

La dieta y el proceso del cáncer

El cáncer entraña procesos biológicos fundamentales que están relacionados con la replicación desordenada de células y la muerte celular, y la desorganización de estructuras orgánicas: quizás el cáncer sea el precio que los seres humanos pagan por su genoma flexible y su desarrollo evolutivo.

En este capítulo se resume el papel que desempeñan los alimentos y la nutrición en los procesos que protegen contra el cáncer y en los que lo promueven.

La primera sección explica la naturaleza del cáncer, cómo se ha categorizado, y por qué ciertos cánceres son más comunes en la infancia y otros en la vida adulta. En la segunda sección se resumen las principales causas del cáncer.

El resto del capítulo describe los pasos en el proceso del cáncer y muestra cómo cada uno de ellos puede verse afectado por la dieta, la obesidad, la actividad física, etcétera. La modificación del riesgo mediante factores alimentarios puede ocurrir en diferentes etapas del proceso del cáncer. Por ejemplo, estos factores pueden reducir los efectos de los carcinógenos ambientales, dañar el ADN directa o indirectamente, y promover o inhibir la progresión del cáncer.

A veces se piensa que los alimentos y la nutrición modifican el riesgo de cáncer solo en la medida en que las dietas puedan contener sustancias carcinogénicas específicas. Si bien se han identificado algunos carcinógenos en alimentos y bebidas, esto parece contribuir solo ligeramente al impacto general de la dieta sobre el riesgo de cáncer. Primero, la cuestión del papel que desempeñan los alimentos y la nutrición en la modificación del proceso del cáncer es mucho más compleja. Segundo, los efectos más importantes de la dieta pueden ser mediados por acciones que inhiban el proceso del cáncer.

La información detallada de este capítulo refleja la explosión de recientes indagaciones sobre la actuación de las células y del proceso del cáncer en sí mismo. El capítulo termina con una figura que brinda una visión gráfica de las diferentes etapas en las que la dieta puede modificar el proceso del cáncer.

Los mecanismos específicos mediante los cuales los componentes individuales de la dieta afectan al proceso del cáncer, con frecuencia no son totalmente comprendidos, e incuestionablemente aún quedan muchos por identificar. No obstante, el conocimiento actual brinda esclarecimientos claves en el proceso del cáncer, que debieran, a su vez, aportar recomendaciones destinadas a prevenirlo.

El cáncer es similar a otras enfermedades crónicas, tales como las enfermedades coronarias, y a las enfermedades infecciosas y carenciales, pues las causas subyacentes fundamentales son ambientales. Entre estas causas, los alimentos y la nutrición son modificadores

importantes del riesgo de cáncer. El cáncer, sin embargo, se diferencia de otras enfermedades en que los cambios en la información genética codificada en el ADN de las células son fundamentales a su naturaleza.

Esto no quiere decir que el cáncer sea una enfermedad principalmente hereditaria, aunque una proporción pequeña de cánceres, aún no cuantificada, es resultado directo de la herencia de genes con predisposición. Más bien, una parte fundamental del proceso del cáncer implica daño al ADN de las células que constituyen la masa cancerosa. Este daño se acumula en el tiempo: células malignas se replican y escapan a los mecanismos que usualmente están destinados a proteger al organismo del crecimiento y diseminación de dichas células. Estos mecanismos protectores son tanto internos (en los propios sistemas del organismo) como externos (el ambiente, incluidos los alimentos y la nutrición).

El cáncer puede considerarse una enfermedad de las células; se caracteriza por un exceso de células por encima de la cantidad que se necesita para la función normal del órgano afectado. El cáncer casi siempre aparece en un órgano específico como el pulmón, el hígado o la mama, y las causas de estos cánceres distintos a menudo son diferentes.

Los biólogos celulares y moleculares están muy interesados en los fenómenos que tienen lugar en la célula, pero los médicos y cirujanos tratan la enfermedad centrandose en el órgano específico comprometido. En contraste, el epidemiólogo especializado en cáncer, toma en cuenta las diferencias en los patrones de cánceres específicos y en los patrones de riesgo en poblaciones completas, y trata de identificar las causas subyacentes de estas diferencias, si es que existen, en relación con factores tales como los hábitos alimentarios y de ejercicios, el uso de tabaco, alcohol y otras drogas, la raza, la etnia, la geografía, la historia familiar o la ocupación.

Dos características del cáncer ayudan a la comprensión del papel de la dieta en el proceso de la enfermedad. Primero, el cáncer es una enfermedad rara a nivel celular. Hasta el 30% de todos los individuos en el mundo desarrollado padecerán uno del extenso número de cánceres en algún momento de sus vidas. No obstante, si se toma en consideración el número de células en riesgo (en cada ser humano existen alrededor de 10.000.000.000.000 o 10^{13} células) y el hecho de que, en general, ninguna o solo una de estas células crece y se replica para presentarse como un cáncer clínico, es obvio que es una enfermedad que solo raramente escapa a los sistemas protectores normales.

El segundo punto es que el ADN es susceptible tanto al cambio como al daño; esto es esencial para su capacidad de evolucionar y adaptarse. Si el ADN no se pudiera cambiar por fuerzas del medio ambiente, no se presentarían las variaciones en el potencial genético

que dan lugar a la selección natural. El cáncer es, en definitiva, el precio que pagamos por la adaptabilidad a largo plazo de la especie humana.

2.1 LA NATURALEZA DEL CÁNCER

El cáncer es una enfermedad conocida desde la antigüedad (Pitot, 1986). La palabra deriva del termino “cangrejo” en latín, y parece haber sido descrita por primera vez en una colección de trabajos (entre el año 500 aC y el 200 dC) atribuidos a Hipócrates y a otros médicos griegos. Ellos reconocieron la presentación clínica de una variedad de tumores y los clasificaron como carcinos o de crecimientos benignos, los cuales estaban circunscritos y no se extendían, o como carcinomas o crecimientos en forma de cangrejo, que invadían el tejido circundante y causaban la muerte del paciente. El término “neoplasia” fue acuñado después por Galeno (200 años dC), que definió los cánceres como nuevos crecimientos que eran “contrarios a la naturaleza”.

La habilidad de las neoplasias para migrar hacia otros tejidos u órganos y formar tumores adicionales también fue reconocida y descrita como una *metástasis*, término derivado de la palabra griega que significa cambiar de lugar. Sin embargo, desde esos tiempos remotos y a lo largo de la Edad Media el cáncer fue generalmente considerado, junto a otras enfermedades, como una consecuencia de alteraciones en los cuatro humores corporales (sangre, flema, bilis amarilla y bilis negra), los cuales definían los principales atributos de la fisiología del individuo y, cuando estaban descompensados, provocaban enfermedades.

La formación de células cancerosas como tal, no fue apreciada sino hasta el desarrollo del microscopio compuesto y su aplicación a la patología en el siglo XIX (el estudio de tejidos enfermos). En la primera mitad del siglo XIX, un grupo de científicos que incluía a Schwann, Reichert, Remak y Virchow desarrolló extensamente la teoría celular. Un fisiólogo alemán llamado Johannes Müller, integrante de este grupo, observó que los tumores, como todas las cosas vivientes, estaban compuestos por células individuales. Sin embargo, se percató de que las células cancerosas parecían ser bastante diferentes de las células normales y que con frecuencia se parecían a las que se encontraban en los embriones de crecimiento rápido.

Hacia 1865, Thiersch había llegado a la conclusión de que los tumores de los recubrimientos interiores y exteriores del cuerpo (tumores epiteliales) surgían de células epiteliales normales. El próximo paso importante fue la diferenciación de los tumores que realizó von

Recklinghausen en la década de 1860 entre los de origen inflamatorio y los de origen no inflamatorio; esta distinción se tornó aún más clara en la medida en que se fue estableciendo el papel de las bacterias en las enfermedades infecciosas.

A principios del siglo XX, los avances posteriores en la patología microscópica y el tratamiento quirúrgico del cáncer condujeron a que el estudio de los tumores se convirtiera en una disciplina científica independiente llamada oncología. James Ewing, patólogo estadounidense, definió las neoplasias como nuevos crecimientos autónomos de tejido, que incluyen un grupo anómalo de células que crece de tal manera que no está en coordinación con el tejido normal circundante. Esta definición, expuesta en la década de 1920, aportó una base biológica para la comprensión de la célula del cáncer, y condujo a nuestra clasificación moderna de los tumores según su tejido de origen, sus propiedades de crecimiento y su capacidad de invadir otros tejidos, de hacer metástasis y, por último, de causar la muerte.

OBSERVACIONES INICIALES SOBRE ALIMENTOS, NUTRICIÓN Y CÁNCER

En comparación con el reconocimiento del cáncer como una enfermedad diferente, el reconocimiento de la dieta como posible factor contribuyente es de origen más reciente. En 1914, Peyton Rous observó que la restricción del consumo de alimentos demoraba el desarrollo de las metástasis de tumores en ratones. En los decenios de 1920 y 1930, la acumulación de estadísticas vitales por parte de compañías de seguro demostró una asociación entre la obesidad y la mortalidad por cáncer en diferentes órganos. En el decenio de 1930 comenzó a explorarse el papel de la dieta en los cánceres humanos, y ya en aquella etapa surgieron pruebas sobre la capacidad de reducir el riesgo de cáncer mediante un mayor consumo de alimentos vegetales (Stocks y Karn, 1933). Hacia 1940 (Tannenbaum, 1940), fueron reconocidos los efectos protectores de la subalimentación en la formación de tumores en animales experimentales.

En la década de 1980, Doll y Peto (Doll y Peto, 1981) intentaron la primera cuantificación relativa de las contribuciones ambientales de una variedad de factores, tales como la dieta, el tabaco, el alcohol, la ocupación y la radiación. Este trabajo fue notable al menos por dos razones. Primero, porque a pesar de la amplia variedad de estimaciones sobre la contribución de la dieta a la causa del cáncer, se precisó que era razonablemente comparable con el tabaco. Segundo, porque aunque los autores identificaron algunos agentes muy específicos

(algunos antioxidantes sintéticos) como con posibilidad de ejercer una influencia preventiva en relación con el cáncer, los hábitos alimentarios fueron mucho más ampliamente identificados por su contribución al aumento del riesgo. Este informe centra su atención, además, en los factores de la dieta que, a partir de las pruebas actuales, protegen contra el cáncer.

CÁNCER Y CÉLULAS

Como se mencionó anteriormente, el cuerpo humano adulto está compuesto por unas 10^{13} células. Como todo parte de una sola célula (el óvulo fertilizado), resulta obvio que la replicación de las células es una función normal esencial. En el embrión y en el feto la replicación de las células da lugar a todos los órganos, sistemas y partes que constituyen el cuerpo. Durante la lactancia, la niñez y la adolescencia, la división de las células permite adquirir la talla del adulto. Después de una herida, la multiplicación de las células actúa para la regeneración y reparación del tejido dañado.

A lo largo de la vida se produce una sustitución regular de las células en muchas partes diferentes del cuerpo. Esto incluye:

- Los tejidos de todos los órganos del cuerpo que interactúan con el medio, por ejemplo, la piel, el tracto respiratorio, los órganos digestivos y los glóbulos blancos que combaten las infecciones;
- Los órganos que segregan productos, ya sea dentro o fuera del cuerpo, por ejemplo, la mama, los órganos endocrinos, el hígado y el páncreas;
- Los órganos que se preparan cíclica e intermitentemente para la reproducción, en particular el tejido que recubre el útero, el endometrio, los órganos que producen células reproductivas, los testículos y ovarios.

La división celular es fundamental para la función de todos los sistemas adultos excepto el sistema nervioso, los músculos y los huesos. Hasta los huesos, cuando se rompen, mantienen la capacidad de replicación celular.

Una característica fundamental de los tumores (o neoplasias) es un aumento en el número de células por encima de los requerimientos del crecimiento, reparación y reproducción del órgano que los alberga. Los tumores se dividen en dos categorías: benignos y malignos (Pitot, 1986). Los tumores benignos se caracterizan por un crecimiento relativamente lento, porque se encapsulan y no son invasores y por su similitud microscópica con el tejido normal circundante. Las células de un tumor benigno suelen ser de tamaño y aspecto

uniformes y sus núcleos se presentan normales y contienen el número y estructura normales de cromosomas (material genético de las células que contiene el ADN). En contraste, los tumores malignos por lo general muestran un rápido crecimiento e invaden tejidos normales adyacentes. Las células de un tumor maligno con frecuencia tienen una forma larga y anormal. Bajo el microscopio, las células cancerosas suelen recordar a células embrionarias o indiferenciadas (anaplásticas), pero también pueden mostrar núcleos aberrantes y una cantidad anormal de cromosomas. La presencia y naturaleza del tumor maligno, en el momento de la presentación clínica, es lo que determina el diagnóstico de cáncer; el tratamiento está determinado por el órgano del cuerpo comprometido, el tipo de tumor, su crecimiento y el grado de diseminación. La enfermedad y su tratamiento, en conjunto, determinan la predicción del pronóstico y la supervivencia.

La denominación y clasificación de un tumor se determinan no solo a partir de su condición de benigno o maligno, sino también por el tipo de célula y tejido de origen. En general, el sufijo “-oma” unido a un tipo de célula o tejido (por ejemplo, papiloma), significa que se trata de un tumor benigno, mientras que los tumores malignos se describen como carcinomas, si derivan de tejido epitelial (por ejemplo, adenocarcinoma); sarcomas, si derivan de tejido mesenquimal; o se agrega el término “maligno” (por ejemplo, melanoma maligno).

EL CRECIMIENTO DEL CÁNCER

El crecimiento de un tumor maligno por lo general destruye el tejido circundante, induce un aumento en la formación de vasos sanguíneos para aportar nutrientes a las células cancerosas que se multiplican, y con el tiempo puede extenderse a tejidos distantes (metástasis).

La metástasis entraña la liberación de células carcinógenas y su paso a la circulación sanguínea o linfática, desde donde pueden alcanzar y colonizar otros órganos y crecer en forma de masas de tumores secundarios. Estas células metastásicas no son solo células fortuitas que se separan de la masa tumoral principal; en realidad ya ellas están adaptadas para el crecimiento en otras partes nuevas del cuerpo, aunque el mecanismo aún no es bien conocido. El crecimiento de los tumores malignos a menudo continúa a expensas del huésped, lo que trae por resultado un desgaste o depauperación del cuerpo llamado caquexia, aunque esto puede ser en parte un mecanismo de defensa contra el cáncer.

Los cánceres metastásicos que se han diseminado por varios tejidos (por ejemplo, el cerebro, el pulmón, la médula ósea y los vasos sanguíneos) dañan la función de los órganos y la respuesta inmunológica, con la consiguiente susceptibilidad a la infección; ellos producen daño en el tejido, necrosis y hemorragia, cualquiera de los cuales puede conducir a la muerte del huésped (Pitot, 1986). Por lo común, es la naturaleza distante y abarcadora de la enfermedad, y no el tumor original, lo que la hace, en última instancia, letal. La detección temprana del tumor, por ejemplo mediante el tamizaje, y su extirpación total, generalmente produce mejores efectos que la detección tardía. La prevención del proceso en su conjunto constituye la mejor solución.

Como el cáncer se presenta solo en células que se están replicando, el patrón de los cánceres es bastante diferente en niños y en adultos. Al comienzo de la vida, el cerebro, el sistema nervioso, los huesos, los músculos y el tejido conjuntivo todavía están creciendo, y el cáncer es mucho más común en estos tejidos en los niños que en los adultos. Por otra parte, los tumores comunes en adultos comprometen predominantemente recubrimientos epiteliales y son raros en niños. Las leucemias y linfomas (tumores del sistema inmunológico) se presentan en cualquier momento de la vida, aunque su naturaleza difiere en dependencia de si ocurren temprano o tarde.

2.2 CAUSAS DEL CÁNCER

El hecho de que cada cáncer surja a partir de una sola célula, prueba que, una vez que aparece el comportamiento anormal, la capacidad para tal comportamiento se transmite a las células hijas. Esto, a su vez, demuestra que el cáncer es una enfermedad que fundamentalmente afecta a la estructura y función del ADN.

LA IMPORTANCIA DEL ADN

Las anomalías del ADN pueden surgir de diversas maneras, aunque no todos los procesos son totalmente conocidos. Las fuentes de anomalías incluyen las siguientes:

- Un gen que es esencial para la estabilidad a largo plazo del ADN o para el adecuado control de la replicación de las células puede ser heredado en forma anómala de uno de los progenitores. Tales anomalías son raras pero parecen explicar una proporción relativamente mayor de cánceres en niños y adultos jóvenes.

- El ADN puede ser dañado en cualquier momento de la vida por agentes del ambiente tales como radiaciones y sustancias (tanto sintéticas como naturales) presentes en los alimentos, el agua, el aire y los lugares de trabajo. Está claro que en una proporción muy alta de individuos las células son capaces de eliminar este daño o sus consecuencias. Los individuos que están expuestos a altos niveles constantes de agentes que perjudican el ADN por períodos prolongados, tales como los fumadores de cigarrillos o los que han heredado poca capacidad para reparar el daño del ADN, corren un riesgo especialmente alto.
- A veces, el ADN de un gen que es importante en el control de la función de la célula no es dañado, sino que es desactivado (hipermetilado) o se expresa en forma inadecuada como resultado de una pérdida de los grupos metilo (hipometilado).
- Una cuarta forma en que pueden surgir anomalías alcanza a la función del ADN. En este caso, puede existir sobreexposición o subexpresión de los factores que controlan el crecimiento o de sus receptores. Muchos cánceres humanos pueden ser el resultado de una combinación de daño al ADN, cambio en la expresión de genes específicos y pérdida del control del crecimiento.

RECUADRO 2.1 ANORMALIDADES DE LA METILACIÓN DEL ADN

Por qué tanto el incremento como la disminución de la metilación del ADN pueden incrementar el riesgo de cáncer

Hipermetilación

Gen (normalmente sin grupos Metilo)



Gen + grupos metilo

Proteína necesaria para la función celular o tisular

Pérdida de la proteína necesaria

Hipometilación

Gen + grupos metilo (normalmente metilados)



Gen (pérdida de grupos Metilo)

No producción de proteína inapropiada para células o

Producción de proteínas inapropiadas

Existe un importante elemento de prueba que respalda el concepto de que la mayoría de los cánceres humanos surgen de la interacción entre el ambiente (incluidos la dieta, el tabaquismo, etc.) y el material genético de las células, y no de simples predisposiciones heredadas. Esto deriva de la observación de que los migrantes adquieren rápidamente (a veces incluso dentro de la propia generación migrante) el perfil de riesgo de cáncer del país anfitrión y no mantienen las tasas de su país de origen (véase también el capítulo 1). La variación en todo el mundo de las tasas de cáncer

de diferentes partes del cuerpo se interpreta como que el riesgo no está determinado solamente por factores heredados. Algunas exposiciones ambientales (incluidas las alimentarias), ciertas predisposiciones genéticas y adquiridas, y algunos de los procesos metabólicos principales para el desarrollo del cáncer se explican a continuación.

Vistos desde la perspectiva de los biólogos experimentales, los conceptos actuales de la etiología (patrón de causales) del cáncer humano suelen estar centrados en tres agentes: los virus, las radiaciones y los productos químicos. Los epidemiólogos tienden a separar los hábitos alimentarios como causa específica independiente, aunque una parte de la cuestión alimentaria se superpone con la de los productos químicos.

AGENTES

Infección (virus)

Los virus que causan cáncer han sido ampliamente estudiados en animales experimentales, y sus mecanismos de acción han proporcionado esclarecimientos cruciales sobre el proceso del cáncer. De hecho, fueron estos esfuerzos los que condujeron al descubrimiento de genes de cáncer, tanto celulares como víricos, denominados oncogenes, que pueden ser activados por carcinógenos víricos, radiaciones o productos químicos (véase más abajo).

Estudios epidemiológicos han implicado a los virus como agentes etiológicos solo en ciertos cánceres. Estos incluyen el virus de Epstein-Barr (una de las causas del linfoma de Burkitt y del carcinoma nasofaríngeo), los virus de las hepatitis B y C (una de las causas del cáncer del hígado), los papilomavirus humanos (una de las causas del cáncer de cuello del útero) y los virus de la leucemia de las células T en los humanos. Existe un creciente volumen de pruebas de que la bacteria *Helicobacter pylori* es un agente causal del cáncer de estómago.

Radiaciones

La radiación ultravioleta, en forma de luz solar, ha sido reconocida desde hace tiempo como la principal causa del cáncer humano de piel. Con la excepción del melanoma maligno, los cánceres de piel son muy pocas veces mortales y pueden tratarse fácilmente mediante cirugía. Por otra parte, la exposición a radiaciones ionizantes (rayos X, rayos g, etc.) es importante en una variedad de cánceres, particularmente los que afectan a los sistemas sanguíneo y linfático, pero también en los de mama, tiroides y cerebro.

Aunque, como consecuencia del uso de armas nucleares, poblaciones en el Japón han desarrollado enfermedades neoplásicas, la exposición humana reciente a radiaciones ionizantes ha estado limitada a los rayos X con fines médicos, a la radioterapia, a los rayos cósmicos, a las impurezas aéreas radiactivas (incluidas las procedentes de accidentes nucleares y de las pruebas de armamentos) o las que soportan trabajadores en ocupaciones específicas (por ejemplo, la industria nuclear). Visto en conjunto, se estima que solo cerca del 3% de todas las muertes por cáncer deriva de alguna forma de radiación (Tomatis y cols., 1990).

Carcinógenos químicos (incluidos los agentes derivados del tabaco)

El papel de los carcinógenos químicos en el cáncer humano fue sugerido por vez primera en los siglos XVIII y XIX a partir de observaciones químicas de que el contacto prolongado con hollín, alquitrán, asfalto, aceites minerales bituminosos y petróleo, conducía al aumento de la aparición de cánceres de piel, pulmón y otros tejidos. Sin embargo, no fue sino hasta principios del decenio de 1900 cuando se conoció la naturaleza química de esas sustancias orgánicas, con la síntesis del dibenz[a,h]antraceno como el primer carcinógeno químico puro y la caracterización del benzo[a]pireno como el principal componente carcinogénico del alquitrán. Se estableció la carcinogénesis experimental en animales luego de demostrarse que estos productos químicos puros (llamados colectivamente hidrocarburos aromáticos policíclicos) podrían inducir la formación de cáncer de piel en roedores como resultado de la aplicación directa (Searle, 1984).

Otra clase de productos químicos, las aminas aromáticas, también fue reconocida en aquella fecha como carcinogénica. Estos compuestos tenían un amplio uso comercial como intermediarios en la síntesis de tintes y como antioxidantes en la goma y aceites lubricantes. Hacia 1895, un médico alemán, Ludwig Rehn, sugirió que la exposición ocupacional a aminas aromáticas conducía al desarrollo de cáncer de la vejiga urinaria. Rehn hizo algunos comentarios esclarecedores sobre el mecanismo potencial de inducción tumoral: “uno solo puede imaginar que esas sustancias estaban presentes en solución en la orina descargada de los riñones y que estas provocaron la formación de un tumor mediante el estímulo químico”. No obstante, no fue sino hasta 1938 cuando se demostró experimentalmente en perros que las aminas aromáticas inducían los tumores de vejiga.

Durante el siglo XX, ya sea como resultado de estudios experimentales en animales de laboratorios o a partir de exposiciones conocidas en humanos, se de-

mostró que otros compuestos químicos eran carcinogénicos. Los productos químicos más importantes para los cánceres humanos son los numerosos componentes carcinogénicos del humo del tabaco. Otros incluyen productos derivados de la combustión y de la síntesis orgánica; y sustancias presentes en alimentos como componentes normales, como los contaminantes microbianos, los que se forman durante la preparación de los alimentos (por ejemplo, hidrocarburos nitroaromáticos, nitrosaminas, hidracinas, triacenos, hidrocarburos halogenados, alcaloides pirrolizidinas, alquenilbencenos, micotoxinas, y aminas heterocíclicas), o ambos. Además, ahora se reconoce que los carcinógenos pueden ser producidos de manera endógena, a través de procesos fisiológicos tales como la inflamación, el estrés oxidante, desequilibrios hormonales y nutricionales, y daños reiterados en el tejido (Ames, 1983; Cohen y Ellwein, 1991).

En la actualidad, se estima que los factores ambientales son los principales responsables del 70% al 90% de todos los cánceres humanos (Doll y Peto, 1981; Tomatis y cols., 1990). Esto no implica que los productos químicos ambientales y exógenos, como tales, causen la mayor parte de los cánceres humanos, sino que agentes ambientales específicos —tanto los que poseen la capacidad de interactuar con el ADN como los que ejercen otras influencias en la función y replicación de las células— pueden contribuir de modo significativo al desarrollo de esta enfermedad. En este contexto, no solo las exposiciones ocupacionales y el humo del tabaco son considerados partes del ambiente, sino que también lo es la dieta.

EL PAPEL DE LOS ALIMENTOS Y LA NUTRICIÓN . . .

Durante las décadas de 1930 y 1940, se demostraron reiteradamente los efectos modificadores de la dieta en el cáncer inducido en animales mediante productos químicos purificados (Poirier y cols., 1986; Doll, 1992). Este interés en la interacción entre los componentes alimentarios y los agentes y procesos causantes del cáncer no resulta extraño, dado que muchos de estos primeros investigadores habían estudiado en departamentos de química agrícola o nutrición, y muchas de las hipótesis propuestas se centraban en las deficiencias nutricionales que se consideraban eran provocadas por compuestos carcinogénicos.

Durante este período, entre los nutrientes esenciales que demostraron capacidad para inhibir tumores inducidos químicamente estaba la vitamina A (retinol), que demostró ser capaz de inhibir la formación de carcinoma en tejidos epiteliales mediante hidrocarburos aromáticos

policíclicos; y la riboflavina, que inhibía el cáncer de hígado causado por colorantes azoicos en ratas (Poirier y cols., 1986). En este ambiente, la observación de que la sola deficiencia alimentaria de colina inducía el cáncer de hígado en ratas, aun en ausencia ostensible de un carcinógeno exógeno, no era totalmente inesperada.

Los primeros estudios epidemiológicos que sugirieron hábitos alimentarios protectores fueron conducidos por Stocks y Karn en el Reino Unido y por Orr en la India. Estos estudios (ambos publicados en 1933) fueron los primeros en sugerir que dietas ricas en hortalizas y frutas estaban asociadas con una reducción del riesgo de cáncer en varios órganos.

Desde estas primeras investigaciones, se ha compilado un capital enorme de información que demuestra que factores alimentarios específicos pueden alterar significativamente la probabilidad de inducción del cáncer, mediante carcinógenos conocidos, en una variedad de tejidos y órganos. Aún más, se ha descubierto que la modulación alimentaria del proceso del cáncer se aplica a toda clase de productos químicos. Los nutrientes que han mostrado tener efectos moduladores en el cáncer experimental incluyen los macronutrientes (grasas, carbohidratos, proteínas y fibras), las vitaminas (ácido fólico, riboflavina, β -caroteno, retinol, α -tocoferol y vitamina B_{12}) y los minerales (selenio, zinc, magnesio y calcio). Muchos de estos efectos moduladores observados en animales también han sido notificados en estudios epidemiológicos humanos.

2.3 CARCINOGENESIS

MODELOS ANIMALES

Los mecanismos de la carcinogénesis química han sido estudiados ampliamente en modelos animales y han sido categorizados en al menos tres etapas: iniciación, promoción y progresión (Harris, 1991; Pitot y Dragan, 1994). No obstante, en sistemas experimentales es posible asegurar que la iniciación, la promoción y la progresión son consecuencia de la exposición a agentes específicos, secuenciales, ordenados y no superpuestos. Para los seres humanos, y para cualquier otro animal que viva en libertad, es poco probable que se presenten estas condiciones. Los pasos individuales hacia la malignidad que se desarrollan en un determinado orden en condiciones experimentales pueden tener contrapartidas en el mundo natural; pero en el cáncer humano en vez de tres procesos separados, parece haber una acumulación de cambios genéticos y variaciones en el grado de proliferación que conduce a la pérdida de

la homeostasis tisular y celular. Es más probable, en el mundo natural, que las células con diferentes grados de comportamiento displásico y neoplásico estén presentes juntas en el órgano diana. También está claro que algunas exposiciones (por ejemplo, el humo del tabaco) contienen agentes que actúan temprana (iniciación) y tardíamente (progresión) en el proceso del cáncer.

CARCINOGENESIS HUMANA

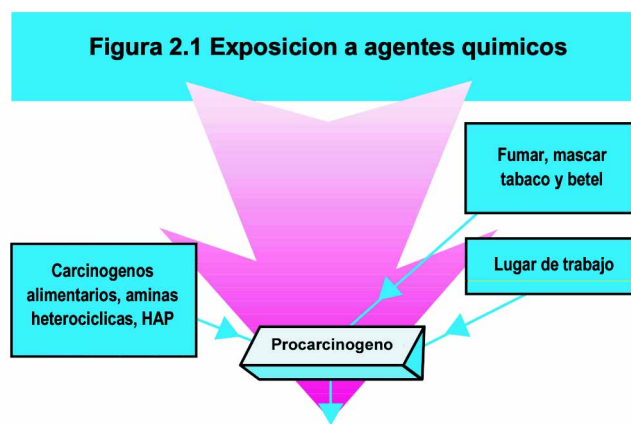
Para la carcinogénesis humana, particularmente la relacionada con las interacciones con la dieta, el proceso de carcinogénesis puede ser contemplado como una serie de fenómenos (incluidas las tres etapas originalmente identificadas en animales):

- Exposición al (a los) agente(s) relevante(s)
- Metabolismo del (de los) agente(s)
- Interacción entre el (los) agente(s) y los componentes celulares (especialmente el ADN) en riesgo $\frac{3}{4}$ iniciación $\frac{1}{4}$
- Reparación del ADN dañado, muerte de la célula o persistencia y replicación de un clon de células anómalas dentro del tejido
- Crecimiento de este clon anormal hacia un foco definido de células preneoplásicas $\frac{3}{4}$ promoción $\frac{1}{4}$
- Crecimiento del tumor y su diseminación hacia otras partes del cuerpo $\frac{3}{4}$ progresión $\frac{1}{4}$

La susceptibilidad del huésped y sus defensas interactúan con y modifican a cada etapa de este proceso.

2.4 EXPOSICIÓN A AGENTES

Los seres humanos están expuestos a una variedad de carcinógenos conocidos en el tabaco (al fumarlo, mascararlo y aspirarlo por la nariz), en el lugar de trabajo, en el ambiente más amplio, en la dieta (incluyendo los derivados de la preparación, almacenaje y descomposición de los alimentos) y en las bebidas alcohólicas (Figura 2.1). Aún no se ha establecido la proporción de cánceres humanos que está representada por estos carcinógenos específicos conocidos. Parkin y cols. (1985) estimaron que el 15% de todos los cánceres son ocasionados por el humo del tabaco y esto, unido al conocimiento del tabaquismo y el cáncer, debe considerarse como una prueba contundente de que los carcinógenos que actúan en forma directa representan una proporción significativa y mensurable del cáncer en todo el mundo. Una proporción más pequeña, pero



Los virus y las radiaciones actúan por rutas diferentes a estas exposiciones

más incierta, parece ser causada por los carcinógenos industriales como el benceno y el amianto. Los virus y bacterias, como se señaló anteriormente, son fundamentales para la etiología de algunos cánceres importantes.

EL PAPEL DE LOS ALIMENTOS Y LA NUTRICIÓN . . .

La principal dificultad para decidir sobre el papel de los carcinógenos es que en la actualidad hay bastante incertidumbre acerca de la frecuencia con que ocurre la exposición a carcinógenos y sobre cuán efectivas son las defensas contra tales exposiciones. ¿Acaso lo más importante es la falta de mecanismos de defensa y no la exposición en sí? Una segunda fuente de incertidumbre es la prueba de que los agentes promocionales, contrariamente a lo que sucede con las sustancias y procesos que dañan el ADN, son fundamentales en el cáncer humano. Por último, existe un volumen creciente de pruebas que demuestran que el daño al ADN también puede ser inducido por funciones metabólicas normales que producen radicales de oxígeno (véase el Recuadro 2.2).

RECUADRO 2.2 RADICALES DE OXÍGENO

En la actualidad está cobrando fuerza la idea de que cierto daño al ADN puede ocurrir como consecuencia de la función normal del cuerpo y sus células. El oxígeno es crucial para todo nuestro metabolismo. Muchos procesos celulares requieren oxígeno. A veces el oxígeno y otras pequeñas moléculas (por ejemplo, los grupos hidroxilo, -OH), se tornan deficientes en electrones. Estos radicales de oxígeno (también llamados de la especie de radicales de oxígeno (ROS), pueden, como otros carcinógenos, reaccionar con el ADN, y si estos aductos no se reparan, pueden inducir mutaciones.

A continuación se relacionan algunos carcinógenos alimentarios conocidos y otros bajo sospecha: aflatoxinas (se hallan en alimentos fermentados), aminos heterocíclicos (en carne cocinada a muy altas temperaturas), compuestos N-nitrosos (se hallan en algunos alimentos descompuestos, alimentos proteicos y quizá generados endógenamente); e hidrocarburos aromáticos policíclicos (productos de la combustión y se hallan en alimentos cocinados y en la cerveza negra). Estos se analizan más adelante en el capítulo 4.

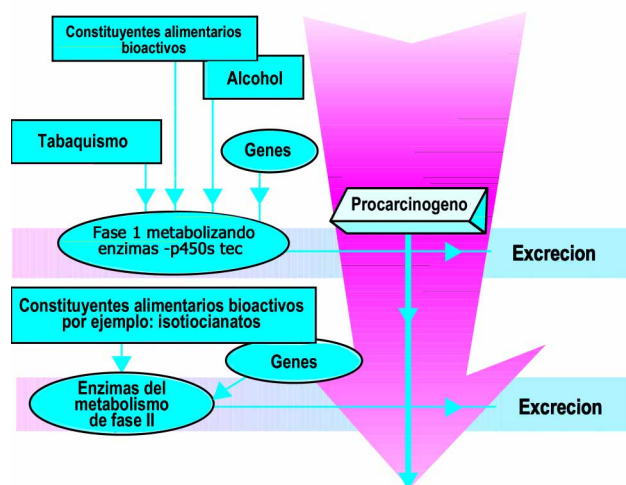
2.5 METABOLISMO DE LOS AGENTES

Los carcinógenos químicos, agentes responsables del daño directo al ADN, se hallan en una gama estructuralmente diversa de clases químicas. Una propiedad común de la mayoría de estos carcinógenos es su habilidad de convertirse en fuertes electrófilos (moléculas deficientes en electrones) después de una biotransformación por la actuación de enzimas metabólicas humanas normales. Tales electrófilos tienden a reaccionar fácilmente con moléculas nucleófilas (ricas en electrones) como las proteínas y el ADN.

Aunque algunos carcinógenos son directamente electrófilos (por ejemplo, los agentes alquilantes y acilantes), la mayoría se convierten en sus derivados electrófilos mediante el metabolismo celular normal. Este proceso es conocido como activación metabólica y a veces ocurre en varios pasos. La comprensión de este proceso se debe, en gran parte, al trabajo de James y Elizabeth Miller. El metabolito electrófilo que se une al ADN celular se conoce como el “carcinógeno final” (Simic y Bergtold, 1991). La activación es un proceso enzimático normal (llamado enzimas de fase I, incluido el sistema del citocromo P450) que convierte una sustancia química particular en una forma más soluble en agua, pero reactiva, que entonces puede unirse a las macromoléculas celulares como el ADN, el ARN, las proteínas y los lípidos (Figura 2.2).

Todo este proceso se desarrolla principalmente para que compuestos foráneos se tornen más solubles en agua, y por consiguiente, se puedan excretar más fácilmente en la orina, o sea para desintoxicar los compuestos; el organismo no está tratando de fabricar carcinógenos.

Las enzimas que intervienen en la activación metabólica de los carcinógenos químicos son aquellas que participan normalmente en la oxidación, la reducción y la conjugación de los componentes alimentarios, hormonas endógenas, drogas y compuestos

Figura 2.2 Metabolismo de los agentes

foráneos. Como los niveles de enzimas que activan los carcinógenos y los mecanismos de desintoxicación de carcinógenos pueden diferir notablemente entre diferentes tejidos, especies, e individuos dentro de las especies, cada carcinógeno químico puede inducir un espectro único de tumores en los diferentes animales experimentales y entre las distintas poblaciones humanas.

Las enzimas de desintoxicación de fase II también participan en el tratamiento de una variedad de sustancias químicas de los alimentos y pueden ser activadas (inducidas) por una variedad de compuestos vegetales. Esta tendencia a inducir enzimas puede estar relacionada con la capacidad de algunos componentes vegetales de reducir el cáncer en los seres humanos y en animales experimentales. Si las enzimas ya han sido inducidas por compuestos vegetales más benignos, estarán mejor dotadas para desintoxicar los agentes más carcinogénicos de la dieta.

La desintoxicación puede ocurrir en cada paso de este trayecto metabólico, ya sea como resultado de la reacción con compuestos nucleófilos no cruciales para la función de la célula (glutatión, por ejemplo), o por la conversión en metabolitos estables que pueden ser excretados fácilmente. La eficiencia de la desintoxicación puede ser un factor crucial para determinar la potencia carcinogénica de un agente en particular.

EL PAPEL DE LOS ALIMENTOS Y LA NUTRICIÓN . . .

A pesar de que se han emprendido numerosos estudios de intervención alimentaria con animales de experimentación, muy pocos se han dedicado a exami-

nar los efectos de la dieta en el metabolismo de los carcinógenos. Entre los primeros estuvieron los estudios llevados a cabo en ratas por los Millers para demostrar la capacidad de la vitamina B, la riboflavina, de incrementar la desactivación del carcinógeno N,N-dimetil-4-aminoazobenceno (amarillo mantequilla, un colorante azoico que se utilizaba como agente colorante en la mantequilla) (Miller y Miller, 1953). Posteriormente, se demostró que los componentes alimentarios pueden obstruir la carcinogénesis de la siguiente manera:

- Bloqueando la activación metabólica que es controlada por las enzimas que catalizan las reacciones de oxidación o de conjugación
- Aumentando la desintoxicación metabólica por procesos similares
- Aportando dianas alternativas para los metabolitos electrófilos

Por ejemplo, utilizando el 2-acetilaminofluoreno como carcinógeno experimental, la adición de donantes de grupos metilo (colina, por ejemplo) en las dietas de ratas deficientes en estos componentes dio como resultado una disminución en el compuesto activado y en la aparición de tumores (Poirier, 1987). De manera similar, al limitar la biodisponibilidad de sulfato a las ratas, se suprimió la tumorigenicidad de un colorante azoico (Weisburger y cols., 1972). Algunos compuestos que se hallan en una gama de plantas, particularmente en miembros de la familia de los repollos (Cruciferae), son potentes inductores de las enzimas de fase II (Huang y cols., 1994).

Otros ejemplos tienen que ver con la restricción de calorías y la administración de selenio, que se ha demostrado que inhiben la unión al ADN de la aflatoxina B₁ que se halla en el hígado de las ratas (Chou y cols., 1992; Shi y cols., 1994). El selenio también disminuía la activación metabólica del 2-acetilaminofluoreno presente en el hígado de las ratas y aumentaba su desintoxicación (Poirier y cols., 1986).

Se demostró que una amplia variedad de compuestos bioactivos y sus derivados inhibían la carcinogénesis en algunos sistemas experimentales que abarcaban la iniciación, la promoción y la progresión (Ho y cols., 1994; Huang y cols., 1994), así como quedó coherentemente demostrado que los alimentos que contienen cantidades abundantes de estas sustancias —en su mayoría alimentos de origen vegetal— estaban asociados a menor riesgo de cánceres en casi todas las partes del cuerpo (Steinmetz y Potter, 1991a). Se piensa que un mecanismo de acción decisivo incluye la capacidad de estos compuestos de aumentar la expresión (inducción de

enzimas) de importantes enzimas de desintoxicación que son responsables de disminuir la biodisponibilidad de los carcinógenos con capacidad potencial de dañar el ADN (Steinmetz y Potter, 1991b). En particular, los compuestos fitoquímicos (químicos de origen vegetal) han aumentado los niveles celulares de glutatión, glutatión transferasa y glucuronil transferasa para facilitar la transformación de electrófilos reactivos y de oxidantes en ino cuos metabolitos excretables.

Un aumento en las enzimas de desintoxicación inducido por componentes alimentarios tiende a disminuir la activación metabólica general de carcinógenos y la carcinogénesis en animales experimentales. Sin embargo, aún no está claro si la reducción en la carcinogénesis humana ocurre como resultado de dicho aumento de la desin-toxicación y de la disminución del daño al ADN.

2.6 INICIACIÓN

La iniciación está integrada por una serie de acontecimientos en los cuales un carcinógeno exógeno o endógeno induce alteraciones en la constitución genética de la célula; esto trae por resultado una lesión que puede ser heredada y que confiere a dicha célula el potencial para un crecimiento neoplásico. Esto suele ocurrir tras la activación metabólica de un procarcinógeno (Figura 2.3)

La química de una amplia variedad de carcinógenos ha sido estudiada extensamente (Kadlubar y Beland, 1985). La potencia relativa de los carcinógenos parece estar determinada por la estabilidad de los aductos for-

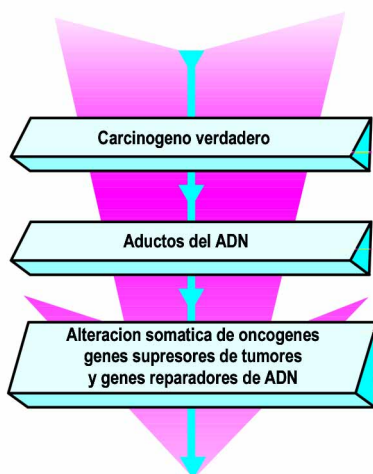
mados con el ADN y por la capacidad de inducir alteraciones heredables en los genes diana (Hemminki y cols., 1994). La unión de un carcinógeno a las proteínas, no al ADN, por lo general es responsable de la gran mayoría de los residuos de carcinógenos unidos a las moléculas —a veces con alta especificidad—. Si tales proteínas incluyen controladores importantes de crecimiento o sus receptores, esto podría sugerir mecanismos interactuantes que no son del ADN como funciones adicionales de los electrófilos en el cáncer (esta clase de interacción con proteínas está bien determinada en la carcinogénesis vírica). Además, también se ha documentado la unión del carcinógeno a histonas nucleares (proteínas que rodean e interactúan con el ADN) y con proteínas ácidas. La asociación íntima de estas proteínas con la cromatina (moléculas que contienen ADN, ARN y proteínas), y su papel fundamental en el control de la expresión del gen, sugiere incuestionablemente que la modificación de proteínas nucleares por los carcinógenos finales podría traer por resultado la inducción o represión de las proteínas que controlan la replicación, el crecimiento o la diferenciación de las células.

Finalmente, proteínas de la sangre, tales como la albúmina sérica y la hemoglobina, sustancia transportadora del oxígeno en los hematíes, a menudo atrapan los metabolitos electrófilos de los carcinógenos. En el caso de la albúmina sérica esto puede ocurrir en el hígado (donde se sintetiza la albúmina), o en el líquido extracelular, o en el plasma sanguíneo (donde la albúmina es la proteína predominante). Por su abundante presencia en el cuerpo, la unión de los carcinógenos a la albúmina sérica puede ser una reacción de desintoxicación importante.

Por razones similares, la unión de los carcinógenos a la hemoglobina también puede considerarse como un proceso de desintoxicación. De hecho, para varios carcinógenos diferentes, el enlace covalente con la hemoglobina puede estar en el rango de 1-10% de la dosis administrada. Por consiguiente, el alto nivel de carcinógeno que se adhiere a las proteínas de la sangre y su relativa disponibilidad ha traído como resultado el desarrollo de métodos analíticos sensibles para su detección en poblaciones humanas, como medio de valorar la exposición a carcinógenos químicos.

La reacción de carcinógenos finales con ácidos nucleicos individuales del ADN o del ARN supone dos tipos generales de daño macromolecular: la ruptura de la cadena y la formación de aductos de base carcinógena (Hemminki y cols., 1994). Se conoce que los dos ocurren después de la exposición a carcinógenos in vivo, y se considera que tanto la formación de aductos como

Figura 2.3 Iniciación



**Algunos virus actúan inhibiendo las proteínas supresoras de tumores y no dañando al ADN*

la ruptura de la cadena (ver Recuadro 2.3) desempeñan un papel fundamental en la iniciación y promoción del proceso neoplásico, cuando el daño ocurre en genes específicos que participan en el control o reparación del ADN.

Muchos de los aductos de base carcinógena que se forman tienen la capacidad de ocasionar errores de código (es decir, mutaciones) durante la replicación. Tales modificaciones también pueden dar lugar a amplias inserciones o deleciones en la secuencia del ácido nucleico. En cada uno de estos casos, la fijación de la lesión como resultado de mecanismos de reparación deficientes o como consecuencia de la replicación celular representa un cambio heredable: la base alterada es mal leída, las células hijas heredan el error, y el gen ya no codifica exactamente igual (o en lo absoluto) para la proteína.

Si las alteraciones del ADN no son reparadas con efectividad, se convierten en cambios permanentes durante la próxima división celular y, por consiguiente, se propagan de célula a célula durante el normal crecimiento y desarrollo del tejido. Es importante señalar que no todas las alteraciones del ADN conducen a la neoplasia. Para convertirse en una célula “iniciada”, la alteración inducida por el carcinógeno tendría que permitir a la célula crecer y reproducirse autónomamente, y volverse independiente del control de las células normales circundantes.

ALTERACIÓN GENÉTICA

Existen al menos cuatro tipos de alteraciones genéticas inducidas por carcinógenos ambientales (incluidos los alimentarios) o de formación endógena, que podrían conducir al cáncer.

- La primera es la mutación somática, que entraña el enlace covalente de carcinógenos con el ADN como el paso inicial. El respaldo directo para esta hipótesis proviene de la naturaleza electrófila de los carcinógenos finales, de la capacidad de estos compuestos para enlazarse covalentemente al ADN in vivo e in vitro, y del hecho de que se sabe que una reparación deficiente o una persistencia del aducto de base carcinógena da por resultado una mutación. Adicionalmente, los carcinógenos son directamente mutágenos en sistemas de pruebas microbianas y de mamíferos, y en ADN purificado. La mutación posterior al enlace covalente está fuertemente sustentada por los últimos descubrimientos de que los tumores inducidos por carcinógenos químicos a menudo contie-

RECUADRO 2.3 ADUCTOS, REPARACIÓN Y MUTACIÓN DEL ADN

Aductos

La estructura del ADN puede alterarse si otras moléculas se unen químicamente a él, particularmente a diversos nitrógenos y oxígenos. Estas moléculas que forman aductos abarcan grupos hidroxilo (-OH), grupos metilo (-CH₃) y compuestos mayores entre los que se incluyen las aminas aromáticas y heterocíclicas y los hidrocarburos aromáticos policíclicos. Estos aductos son importantes por varias razones. En primer lugar, distorsionan la forma de la molécula del ADN, pudiendo causar malas interpretaciones. En segundo lugar, cuando el ADN se reproduce a sí mismo (se replica), una base que ha formado aducto puede ser erróneamente leída y ocasionar una mutación en la nueva cadena. En tercer lugar, la reparación de los aductos voluminosos puede provocar rupturas de la cadena del ADN que pueden, a su vez, dar por resultado mutaciones o deleciones del material genético.

Reparación

La estructura del ADN traducido es tal que cada secuencia de tres bases (triplete) codifica para un aminoácido particular. La capacidad de reproducción y fidelidad de la estructura está garantizada por el hecho de que solamente hay dos apareamientos legítimos. Si se incorpora una base incorrecta en la cadena, el sistema reparador del ADN correspondiente reconoce el error leyendo la otra cadena, y corta y reemplaza la base incorrecta. Si la célula, y por consiguiente el ADN, se replica antes de ser reparada, la mutación se hace fija en una de las dos células resultantes y, por consiguiente, en todas y cada una de sus células hijas. Por tanto, las mutaciones ocurren con más probabilidad cuando las células se están reproduciendo más rápidamente (menos tiempo para reparar) o cuando los mecanismos de reparación del ADN son defectuosos.

Hay otros tipos de mecanismos de reparación para daños mayores en el ADN (rupturas de la cadena, deleciones, etc.) y si los mismos fallan, también pueden provocar cambios en la estructura del ADN.

Mutaciones y deleciones

Por tanto, mutaciones y deleciones en moléculas claves como los oncogenes, los genes supresores de tumores y los genes reparadores del ADN pueden ocurrir tras la formación de aductos y de una reparación defectuosa. Tales mutaciones y deleciones son pasos claves conocidos en la carcinogénesis.

nen mutaciones de una sola base (puntuales) en genes que controlan el crecimiento celular (véase más adelante). Además, la promoción y progresión del tumor, que puede ser modificada fuertemente por el estado nutricional, también puede implicar la formación de carcinógenos endógenos, como es el caso de las especies de oxígenos reactivos (por ejemplo, los radicales hidroxilo) y de productos de la peroxidación de lípidos (por ejemplo, crotonaldehído, malondialdehído, 4-hidroxi-2-nonenal).

- Un segundo mecanismo para la inducción del tumor es también consecuencia del daño en el ADN; consiste en facilitar la entrada de un virus

de ADN causante de cáncer (oncogénico). De hecho, existen varios estudios experimentales que demuestran que carcinógenos químicos y virus oncogénicos pueden actuar en forma sinérgica para transformar células a un estado neoplásico. Análogamente, este daño del ADN puede también permitir una expresión reforzada o no planificada, o la desactivación de genes que controlan el crecimiento de las células.

- Un tercer mecanismo tiene que ver con la capacidad de los carcinógenos de reaccionar con el ARN mediante enlaces covalentes o inducción de daño al ARN, lo cual resulta transcrito al ADN, produciendo mutaciones o cambios en la expresión del gen. De hecho, altos niveles de la enzima que sintetiza el ADN a partir del ARN, la transcriptasa inversa, son producidos por los virus oncogénicos del ARN (tales como el HTLV-1), los cuales podrían, de la misma forma, actuar junto con los carcinógenos.
- Cuarto, se sabe que la modificación por medio de carcinógenos de las enzimas que llevan a cabo la síntesis del ADN, las ADN polimerasas, disminuye la fidelidad de replicación y reparación. Esto traerá como resultado una replicación del ADN en la que pueden persistir los errores (la replicación tendiente a error) con la consiguientes mutaciones. De manera análoga, se conoce que los metales carcinogénicos, presumiblemente por medio de interacciones iónicas con las ADN polimerasas, causan un error en el apareamiento de las bases del ADN con las consiguientes mutaciones.

El daño genético puede ocurrir en cualquier parte del genoma. Probablemente, ese daño solo sea crucial para el desarrollo del cáncer cuando lo que se daña son los genes que controlan la proliferación y supervivencia de la célula en sí misma. Por tanto, lo más importante es el daño a los protooncogenes y a los genes supresores de tumores, así como a los genes que controlan la reparación del ADN.

El descubrimiento de los “oncogenes”, que al mutarse son capaces de inducir transformación, y de los contrarios funcionales de los oncogenes —los “genes supresores de tumores”—, aporta un concepto integral para las partes que dañan el ADN en el proceso del cáncer y la pérdida del control del crecimiento. Ambas clases de genes, que juntas suman alrededor de 100, son responsables de regular el crecimiento y la diferenciación de las células de una manera coordinada

dentro del tejido (Weinberg, 1994), casi la antítesis de la definición que Ewing hiciera de la neoplasia.

LOS PROTOONCOGENES

Probablemente valga la pena aclarar que el término “oncogén” se aplicó después que se conoció que estos genes contenían secuencias de ADN casi idénticas (homólogas) a las que se hallaron en el ADN de los virus tumorales, pero antes de que se supiera que estos no eran precisamente oncogenes (literalmente genes del cáncer). En realidad, solo después de una mutación del ADN o de la sobreexpresión del gen, lo que produce una proteína anormal o sobreabundante, se transmite una señal continua que le ordena a la célula replicarse, lo cual conduce a un crecimiento celular descontrolado. Los oncogenes o “protooncogenes” (para describir su estado no mutado), son cruciales para el control de la replicación celular normal.

Ahora se sabe que los oncogenes víricos (en los virus que causan cáncer) evolucionaron adquiriendo una porción de protooncogén celular normal y la situaron en la región de la secuencia replicadora vírica.

Hay algunas familias de protooncogenes implicadas de diversas maneras en la señalización bioquímica que se produce entre las células y dentro de ellas, en el control de la replicación celular. Partiendo de su ubicación dentro de la célula y de la naturaleza de las proteínas que codifican, los protooncogenes celulares se pueden clasificar en cuatro categorías generales (Anderson y cols., 1992); las proteína quinasas, las proteínas G, los protooncogenes nucleares y los factores de crecimiento.

Es importante recordar que esta clasificación no pretende sugerir que los diferentes tipos de protooncogenes funcionan independientemente unos de otros, sea en su papel normal o en la carcinogénesis. Por el contrario, se ha demostrado que, en diferentes tipos de células y tejidos, a menudo se requiere la activación coordinada o sobre-expresión de más de un oncogén (por ejemplo *ras* y *myc*), para conferir todo el potencial necesario para el crecimiento neoplásico.

RECUADRO 2.4 PROTOONCOGENES

Las proteínas producidas por estos genes son moléculas controladoras del crecimiento. Cuando sufren mutación son conocidas como oncogenes y frecuentemente permiten una proliferación descontrolada de las células. (Se atascó el acelerador.)

Los mecanismos de activación de protooncogenes celulares a oncogenes transformadores incluyen al menos tres procesos diferentes: mutación somática, sobreexpresión del gen y reordenamiento genético. Se piensa que los dos primeros son importantes en las etapas tempranas del cáncer, mientras que el tercero parece ser importante en las últimas etapas, conocidas como progresión. Las mutaciones somáticas sirven como mecanismo primario para la activación de los protooncogenes *ras*, y dan por resultado cambios estructurales permanentes en las proteínas G, de manera que la hidrólisis del GTP se debilita y la proteína se mantiene en el estado activado; entonces, esta última, en vez de transmitir un estímulo intermitente y controlado, transmite un estímulo continuo y descontrolado al crecimiento y replicación de la célula.

Ahora parece que las mutaciones *ras* pueden surgir como consecuencia de la reacción de carcinógenos químicos (incluidos los alimentarios) con el ADN en la secuencia codificadora del protooncogén y casi universalmente en uno de tres codones específicos. De hecho, las mutaciones puntuales que se observan en los oncogenes mutados de los cánceres se ven en sistemas de pruebas de mutagenicidad y son compatibles con las inducidas por la formación de aductos de ADN carcinógeno.

El paso de la iniciación en muchos tumores, incluidos los cánceres humanos comunes como los de colon y páncreas, parece estar estrechamente relacionado con las mutaciones inducidas por carcinógenos de la familia *ras* de los oncogenes.

Otro mecanismo (que puede ser funcionalmente equivalente a un oncogén activado) incluye la sobreexpresión del gen. En este mecanismo, un protooncogen normal se expresa o amplifica a un alto nivel por un período de tiempo prolongado en un momento inapropiado durante el crecimiento de la célula, o en un tejido que ordinariamente no expresa el gen. La sobreexpresión del gen también ocurre como resultado de mutaciones puntuales inducidas por carcinógenos o de reordenamientos genéticos (véase más arriba) en las cascadas de control no codificadoras de los protooncogenes. Además, los promotores tumorales, que sirven para desorganizar la fisiología celular, parecen interferir en la secuencia de controles celulares normales, incluyendo los protooncogenes, de manera que los productos del gen se expresan entonces en forma desordenada.

Un mecanismo adicional para la activación del protooncogén es el reordenamiento genético; este frecuentemente incluye la traslocación de material genético entre cromosomas. Esos reordenamientos genéticos pueden surgir espontáneamente o como consecuencia

del daño al ADN inducido por un carcinógeno; se considera que son importantes en la progresión del tumor. Se conoce que tales anomalías genéticas existen en la línea de células germinales de algunos individuos y se cree que constituyen la base de la susceptibilidad determinada genéticamente a algunos tipos específicos de cáncer.

GENES SUPRESORES DE TUMORES

Los genes supresores de tumores (véase el Recuadro 2.5) codifican para un grupo heterogéneo de proteínas, la ausencia de las cuales (como resultado ya sea de la pérdida de ambas copias del ADN codificador o de la proteína en sí misma tras la formación de complejos con proteínas víricas o de otro tipo) permite que la célula se replique sin los controles habituales sobre la integridad de la célula y su genoma. La existencia de genes supresores de tumores se ha inferido desde hace largo tiempo a partir de estudios de laboratorio en los que células tumorales malignas se fundían con células normales: las células híbridas resultantes mostraban características normales. Una demostración clara de este fenómeno abarcaba la introducción de células de teratocarcinoma de una cepa de ratón, en embriones en fases iniciales de otra cepa. Los descendientes mantenían los marcadores genéticos y desarrollaron características físicas de las dos cepas; no obstante, no desarrollaron tumores malignos, lo que indica que las células de cáncer habían regresado a un fenotipo normal en presencia de una copia normal del gen supresor de tumor.

RECUADRO 2.5 GENES SUPRESORES DE TUMORES

Las proteínas producidas por estos genes impiden que la célula se reproduzca en momentos inapropiados o cuando el ADN está ampliamente dañado. Cuando ellas están mutadas o faltan, la célula puede reproducirse aunque su ADN esté dañado. (Se fueron los frenos)

Otra elemento de prueba acerca de los genes supresores de tumores provenía de estudios sobre la base genética de ciertos cánceres humanos, en particular el retinoblastoma del ojo y el tumor de Wilms del riñón. Primero se observó que ambos cánceres se presentaban en asociación con pérdida de material genético de los cromosomas 13 y 11, respectivamente. Luego, fue evidente que los cánceres surgían de células que carecían no solo de la función propia del gen (anormal) heredado, sino también de la segunda copia (normal), por lo que estaban totalmente desprovistas del producto proteínico del gen correspondiente.

Ahora está bien definido que ciertos individuos que tienen un defecto heredado en uno de los genes supresores de tumores, por ejemplo el gen *Rb* (el gen del retinoblastoma), el *p53* (asociado con el síndrome de Li-Fraumeni), los *WT1* y *WT2* (los genes del tumor de Wilms) o el *APC* (el gen de la poliposis coli familiar), presentan un riesgo mucho mayor de padecer de tumores específicos y los desarrollan a una edad mucho más temprana que otras personas de la población general. El proceso siempre supone la pérdida de función de la copia intacta remanente del gen en las células que se tornan cancerosas.

Ahora también se sabe que muchos tumores esporádicos siguen el mismo proceso; aunque las células, en individuos no susceptibles genéticamente, deben perder ambas copias del gen (ambas son normales en el momento del nacimiento) para que puedan tornarse neoplásicas. Este es un hecho muy importante para el flagelo del cáncer en la población en general y para las influencias ambientales en la carcinogénesis. Es esencial, por ejemplo en el cáncer de colon, en el que se observa que la mayoría de las células en los cánceres no familiares han perdido ambas copias del gen supresor de tumor *APC*. También se ha esclarecido muy recientemente que la segunda copia de un gen supresor de tumores puede resultar desactivada no solo por mutación, sino también silenciando el gen mediante la hipermetilación (adición de grupos metilo extras); se sabe que esto ocurre, por ejemplo, en el desarrollo del cáncer de riñón, en cerca de un 20% de los que tienen una mutación en la línea germinal del gen von Hippel-Lindau (*VHL*). (Véase el Recuadro 2.1.)

Igual que ocurre con la mutación de protooncogenes a un estado activado después de un daño en el ADN, la pérdida de la función de un gen supresor de tumores implica, en una alta proporción de casos, interacción entre el ADN y algún agente causante de daño. Lo que no está determinado es qué proporción de este daño es consecuencia de la exposición a carcinógenos de la dieta, del humo del tabaco, industriales, etc., y qué proporción es consecuencia del daño producido endógenamente por radicales de oxígeno.

EL PAPEL DE LOS ALIMENTOS Y LA NUTRICIÓN

Se ha demostrado que tanto los micro y macronutrientes como otros componentes bioactivos de la dieta alteran las distintas fases de la carcinogénesis (Becci y cols., 1979; Wood y cols., 1983; Newberne y Rogers, 1986; Poirier y cols., 1986; Kritchevsky y Klurfeld, 1987; Pariza, 1987; Sawada y cols., 1990; Birt y cols., 1992; Newmark y Lipkin, 1992; Wattenberg, 1992; Yuspa,

1994). Aunque en años recientes gran cantidad de importantes estudios experimentales en animales han examinado el papel de la dieta en la modulación de la promoción de tumores, comparativamente pocos estudios han examinado la modulación de la iniciación mediante la dieta. Aquí se ofrecen unos pocos ejemplos ilustrativos y otros se analizarán en el capítulo 4.

Se ha comprobado que la iniciación de la carcinogénesis mamaria en ratas hembras puede inhibirse con un tratamiento consistente en una dieta rica en proteínas o con un suplemento de selenio, mientras que, por el contrario, con un tratamiento previo basado en una dieta rica en grasas se favorecía la iniciación. Aún más, una dieta rica en grasas favorecía la iniciación de formación de tumores de piel en ratones tratados con un carcinógeno químico, DMBA (dimetilbenzantraceno), y se demostró que una restricción energética suprimía la formación del tumor del hígado en ratas a las que se les había administrado aflatoxina B₁.

Una dieta rica en proteína animal (caseína) favorecía la expresión de un antígeno de la hepatitis B vírica (HBV) en ratones transgénicos que contenían HBV (Hu y cols., 1994). De modo similar, se ha comprobado que el gen supresor de tumor *p53* sufre varias alteraciones durante la carcinogénesis por deficiencia alimentaria de grupos metilo. El gen se hipometila y muestra una expresión incrementada y mayores rupturas en la cadena del ADN (Christman y cols., 1993; James y cols., 1994a). Los tumores de hígado resultantes muestran un patrón de mutaciones (Smith y cols., 1993) coherente con aquellos que se presentan en una gran proporción de cánceres humanos, (Harris, 1993).

Además, la expresión incrementada de los oncogenes *ras* y *myc* en los hígados de las ratas a las que se les han administrado dietas deficientes en grupos metilo puede ser revertida con la administración posterior suplementaria de donantes de grupos metilo (Wainfan y Poirier, 1992; Christman y cols., 1993; Poirier, 1994).

El desarrollo de tumores de colon humanos parece correlacionarse inversamente con el consumo de folatos (Giovannucci y cols., 1993; Glynn y Albanes, 1994), y, de manera similar, una deficiencia de folatos en ratas tratadas con dimetilhidrazina favorece el desarrollo de tumores de colon (Glynn y Albanes, 1994). La deficiencia de folatos, de colina o de ambos induce mutaciones tanto in vivo como in vitro, causa rupturas de cromosomas y de cadenas sencillas del ADN (James y cols., 1994a; Glynn y Albanes, 1994) y desactiva el gen supresor de tumor *p53* (Harris, 1993; James y cols., 1994a).

Por tanto, los mecanismos de modulación nutricional de las fases iniciales de la carcinogénesis son coherentes no solo con los resultados bioquímicos y farmacológicos, sino también con la patogénesis molecular de esta enfermedad.

2.7 REPARACIÓN DEL ADN

Como los carcinógenos finales (incluidos los derivados de la dieta) son electrófilos, ellos se enlazan al ADN rico en electrones, formando aductos enlazados covalentemente. La replicación subsiguiente o la reparación tendiente a error de este ADN modificado puede producir mutaciones; estos son cambios estructurales en el material genético que son heredados en las células hijas de estas células dañadas (véase el Recuadro 2.3). Tales cambios estructurales pueden implicar la sustitución de una base incorrecta (mutación puntual), la adición o delección de material genético (mutaciones por cambios estructurales o sin sentido, o incluso ruptura de la cadena del ADN, con las resultantes aberraciones en el patrón y organización de los cromosomas (por ejemplo, anormalidades del cariotipo, intercambio de cromátides hermanas o la formación de micronúcleos) (Figura 2.4).

Si tal proceso ocurre en el óvulo o en el espermatozoide de un organismo, surgen mutaciones en las células germinales y se pueden transferir a los hijos. Si las mutaciones ocurren en otras células del cuerpo, entonces pueden ser propagadas como las mutaciones de células somáticas que caracterizan a casi todos los tumores.

Aparte de los mecanismos de desintoxicación de compuestos antes de que interactúen con el ADN, la reparación efectiva de aductos de base carcinógena también puede servir como un importante mecanismo de desintoxicación. Se sabe ahora que varios procesos enzimáticos permiten que una base modificada por

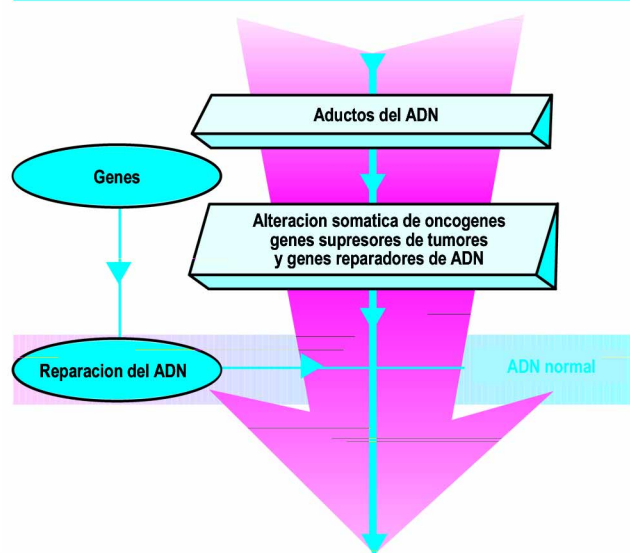
carcinógenos sea eliminada mediante la separación de su enlace glicosilo, su regreso a la base original o su excisión junto a los nucleótidos vecinos y su ulterior reemplazo con una secuencia sintetizada nuevamente.

En relación con lo anterior, varios estudios han demostrado que cuando se forman los aductos de ADN carcinógeno en tejidos que no son susceptibles a la carcinogénesis por un agente específico conocido, a menudo tales aductos son reparados rápidamente. Sin embargo, en tejidos que han demostrado ser dianas de carcinógenos, los aductos de base carcinógena específicos por lo general se mantienen en el ADN o alcanzan un alto nivel de estabilidad bajo la exposición crónica al carcinógeno. Por ejemplo, se ha estimado que con aflatoxina B₁, niveles estables de un aducto por cada 10⁶ bases normales en el hígado se corresponden con una incidencia del 50% de carcinomas hepatocelulares.

Las enzimas reparadoras del ADN (Radman y Wagner, 1993; Wei y cols., 1994) probablemente desempeñen un papel crucial en la determinación del nivel de estabilidad de los aductos de ADN carcinógeno y su probabilidad de servir como lesiones mutagénicas (véase el Recuadro 2.3 y más abajo). Actualmente se considera que existen al menos 25 enzimas diferentes implicadas en los procesos de reparación del ADN en los humanos. Muchas de ellas se descubrieron por la identificación de raros trastornos hereditarios que implicaban excisión defectuosa, o reparación de bases o inestabilidad cromosómica, por ejemplo, el xeroderma pigmentosum, el síndrome de Cockayne, la ataxia telangiectásica, la anemia de Fanconi y el síndrome de Bloom.

No obstante, ahora existen pruebas epidemiológicas que indican que una reducida capacidad reparadora del ADN está asociada con mayor prevalencia de cánceres de cerebro y de piel en la población general. Más aún, estudios recientes muestran que individuos que tienen defectuosos los genes que tienen que ver con la “reparación de errores de apareamiento en el ADN” (un tipo de reparación del ADN que corrige anomalías de los apareamientos de base a lo largo de las

Figura 2.4 Reparación del ADN



RECUADRO 2.6 GENES REPARADORES DEL ADN

Los genes reparadores del ADN producen proteínas que garantizan que el daño al ADN sea reparado constantemente. Cuando uno de esos genes muta, ya sea en la línea germinal o somáticamente, se puede acumular un daño creciente del ADN en la(s) célula(s) afectada(s). Si un protooncógeno mutado o sobreexpresado es como un acelerador atascado, y si la pérdida de función de un gen supresor de tumores es como si se hubieran ido los frenos, la mutación de un gen reparador del ADN es como no tener mecánico.

cadenas del ADN), están expuestos a un alto riesgo de padecer diferentes tipos de cánceres, incluido el cáncer de colon no-polipósico hereditario.

MUERTE DE LA CÉLULA DAÑADA

Si el daño del ADN ocurre como consecuencia de la exposición a carcinógenos exógenos o por radicales de oxígeno generados endógenamente, y si el daño persiste y se ha fijado en un clon de células hijas por replicación celular, todavía es posible que las células mueran. Todas las células están equipadas con un mecanismo suicida (muerte celular programada) que asegura la muerte de esa célula si el ADN es dañado después de la reparación. Tal situación no sucederá con una sola mutación puntual pero puede presentarse cuando ocurran las pérdidas ulteriores del ADN: deleciones, rupturas de cadenas y pérdida total de cromosoma. En algún punto de esta acumulación de daño, la célula sufre un arresto del ciclo celular y entra en el proceso conocido como apoptosis, que implica la desintegración del ADN y la muerte de la célula. Esta se distingue de la muerte celular asociada al trauma del tejido o a la necrosis porque no produce respuesta inflamatoria.

Ahora se sabe que la incapacidad de algunas células cancerígenas para desarrollar la apoptosis es consecuencia bien de la pérdida de función del *p53* o de otros genes que controlan los puntos de vigilancia del ciclo celular, o de la pérdida de la integridad del engranaje del propio proceso apoptótico, controlado por la familia de genes *bcl-2*.

EL PAPEL DE LOS ALIMENTOS Y LA NUTRICIÓN . . .

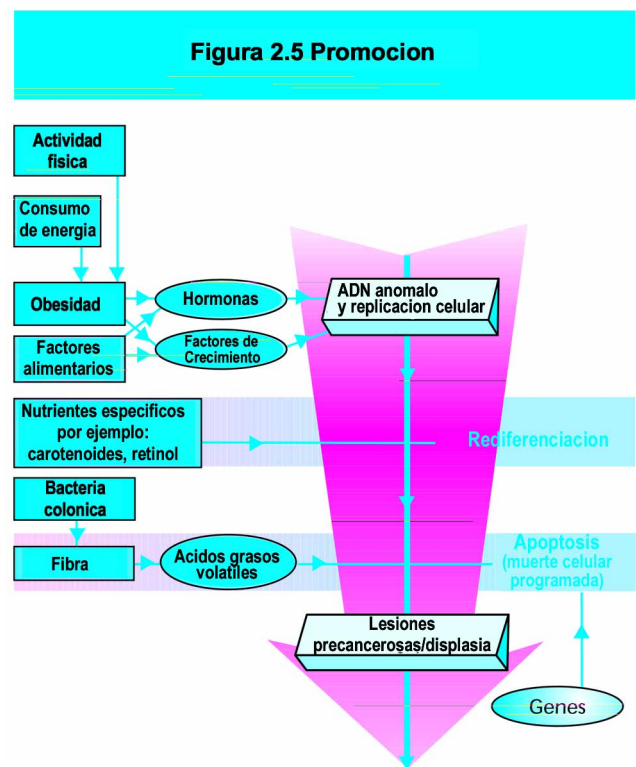
No existe información en la actualidad que sugiera que alguna exposición alimentaria esté relacionada en forma directa con la eficiencia del proceso de reparación del ADN.

Tampoco han sido determinados agentes alimentarios que alteren el curso de la apoptosis in vivo. No obstante, hay informaciones recientes que sugieren que ácidos grasos volátiles de cadena corta (producidos en el colon por la fermentación de fibras y carbohidratos complejos) pueden inducir, in vitro, la apoptosis en líneas celulares de cáncer de colon (Hague y cols., 1993; Hague y Paraskeva, 1995). Se considera que las fibras y los ácidos grasos volátiles son importantes en la carcinogénesis del colon, de modo que eso podría probar que es un importante mecanismo de acción para un componente alimentario de acción relativamente tardía. La investigación sobre este proceso puede revelar

otros modificadores alimentarios de acción tardía en el cáncer de este y de otros órganos.

2.8 PROMOCIÓN

La próxima etapa en el proceso del cáncer se denomina promoción. Esta abarca alteraciones en la expresión del gen y en la proliferación celular que transforman la célula iniciada en una población reconocible de células cancerosas. El concepto de promoción del tumor se esclareció ampliamente con el descubrimiento de productos químicos que no tenían actividad carcinogénica apreciable por sí mismos pero que favorecían mucho el desarrollo del tumor cuando se presentaban junto con un carcinógeno (Figura 2.5).



Estos promotores de tumores surgen de diversas clases químicas, tales como los derivados del éster forbol (presentes naturalmente en componentes vegetales ampliamente utilizados en experimentos de carcinogénesis con animales), ciertas drogas barbitúricas, hidrocarburos clorados de fuentes industriales o agrícolas, alcohol y hormonas endógenas. Además, niveles altos o bajos de componentes alimentarios esenciales han demostrado por sí mismos poseer actividad promotora de tumores (Becci y cols., 1979; Wood y cols., 1983; Newberne y Rogers, 1986; Poirier y cols., 1986; Kritchevsky y Klurfeld, 1987; Pariza, 1987; Sawada y cols., 1990; Birt y cols., 1992; Newmark y

Lipkin, 1992; Wattenberg, 1992; Yuspa, 1994); se ha observado actividad promotora clásica de tumores en roedores alimentados con altos niveles de proteínas (Wattenberg, 1992), grasas y/o calorías (Poirier y cols., 1986; Kritchevsky y Klurfeld, 1987; Pariza, 1987) o bajos niveles de metionina o colina (Sawada y cols., 1990).

Los promotores de tumores no parecen actuar por interacción directa con el ADN o por unión con este; en animales experimentales, una aplicación continua de promotores tumorales generalmente trae como resultado más tumores. No obstante, los promotores tumorales son especialmente potentes en su capacidad de provocar replicación celular y ejercen profundos cambios en la expresión del gen que altera el control sobre el crecimiento celular. Los promotores tumorales también pueden aumentar indirectamente el estrés oxidativo y la peroxidación de lípidos, lo que conduce a más daño del ADN y sus consecuencias.

Estos eventos se manifiestan mediante cambios en la apariencia estructural y organización (morfología) de las células de un tejido, por aumentos en su tasa de crecimiento o mitosis, y por la medida en la que estas células consiguen o no logran convertirse en células total y normalmente funcionales (diferenciación). En resumen, se considera que la promoción ocurre como consecuencia de una exposición continua a carcinógenos químicos externos, los cuales pueden producir un daño adicional al ADN, o promotores tumorales (que promueven el crecimiento con daño del ADN o sin él); o puede ser resultado de mecanismos del propio cuerpo (endógenos) que producen cambios en el estado nutricional y hormonal.

PÉRDIDA Y ADQUISICIÓN DE LA FUNCIÓN

Las consecuencias de los carcinógenos de acción directa antes mencionadas, pueden ser tanto la mutación de un oncogén (solo un acierto es necesario para contribuir al comportamiento maligno) como la pérdida del control ejercido por un gen supresor de tumores (para esto se hace necesaria la pérdida, la mutación o el silenciamiento de ambas copias).

Los otros mecanismos que abarcan la sobreexpresión de un oncogén, la hipermetilación de un gen normal supresor de tumores, o la formación de un complejo de una proteína normal supresora de tumores con un virus, son claramente más complicadas y comprenden mecanismos que pueden o no interactuar con el ADN.

Adicionalmente, también se ha hecho ostensible que las diferentes clases de protooncogenes y los genes supre-

sores de tumores representan una red de genes relacionados funcionalmente que ejercen complejos controles sobre los procesos de crecimiento. Cuando este engranaje celular resulta dañado por exposición a carcinógenos y a promotores tumorales (incluidos los de la dieta), radiación, etc., el potencial tumorogénico aumenta.

Finalmente, la capacidad de reparar el daño del ADN en cualquiera de estos genes o, incluso, por supuesto, en los genes que codifican para las propias proteínas reparadoras del ADN, también influirá en la probabilidad de cualquier célula o individuo que esté desarrollando cáncer. Hay además otros genes heredados asociados con un riesgo incrementado de cáncer que claramente no caen entre las clases de los oncogenes, los supresores de tumores o los genes reparadores de ADN. El *BRCA-1*, asociado con un notable aumento del riesgo del cáncer de mama, es un posible ejemplo de esto. Su modo de acción no está determinado y todavía casi no se sabe nada sobre la forma en la que los factores ambientales, tales como la dieta, o los factores del huésped, como las hormonas, interactúan con este. Las proteínas del *BRCA-1* pertenecen a una familia altamente conservada de proteínas llamadas graninas, que sufren excisión en el extremo C terminal para producir péptidos cortos bioactivos que estimulan el crecimiento celular.

EL PAPEL DE LOS ALIMENTOS Y LA NUTRICIÓN

Los efectos de la dieta sobre la promoción experimental de tumores han sido investigados ampliamente en cuatro sistemas orgánicos: la piel de ratones, las glándulas mamarias de ratas, los intestinos de ratas y el hígado de ratas y ratones (Becci y cols., 1979; Wood y cols., 1983; Newberne y Rogers, 1986; Kritchevsky y Klurfeld, 1987; Pariza, 1987; Sawada y cols., 1990; Birt y cols., 1992; Newmark y Lipkin, 1992; Wattenberg, 1992; Yuspa, 1994). Los hallazgos de tales investigaciones indican que un aumento en la ingestión de grasas, de calorías o de ambos, favorece notablemente la promoción de tumores en la mayoría de los tejidos examinados (Poirier y cols., 1986; Kritchevsky y Klurfeld, 1987; Pariza, 1987; Birt y cols., 1992). Los nutrientes que han demostrado tener efectos protectores contra la promoción de tumores son el selenio y la vitamina D.

La promoción de tumores precancerosos en los hígados de ratas (alimentándolas a base de una dieta con 20% de caseína —proteína de la leche—) se veía inhibida si en la alimentación subsiguiente el nivel de caseína se reducía al 5% o era remplazado por un 20% de proteína vegetal.

Se ha demostrado que deficiencias moderadas de los principales donantes de grupos metilo en las dietas,

metionina y colina, favorecen notablemente la formación de tumores de hígado en los roedores (Poirier y cols., 1986; Sawada y cols., 1990). La deficiencia de colina ocasiona aumento en el contenido hepático de diacilglicerol, que es un segundo mensajero que aumenta la proliferación celular (Zeisel, 1992).

Finalmente, la eficacia de nutrientes específicos en retardar la progresión de lesiones precancerosas de una etapa a la siguiente se puede observar en órganos tan dispares como el hígado (con donantes de grupos metilo como protectores) y el tracto urinario (retinoides). En humanos, los retinoides también se han identificado como agentes capaces de reducir la probabilidad de un segundo cáncer primario en el tracto aerodigestivo superior (por ejemplo, orofaringe, laringe, esófago), en aquellas personas ya tratadas por cáncer en esta parte del cuerpo. Hay suficientes indicios para sugerir que este tratamiento quimioterapéutico para prevención secundaria actúa tarde en el proceso de la carcinogénesis y, de hecho, retarda o previene la promoción.

Los efectos beneficiosos o perjudiciales de los componentes alimentarios sobre la promoción y progresión de tumores a menudo están acompañados por una disminución o aumento respectivos del daño oxidativo en los tejidos diana (Poirier y cols., 1986; Wattenberg, 1992). De aquí que se haya especulado mucho sobre el posible papel del daño oxidativo al ADN en la promoción y progresión de tumores (Ames, 1991; Simic y Bergtold, 1991). Se han acumulado pruebas que indican la formación directa de bases de ADN oxidadas in vivo y su asociación con un aumento en el consumo de calorías.

Se ha demostrado que la restricción de calorías suprime la expresión del oncogén H-ras en el páncreas de las ratas así como la formación de tumores espontáneos en ratones “transgénicamente noqueados” —ratones con un gen supresor de tumor *P-53* que ha sido desactivado mediante técnicas de ingeniería genética (Hass y cols., 1993; Hursting y cols., 1994)—; lo cual sugiere nuevamente la existencia de mecanismos con y sin interacción con el ADN. También se han encontrado pruebas sobre el papel de la obesidad en cánceres humanos en estudios de tumores de mama, endometrio, colon y riñón. La actividad física, que mantiene una masa corporal sin grasa y que influye en otros tantos sistemas del cuerpo, en especial el endocrino y la función inmunológica, se asocia muy consistentemente con menor riesgo de cáncer de colon y, probablemente, de cáncer de mama.

Estudios más recientes han aportado pruebas de que la oxidación de los lípidos de las membranas también

puede conducir eventualmente a daño del ADN (Bartsch y cols., 1994). Ahora parece que cada etapa de la carcinogénesis puede acelerarse mediante el daño del ADN inducido por carcinógeno, así como mediante una variedad de mecanismos que influyen sobre el comportamiento pero no sobre la estructura del ADN. Estos últimos se denominan mecanismos epigenéticos.

Existen por lo menos tres categorías de alteraciones epigenéticas inducidas por carcinógenos o factores nutricionales que podrían conducir a la neoplasia. De estas, la más ampliamente aceptada implica la concepción del cáncer como una enfermedad de diferenciación celular, con carcinógenos exógenos y endógenos y/o factores nutricionales que actúan para alterar las proteínas celulares fundamentales que controlan estos procesos.

Ejemplos de tal modificación de las proteínas incluyen la unión de carcinógenos ya sea a histonas y otras proteínas nucleares cruciales para la función normal del ADN, o a proteína-quinastas que pueden provocar que la célula exprese conductas (aun en ausencia de daño evidente del ADN) que son consistentes con la progresión hacia el comportamiento de una célula maligna. Las proteínas víricas (por ejemplo, las producidas por los papilomavirus humanos, probables agentes causales del cáncer cervicouterino) pueden unirse a las proteínas celulares humanas (proteínas supresoras de tumor) de manera que permite el crecimiento incontrollado de las células, aun en ausencia de cualquier daño directo al ADN. Finalmente, el estado nutricional (en particular la deficiencia de colina, metionina, folatos o carotenoides) puede provocar cambios en la expresión del gen en tipos de células anómalas, y esto puede traer por resultado la pérdida del control del crecimiento tisular.

Un segundo mecanismo epigenético implica la unión del carcinógeno a las polimerasas del ARN o al ARN de transferencia (ARN), lo cual puede ocasionar cambios en los codones que especifican los aminoácidos en la síntesis de las proteínas. Tal sustitución aminoácida también podría alterar la estructura y función de proteínas fundamentales que controlan el crecimiento y la diferenciación celular.

Tercero, se debe admitir que muchos factores químicos y del huésped pueden considerarse como cocarcinogénicos porque funcionan como promotores tumorales, proporcionan un estímulo hormonal o deprimen la respuesta inmune; cada uno de ellos puede estimular la proliferación de células iniciadas, ya existentes previamente, y su evolución hacia el desarrollo de un tumor benigno o maligno.

Ahora se sabe que el papel de estos mecanismos epigenéticos en el desarrollo tumoral se complica por la asociación con varios tipos de daño al ADN causados endógenamente que se conoce ocurren *in vivo* (Poirier y cols., 1986; James y Swendeseid, 1989; Meuth, 1989; Hinrichsen y cols., 1990; Randerath y Randerath, 1994). Estos tipos de daño incluyen: rupturas de cadena sencilla, rupturas cromosómicas, hipometilación, inserción anormal de bases, oxidación de bases y formación de aductos.

Cada uno de ellos puede dar por resultado una expresión anormal del gen o mutaciones genéticas. Además, cada forma de daño puede ser favorecida por simple manipulación alimentaria. En la mayoría de los casos, los cambios alimentarios que participan también originan un estímulo a la formación de tumores. Por ejemplo, los cromosomas frágiles se producen en los linfocitos humanos cuando hay deficiencia de folatos y responden al tratamiento con folatos. De modo similar, una deficiencia de ácido fólico en la dieta, así como de colina y metionina, ambas donantes de grupos metilo, incrementan las rupturas de cadenas simples del ADN en los linfocitos de las ratas.

La demostración de hipometilación del ADN en el hígado de ratas con deficiencias de grupos metilo fue realizada solo un año después que se determinó que la insuficiencia de metilos en la dieta provocaba el cáncer de hígado en estas especies. La administración a largo plazo de dietas deficientes en grupos metilo a ratas o la aplicación crónica de promotores tumorales a la piel de ratones ha conducido a niveles incrementados de 8-hidroxiguanina (una base del ADN oxidada) en el hígado y el ADN epidérmico, respectivamente. Por otra parte, la restricción de calorías conduce a la disminución de niveles de 8-hidroxiguanina y de otras bases oxidadas del ADN. La peroxidación de lípidos, inducida por productos químicos o por alteraciones nutricionales, puede estimular la formación de aductos de eteno-, propano-, y malondialdehído del ADN (Bartsch y cols, 1994; Chaudhary y cols., 1994; Kim y cols., 1994; Nath y Chung, 1994). Por tanto, cambios específicos en el tipo de alimentación pueden dar lugar a daños genéticos identificables que se conoce se asocian con las dos etapas tempranas de la carcinogénesis, incluida la formación de aductos y rupturas del ADN, y cambios epi-genéticos que influyen en el posterior crecimiento y expansión clonal de células anómalas.

Por último, es importante señalar que ningún mecanismo genético o epigenético por sí solo puede responsabilizarse por todos los pasos de la carcinogénesis en un solo tejido, e incuestionablemente no puede responsabilizarse por la variedad de rutas que los diferen-

tes tejidos recorren hacia la neoplasia. De hecho, es probable que exista un número de posibles mecanismos, aun en el mismo tejido y con los mismos agentes, en la transición de las células normales a células transformadas y de allí al cáncer. El papel y el sitio de acción de muchos probables agentes, tanto de los que aumentan como de los que disminuyen la probabilidad de cáncer, todavía deben dilucidarse.

2.9 PROGRESIÓN

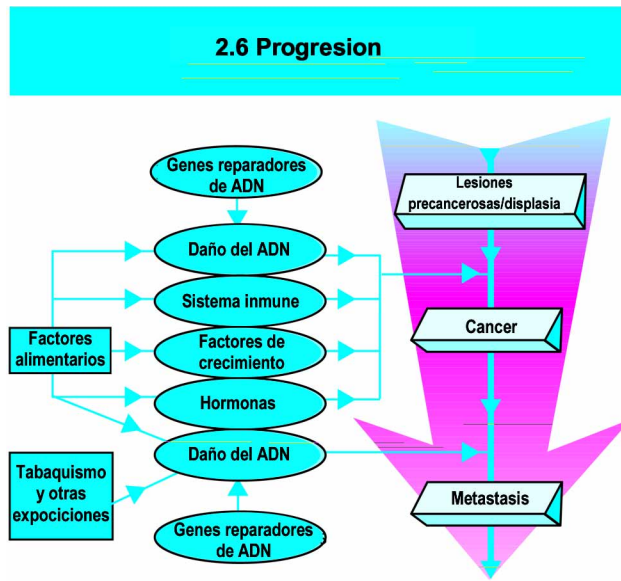
La última etapa del proceso del cáncer, la progresión, abarca el crecimiento incrementado y la expansión de una población de células de cáncer iniciadas y promovidas a partir de una lesión focal a una masa tumoral invasora, frecuentemente acompañada por un complemento crecientemente anómalo de material genético. El daño del ADN se expande en esta última etapa con pérdida, ruptura y duplicación de múltiples cromosomas. La progresión conduce finalmente a la metástasis, pues las células tumorales migran a sitios distantes en el cuerpo (Figura 2.6.).

Como ya se señaló en la sección sobre los protooncogenes, un mecanismo para la activación del protooncogén es el reordenamiento genético, lo que a menudo implica la traslocación de material genético entre cromosomas. El resultado es o bien la producción de un producto genético alterado o la expresión incrementada o desordenada del protooncogén que ha sido traslocado fuera de sus cascadas genéticas controladoras normales (contracorriente). Estos reordenamientos genéticos pueden surgir como resultado de un daño por radicales de oxígeno o como consecuencia de un daño en el ADN inducido por carcinógeno, y se considera que son importantes durante la progresión del tumor.

Como en el caso de los genes supresores de tumores, se sabe que tales anomalías genéticas existen en la línea germinal de algunos individuos y se considera que constituyen la base de la susceptibilidad determinada genéticamente a tipos específicos de cáncer.

EL PAPEL DE LOS ALIMENTOS Y LA NUTRICIÓN

El papel de los alimentos y la nutrición, incluidos los carcinógenos, en esta etapa final de la tumorogénesis aún no está claro. Estudios recientes muestran que muchos carcinógenos químicos y promotores tumorales pueden dar lugar a la formación de especies de oxígeno reactivo (por ejemplo, radicales hidroxilo) que pueden ocasionar daño al ADN y ruptura cromosómica;



este es un mecanismo que ha sido vinculado al desarrollo de un cáncer completamente maligno. Los agentes que inducen las mutaciones tempranas también pueden contribuir a las etapas posteriores de total desorganización del genoma celular del tumor, y la pérdida del control de la proliferación y de la apoptosis. Aunque hasta ahora no se dispone de pruebas sobre agentes alimentarios que actúen de esta manera, la información epidemiológica sobre el hábito de fumar sugiere que los carcinógenos asociados al tabaco podrían actuar tanto al inicio como al final del proceso del cáncer.

La Figura 2.7 resume los procesos del cáncer descritos anteriormente en un diagrama secuencial.

FIGURA 2.7 LA DIETA Y EL PROCESO DEL CÁNCER

Aquí está resumido el conocimiento actual acerca de algunas de las interrelaciones entre los alimentos, la nutrición y otros factores, y cómo estos pueden afectar al proceso del cáncer. En la medida en que la ciencia se desarrolle, las rutas pueden tornarse más complejas y probablemente puedan trazarse con más fidelidad.

En las primeras etapas del proceso del cáncer, carcinógenos alimentarios individuales conocidos, tales como las aminas heterocíclicas, los hidrocarburos aromáticos policíclicos y los compuestos *N*-nitrosos, pueden contribuir directamente a la carga carcinogénica del cuerpo. Estos compuestos se hallan en alimentos cocinados, curados y descompuestos, y en algunas bebidas alcohólicas. La medida en que los carcinógenos alimentarios mencionados pueden iniciar el proceso del cáncer depende de la calidad general de las dietas. Si las dietas son ricas en hortalizas y frutas, la disponibilidad de gran número de compuestos bioactivos aumenta: estos inducen a las enzimas de desintoxicación que, a su vez, reducen la exposición del ADN a los carcinógenos.

En las etapas intermedias de la carcinogénesis, en las que tiene lugar el crecimiento del clon de las células iniciadas, es probable que el equilibrio energético y el recambio sean cruciales para mantener un comportamiento celular normal o para permitir la expansión de células anómalas. La delgadez reduce el riesgo y la obesidad aumenta la probabilidad de la tumorogénesis, probablemente mediante la acción de hormonas específicas y factores de crecimiento. Esto, a su vez, sugiere que el consumo energético total y la actividad física desempeñan un papel en el proceso del cáncer.

Más tarde en el proceso del cáncer, cuando el daño del ADN es otra vez fundamental, las hortalizas y las frutas aportan folatos, fuente fisiológica principal de donantes de grupos metilo, reduciendo la probabilidad de hipometilación del ADN y de ruptura de cromosomas. En el caso específico del colon, las fibras pueden ser fermentadas por bacterias colónicas, produciendo ácidos grasos volátiles; estos pueden aumentar la probabilidad de que las células anormales experimenten la muerte celular programada, la apoptosis. Los antioxidantes se encuentran en abundancia en los alimentos de origen vegetal y pueden reducir la generación de radicales de oxígeno; se considera que estos radicales desempeñan un papel en las últimas etapas del proceso del cáncer durante la desorganización general del ADN. Las dietas de alto contenido energético que contienen cantidades sustanciales de grasa pueden crear más metabolitos reactivos, incluidos los peróxidos de lípidos y los radicales de oxígeno.

Mediante estos cambios químicos, los componentes de la dieta y factores relacionados, los métodos de procesamiento de los alimentos, las bebidas y alimentos específicos, así como las dietas como un todo, participan en todas las etapas del proceso del cáncer. Junto a esto, existe una interacción entre los factores ambientales y la predisposición, sea heredada o adquirida, que puede variar en las diferentes etapas de la vida.

Figura 2.7 La dieta y el proceso del cáncer

