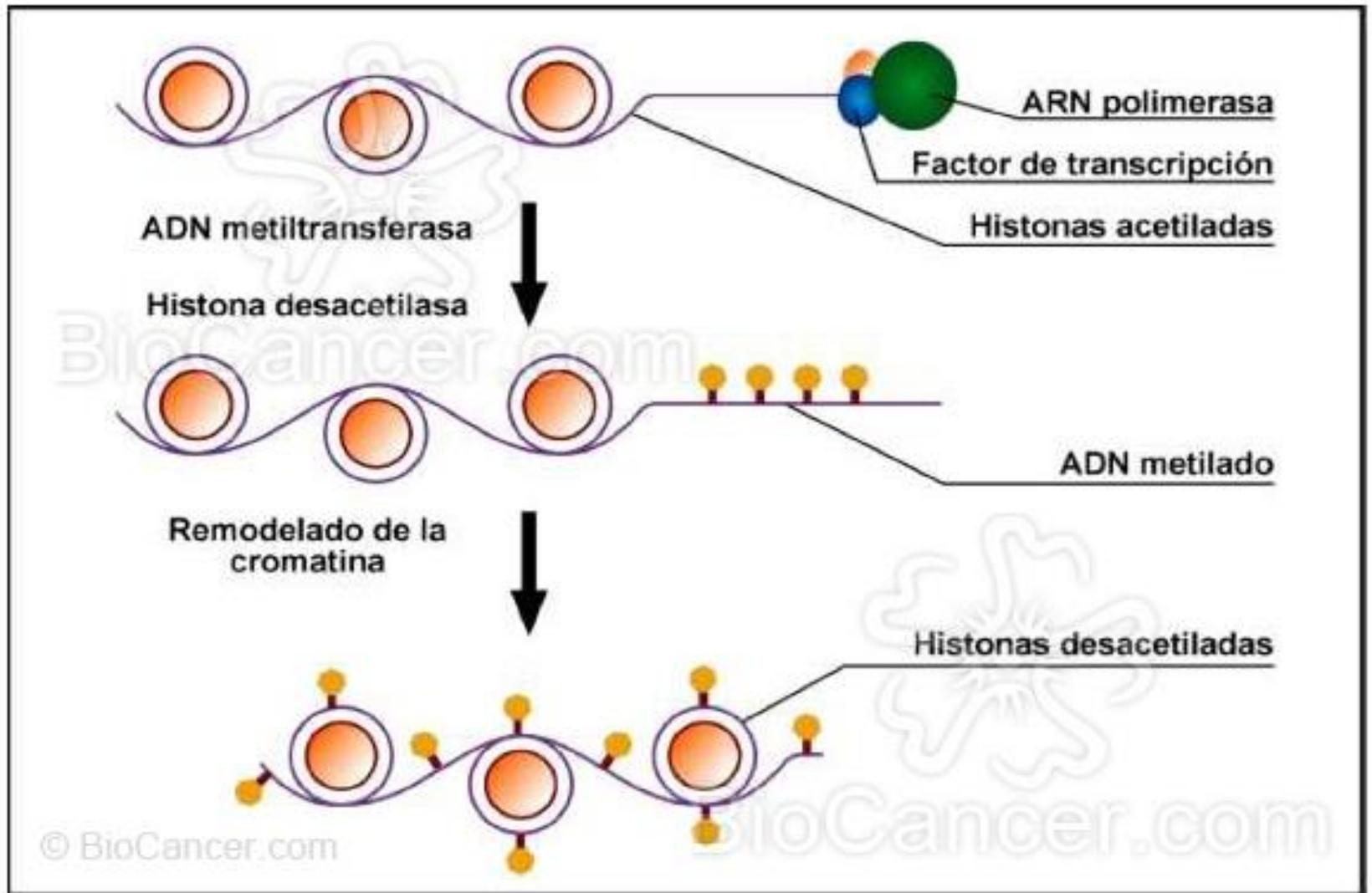


Figura 1.- Cambios epigenéticos

# CONSECUENCIAS DEL TABACO EN LA CARCINOGENÉISIS

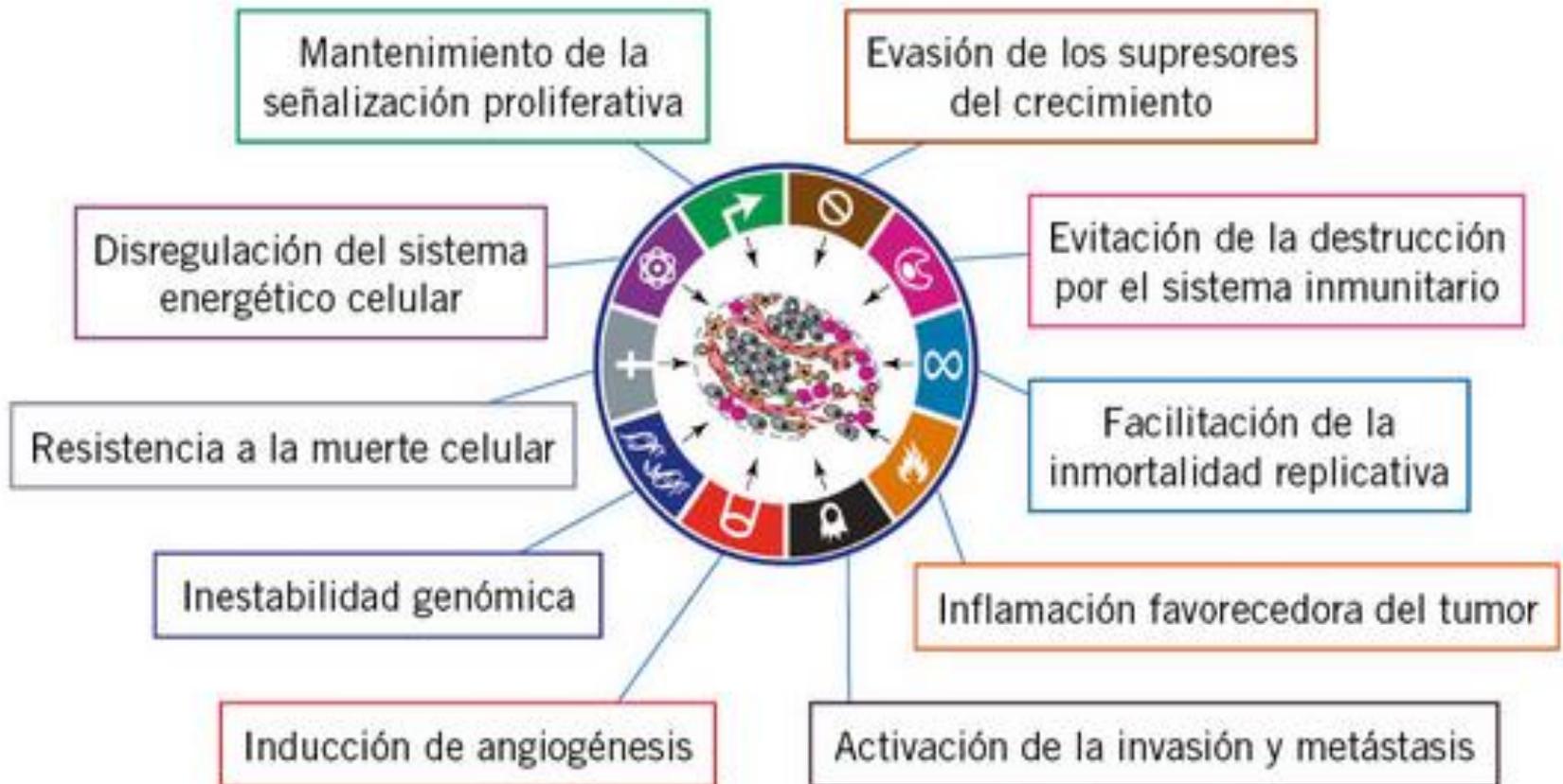


Figura 1. *Hallmarks* del cáncer. Adaptado de Hanahan. Cell. 2011.

## CONCLUSIONES

- ❖ La exposición al humo de tabaco incrementa el riesgo de múltiples tipos de cáncer, debido a la combinación de daño oxidativo, inflamación persistente y alteraciones genéticas causadas por los compuestos químicos del humo.
- ❖ En mujeres expuestas al tabaco con alteración en el epitelio cervical, se han observado procesos inflamatorios y cambios epigenéticos que contribuyen al estrés oxidativo y la evasión de la respuesta inmune ante la infección por VPH, lo que conlleva a la transformación celular e incremento del riesgo a padecer cáncer.

# BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- 1- İlkan Kayar, Goksu Goc, Ferhat Cetin, Özer Birge. Impact of Smoking on Cervical Histopathological Changes in High-Risk HPV-Positive Women: A Matched Case–Control Study. *Medicina* 2025; 61 (2): 235. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1648-9144/61/2/235>
- 2-Núñez-Troconis José. Papel del virus del papiloma humano en el desarrollo del cáncer del cuello uterino. *Invest. clín* [Internet]. 2023 Jun [citado 2025 Abr 30] ; 64( 2 ): 233-254. Disponible en: <https://doi.org/10.54817/ic.v64n2a09>.
- 3- Núñez-Troconis José, Molero Antonio. Microbiota vaginal y cáncer de cuello uterino. *Invest. clín* [Internet]. 2024 Mar [citado 2025 Abr 30] ; 65( 1 ): 109-119. Disponible en: <https://doi.org/10.54817/ic.v65n1a10>.
- 4- Pérez CR, Cordero GY, del Río BT. Mujeres fumadoras y su asociación con atipia del cérvix uterino en Las Tunas, Cuba. *Revista Médica Sinergia*. 2019;4(07). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/sinergia/rms-2019/rms197a.pdf>
- 5- Rubio González, Tamara. *Genética del cáncer*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas 2021. Disponible en: <https://instituciones.sld.cu/inor/files/2023/03/Genetica-del-Cancer.pdf>
- 6-Da Silva MLR, De Albuquerque BHDR, Allyrio TADMF, De Almeida VD, Cobucci RNDO, Bezerra FL, et al. The role of HPV-induced epigenetic changes in cervical carcinogenesis (Review). *Biomedical Reports*, 2021; 15(1): 60. Disponible en: <https://doi.org/10.3892/br.2021.1436>