

# NUTRIENTES ANTIOXIDANTES COMO AGENTES PREVENTIVOS DE CÁNCER, UNA REVISIÓN

Guadalupe

Laboratorio de Nutrición Molecular, Área Académica de Nutrición, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo (Hidalgo,

E mail: [glopez@uaeh.reduaeh.mx](mailto:glopez@uaeh.reduaeh.mx)

López-Rodríguez

México)



## **Introducción**

La producción de radicales libres (RL) aunado a la formación de especies reactivas de oxígeno (ERO) son parte inherente al metabolismo, procesos además necesarios para el mantenimiento de funciones vitales. Sin embargo el desequilibrio entre la producción de ERO y el estado antioxidante de una célula intacta provoca estrés oxidativo (EO). Los RL se forman como parte del metabolismo normal y se incrementan en estados de inflamación y durante la exposición de contaminantes, exposición a radiación (UV), humo de tabaco y el consumo de ciertos fármacos (1); los RL producidos en estos eventos provocan oxidación de lípidos y proteínas, lo cual altera la transducción celular incrementando el riesgo de desarrollar algún tipo de cáncer (2). El rol del estrés oxidativo en la etiología de las enfermedades crónico no transmisibles se ha estudiado ampliamente, se ha relacionado la formación de ERO como un factor de riesgo y la disponibilidad de antioxidantes como agentes preventivos. Estudios experimentales ponen en evidencia el rol de los RL como factor asociado al desarrollo de cáncer (3-5), así mismo la efectividad de los antioxidantes provenientes de la dieta (tocoferoles, b-caroteno, ácido ascórbico, selenio, y fitoquímicos) y de los antioxidantes endógenos (superóxido dismutasa, catalasa, glutatión) en la prevención del desarrollo y progresión del cáncer (6).

## ***Estrés oxidativo en las neoplasias***

El daño endógeno al ADN es la principal causante de la vejez y de enfermedades degenerativas tales como el cáncer (7). Una vez que la célula está iniciada, progresa y se convierte en maligna, presenta un crecimiento incontrolado que caracteriza a las neoplasias. El ataque de ERO como radical hidroxilo ( $\text{OH}^\cdot$ ), anión superóxido  $\text{O}_2^\cdot$ , peróxido de hidrógeno ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), singulete de oxígeno ( $^1\text{O}_2$ ) causan oxidación, siendo el mayor factor de riesgo en el proceso de carcinogénesis (8). La prolongada y no regulada producción de oxidantes celulares puede ocasionar una mutación (inducida por un daño oxidativo al ADN), proliferación celular (9,10) o una modificación de la expresión genética (11,12).

Las células cancerígenas producen una gran cantidad de  $\text{H}_2\text{O}_2$ , el cual degenera a  $\text{OH}^\cdot$ , aunado a que la actividad enzimática antioxidante en estas células está disminuida (14). Por lo tanto durante la progresión celular no existe solo un aumento en la producción de RL sino también una deficiente capacidad antioxidante.

La hipótesis del trabajo de Toyokuni y col, es que este persistente estrés oxidativo en cáncer es el responsable del comportamiento del tumor, favoreciendo la actividad de oncogenes y provocando inestabilidad genómica, la cual puede activar sistemas antioxidantes como la glutatión S-transferasa y el glutatión que ocasiona resistencia a la quimioterapia; el daño proteico de las ERO, principalmente por el  $\text{OH}^\cdot$  puede afectar ciertos inhibidores de proteasas como el inhibidor de la alfa-1-proteína, lo que ocasiona finalmente invasión y metástasis (15).

Por lo tanto es importante aclarar la función de los nutrientes antioxidantes y otros constituyentes de la dieta, no solo a nivel preventivo en las etapas de inactivación o secuestro de agentes cancerígenos, bloqueo de reacciones en cadena de RL y en las etapas de transformación de una célula normal a maligna, sino también en el comportamiento tumoral tan característicos como la quimio resistencia y la metástasis.

## ***Nutrientes y carcinogénesis***

A la dieta se le ha conferido un papel protector pero también de riesgo contra enfermedades crónico no transmisibles tales como el cáncer. El humo del cigarro y la dieta son los contribuyentes ambientales con mayor

evidencia epidemiológica como factores de riesgo para desarrollar ésta enfermedad, un ejemplo de esto es la relación que existe entre el incremento en la ingesta de grasas saturadas y el riesgo de desarrollar cáncer de mama (16).

Desde 1953 se iniciaron numerosos estudios para confirmar la hipótesis que relacionaba al cáncer de mama con los ácidos grasos poliinsaturados, en donde se informó una asociación sin ser concluyente (17). En un metanálisis sobre la dieta y el cáncer de mama se concluyó que existe un efecto protector de la ingesta de frutas con alto contenido de vitamina C, la cual se asoció de forma inversa e independiente a la grasa dietaria (18).

Por otra parte, la función del retinol en la regulación de la diferenciación celular, se ha relacionado su ingesta con la incidencia de cáncer (19), esta función cobra importancia con la investigación de Bjelke, donde se concluye que la incidencia de cáncer pulmonar es mayor cuando el individuo tiene ingestas menores de vitamina A (20). A los carotenoides y retinoides se les ha establecido como agentes quimiopreventivos de cáncer (21), estos, secuestran eficientemente ERO (22). Los estudios prospectivos que relacionan la ingesta de carotenoides con la incidencia de cáncer pulmonar revelan el efecto protector de éstos, independientemente del tiempo que tenga el paciente de fumar (23), igualmente en otro trabajo se encontró un fuerte efecto protector cuando los sujetos consumían ensaladas de vegetales verdes, frutas y jugos de frutas de 5 a 7 veces por semana en comparación con ingestas menores a 3 veces por semana (24).

El efecto de los nutrientes antioxidantes ha sido evaluado en las 3 etapas del cáncer, iniciación, promoción y progresión, en el trabajo de revisión de Gester se evidencia la eficacia de la vitamina C, E y el *B*-caroteno en el proceso de carcinogénesis en donde se señala que estos nutrientes tienen función en la eliminación de carcinógenos, inhibición de pre carcinógenos y la reparación del daño al ADN (25).

El *B*-caroteno tiene efecto protector contra la promoción de una célula iniciada evitando su progresión (26). La función de la vitamina E y C también se ha investigado en esta fase; en el trabajo de Borek (27) se informa la capacidad de la vitamina E para evitar malignidad en células iniciadas con ozono, semejante al efecto protector de la vitamina C (28).

El *B*-caroteno y la vitamina E en la iniciación reduce la expresión del gen mutante p53 e incrementa la expresión de las proteínas 70 y 90 kDa (29) favoreciendo así la apoptosis, lo que permite un control del crecimiento de la célula tumoral, actividad que se encuentra suprimida (30), esta función le confiere al *B*-caroteno un efecto citotóxico pero a la vez protector del crecimiento celular incontrolado.

La evidencia favorece al consumo de frutas y verduras más que a la suplementación de nutrientes específicos, de 200 estudios donde se relaciona la ingesta de frutas y verduras (31), la vitamina C, E, carotenoides y la fibra son los principales componentes de la dieta con funciones cancerígenas preventivas, sin embargo no son los únicos constituyentes con estas propiedades, los flavonoides, indoles, monoterpenos, isotiacinatos aromáticos y compuestos órgano sulfurados parecen tener también importancia (32).

En estudios de intervención se han utilizado *B*-caroteno, vitamina E, alfa-tocoferol y vitamina C de manera individual o en combinaciones. En el trabajo realizado por Greenberg y col (33) se suplementó a 1805 sujetos con 50 mg de *B*-caroteno durante 5 años, durante este lapso no se observaron efectos en la incidencia de cáncer de piel no melanoma; el mismo periodo de tiempo se suplementó a 29,584 individuos con una combinación de *B*-caroteno, alfa tocoferol y selenio en población China, en la que se redujo un 21% la mortalidad de cáncer gástrico (34).

El estudio realizado por el grupo Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention (ATBC) en 29 133 hombres fumadores a quienes durante 6 años se les suplementó con alfa-tocoferol (50 mg), no se obtuvieron cambios en la incidencia de cáncer pulmonar pero si se presentó un efecto protector en la incidencia de cáncer de próstata en el 34% de la población estudiada, mientras que la suplementación con 20 mg/día de *B*-caroteno incrementó un 18% la incidencia de cáncer pulmonar (35).

A la formación de N-nitrosaminas en el estomago se le ha relacionado con la incidencia de cáncer gástrico, si consideramos que la vitamina E y C actúan de forma sinérgica no favoreciendo la unión de nitritos con aminas (36), se podrá evitar la iniciación de las células gástricas. En un estudio de revisión reciente se informa que la suplementación de un antioxidante o una combinación de ellos, no reducen significativamente la incidencia de cáncer de esófago, colon, páncreas e hígado (37).

## ***Ingesta de antioxidantes***

El *B*- caroteno es considerado una fuente segura de vitamina A, que no produce efectos tóxicos en altas dosis (38), estudios de toxicidad en animales el *B*- caroteno no es mutagénico, carcinogénico o teratogénico, solo se presenta hiperqueratodermia en pacientes tratados con fotosensibilidad.

La toxicidad de la vitamina E es muy baja (39) individuos con suplementación oral de 3g/día durante 9 semanas no presentó efectos secundarios, solo en algunos casos existieron alteraciones gastrointestinales a dosis de 100 UI/día, la vitamina E puede exacerbar la coagulación sanguínea con deficiencia de vitamina K, por lo tanto esta contraindicada en este tipo de padecimientos.

La suplementación de vitamina C en megadosis no tiene efectos secundarios en individuos con concentraciones séricas normales de Fe, sin embargo las altas concentraciones en reservas corporales de Fe están asociadas con un riesgo incrementado de cáncer (40), contraria a la afirmación de que la vitamina C, protege contra mutaciones se informa que esto no ocurre cuando el Fe esta presente (41).

Para determinar los requerimientos de estos nutrientes se han realizado trabajos en donde se investigó cual es el efecto de someter a un individuo a condiciones de estrés, los resultados informan la presencia del decremento en las concentraciones séricas de vitaminas A, E, y vitamina C leucocitaria (42). Por lo tanto el concepto de la RDA para los nutrientes antioxidantes vitamina E, C y carotenoides debería ser revisado debido a que las recomendaciones para estos nutrientes están realizadas para prevenir deficiencias con un margen de seguridad, sin tomar en cuenta las necesidades extras provocados por exponerse a factores que ocasionen estrés oxidativo.

## ***Conclusión***

Existe suficiente evidencia de que la ingesta de antioxidantes reduce el riesgo para ciertos canceres desde la iniciación, progresión y metástasis. Esto ha ocasionado el uso de múltiples nutrientes antioxidantes como agentes preventivo, se han utilizado de forma aislada o en combinación, durante tiempos cortos e incluso suplementación a largo plazo. Pese a tantas investigaciones sobre el tema no es claro el efecto específico del uso de antioxidantes, ni se han establecido dosis efectivas para prevenir un proceso de iniciación de cáncer por grupos de edad y estados de riesgo. Lo que si es claro y recomendable es el hecho de que consumir en nuestra dieta 5 raciones de vegetales garantiza una ingesta adecuada de moléculas, vitaminas y minerales con propiedades antioxidantes, además de fibra dietaria.

## ***Resumen***

La producción de radicales libres (RL) aunado a la formación de especies reactivas de oxígeno (ERO) son parte inherente al metabolismo, procesos además necesarios para el mantenimiento de funciones vitales. Sin embargo el desequilibrio entre la producción de ERO y el estado antioxidante de una célula intacta provoca estrés oxidativo (EO). El daño endógeno al ADN es la principal causante de la vejez y de enfermedades degenerativas tales como el cáncer. Una vez que la célula esta iniciada, progresa y se convierte en maligna, presenta un crecimiento incontrolado que caracteriza a las neoplasias. El ataque de ERO causan oxidación, siendo el mayor factor de riesgo en el proceso de carcinogénesis. El efecto de los nutrientes antioxidantes ha sido evaluado en las 3 etapas del cáncer, iniciación, promoción y progresión, en trabajos de revisión se evidencia la eficacia de la vitamina C, E y el *B*- caroteno en el proceso de carcinogénesis en donde se señala que estos nutrientes tienen función en la eliminación de carcinógenos, inhibición de pre carcinógenos y la reparación del daño al ADN. Esto ha ocasionado el uso de múltiples nutrientes antioxidantes como agentes preventivo, se han utilizado de forma aislada o en combinación, durante tiempos cortos e incluso suplementación a largo plazo. Pese a tantas investigaciones sobre el tema no es claro el efecto específico del uso de antioxidantes, ni se han establecido dosis efectivas para prevenir un proceso de iniciación de cáncer por grupos de edad.

*Palabras clave: nutrición, antioxidantes, cáncer*

## ***Abstrcat***

The production of free radicals (FR) and the formation of reactive oxygen species (ROS) are an inherent part of metabolism. Moreover, these mechanisms are necessary to maintain vital functions. However, a lack of equilibrium between the production of ROS and the antioxidant condition of an undamaged cell causes oxidative stress (OS). The endogenous damage to DNA is the main cause of aging and degenerative diseases such as cancer. Once the cell is began, it continues and becomes malignant; then, the cell shows an uncontrollable growth that distinguishes to neoplasia. Damage to ROS causes oxidation which is the greatest factor of risk in the carcinogen process. The effect of antioxidant nutrients has been evaluated in the three stages of cancer: beginning promotion, and progression. The efficacy of vitamins C, E, and Beta-carotene in the carcinogen process is proved in some review works, where it is showed that these nutrients have function in the elimination of carcinogens, inhibition of pre-carcinogens and reparation of DNA damage. This has caused the use of multiple antioxidant micronutrients as preventive agents, which have been used isolated or combined during short time and even long time. Although, many investigations have been done on this subject, it is not clear the specific effect of antioxidant's use and the effective dose to prevent a beginning process of cancer by age groups have not been established.

*Keywords: nutrition, antioxidants, cancer*

### **Referencias**

1. Gutteridge, JMC.1993. Free radical in disease processes: a compilation of cause and consequence. Free Radic Res Commun. 19:141-158.
2. Borek, C. 1991. Free radical proceses in multistage carcinogenesis. Free Radic Res Comm. 12:745-750.
3. Valko, M, M Izakovic, M Mazur, CJ Rhodes and J Telser. 2004. Role of Oxigen radicals in DNA damage and cancer incidence. Mol Cell Biochem. 266:37-56.
4. Storz, P. 2005. Reactive oxygen species in tumor progression. Front Biosci. 10:1881-1896.
5. McEligot, AJ, S Yang and FL Meyskens Jr. 2005. Redox regulation by intrinsic species and extrinsic nutrients in normal and cancer cells. Annu Rev Nutr. 25:261-295.
6. Borek, C. 2004. Dietary antioxidants and human cancer. Integr Cancer Ther. 3:333-341.
7. Dreosti, IE. 1998. Nutrition, cancer, and aging. Ann Y Acad Sci. 854:371-377.
8. Trueba, GP, GM Sanchez and A Giuliani 2004. Oxygen free radical and antioxidant defense mechanism in cancer. Front Biosci. 9:2029-2044.
9. Marnett, LJ. 2000. Oxyradicals and DNA damage. Carcinogenesis. 21:361-370
10. Cerutti, PA. 1985. Prooxidant states and tumor promotion. Science. 227:375-381
11. D'Souza, RJ, EM Phillips, PW Jones, RC Strange and GM Aber. 1993. Interactions of hydrogen peroxide with interleukin-6 and platelet-derived growth factor in determining mesangial cell growth: effect of repeated oxidant stress. Clin Sci. 86:747-751.
12. Müller, JM, MA Cahill, RA Rupee, PA Baeuerle and A Nordheim 1997. Antioxidants as well as oxidants activate c-fos via Ras-dependent activation of extracellular-signal-regulated kinase 2 and Elk-1. Eur J Biochem. 244:45-52.
13. Chinenov, Y and TK Kerppola. 2001. Close encounters of many kinds: Fos-Jun interaction that mediate transcription regulatory specificity. Oncogene. 20:2438-2452.
14. Szatrowski, TP and CF Nathan 1991. Production of large amounts of hydrogen peroxide by human tumor cells. Cancer Res. 51:794-798.

15. Toyokuni S, K Okamoto, J Yodoi and H Hiai 1995. Persistent oxidative stress in cancer. *FEBS Lett.* 358:1-3.
16. Tannenbaum, A and H Silverstone 1953. Nutrition in relation to cancer. *Adv Cancer Res.*1:451-501.
17. Carroll, KK. 1975. Experimental evidence of dietary factors and hormone-dependent cancers. *Cancer Res.* 35:3374-3383
18. Howe GR, T Hirohata, TG Hislop, JM Iscovich, JM Yuan and K Katsouyanni 1990. Dietary factors and risk of breast cancer: combined analysis of 12 case-control studies. *J Natl Cancer Inst.* 82:561-569.
19. De Luca, L, N Maestri, F Bonanni and D Nelson 1972. Maintenance of epithelial cell differentiation: The mode of action of vitamin A. *Cancer.* 30:1326-1331.
20. Bjelke, E. 1975. Dietary vitamin A and human lung cancer. *Int J Cancer.*15:561-565.
21. Moon, RC. Comparative aspects of carotenoids and retinoids as chemopreventive agents for cancer. *J Nutr* 1989;119:127-134.
22. Peto, R, R Doll, JD Buckley and MB Sporn 1981. Can dietary beta-carotene materially reduce human cancer rates?. *Nature.* 290:201-208.
23. Shekelle, RB, M Lepper and S Liu 1981. Dietary vitamin A and risk of cancer in the western electric study. *Lancet.* 2:1186-1190.
24. Wang, LD and EC Hammond 1985. Lung cancer, fruit, green salad and vitamin pills. *Chin Med J.* 3:206-210.
25. Gerster, H. 1995. Beta- caroteno, vitamin E and vitamin C in different stages of experimental carcinogenesis. *Eur J Clin Nutr.* 49:155-168.
26. Burton, GW 1989. Antioxidant actions of carotenoids. *J Nutr.*119:109-111.
27. Borek, C. 2004. Dietary antioxidants and Human Cancer. *Integr Cancer Ther.* 3:333-341.
28. Beyer, RE.1994. The role of ascorbate in antioxidant protection of biomembranes: Interaction with vitamin E and coenzyme Q. *J Bioenergetics and Biomembranes* 26:349-358.
29. Schwartz, J, G Shklar and D Trickler 1993. p53 in the anticancer mechanism of vitamin E. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 29B:313-318.
30. Shwartz, JL, RP Singh, B Teicher, JE Wright, DH Trites and G Shklar 1990. Induction of a 70 KD protein associated with the selective cytotoxicity of beta-caroteno in human epidermal carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun* 169:941-946.
31. Block, G, B Patterson and A. Subar 1992. Fruit, vegetables and cancer prevention: a review of the epidemiologic evidence. *Nutr Cancer* 18:1-29.
32. Wattenberg, LW 1992. Inhibition of carcinogenesis by minor dietary constituents. *Cancer Res* 52:2085S-2091S.
33. Greenberg, ER, JA Baron, TA Stukel, MM Stevens, JS Mandel and SK Spencer SK. 1990 A clinical trial of beta carotene to prevent basal-cell and squamous-cell cancers of the skin, The skin cancer prevention study group. *N Engl J Med* 323:789-795.

34. Blot, WJ, JY Li, PR Taylor, W Guo, S Dawsey and GQ Wang 1993. Nutrition intervention trials in Linxian, China: Supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, disease specific mortality in general population. J Natl Cancer Inst 85:1483-1491.
35. The alpha-tocopherol beta carotene cancer prevention study group 1994. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. New Engl J Med 330:1029-1035.
36. Correa, P. 1995. The role of antioxidants in gastric carcinogenesis. Crit Rev Food Sci Nutr. 35:59-64.
37. Ebell, MH. 2005. Efficacy of antioxidants in GI cancer prevention. Am Fam Physician.71:465-466.
38. Bendich, A. 1988. The safety of *B*- carotene. Nutr Cancer. 11:207-214.
30. Lin, DJ. 1983. Free Radicals and Disease Prevention: what you must know. Keats Publishing, INC Press, Connecticut, EUA.
40. Stevens, RG, DY Jones, MS Micozzi and PR Taylor 1988. Body iron stores and the risk of cancer. N Engl J Med. 319:1047-1052.
41. Herbert V, S Shaw and E Jayatilleke. 1996. Vitamin C-driven free radical generation from iron. J Nutr. 126S:1213S-1220S.
42. Louw JA,A Werbeck, ME Louw and Kotze 1992. Cooper R and Labadarios D. Blood vitamin concentrations during the acute-phase response. Crit Care Med. 20:934-941.