

Las plantas, fuente de agentes antimutagénicos y quimiopreventivos.

Daniel Francisco Arencibia Arrebola^{1*}, Luis Alfredo Rosario Fernández^{2**},
Yulieé López Feria^{3*}, Daiyana Díaz Rivero^{4*}.

¹Doctor en Medicina Veterinaria y Zootecnia

²Licenciado en Microbiología

³Doctor en Medicina Veterinaria

⁴Técnico Medio en Veterinaria.

Centro de Trabajo:

* Instituto Finlay, Vicepresidencia de Investigaciones, Calle 17 e/ 198 y 200, Atabey, Municipio Playa, Apartado Postal 16017, Ciudad Habana, Cuba.

** Centro de Química Farmacéutica (COF), Calle 200 y Avenida 21, Atabey, Municipio Playa, Apartado Postal 16042, Ciudad de La Habana, Cuba.

Correspondencia a: Daniel Francisco Arencibia Arrebola.

Email: darencibia@finlay.edu.cu

Resumen

En la actualidad se conoce que el cáncer es un proceso con múltiples estadios, producto de la acumulación, en una célula, de sucesos genéticos y epigenéticos. Estos estadios o fases son: iniciación, promoción, progresión e invasión, lo cual trae consigo el desarrollo del tumor. Dentro de la biodiversidad de nuestro mundo, las plantas vasculares contienen una enorme potencialidad de compuestos que pueden ser útiles en la quimioprevención de enfermedades relacionadas con las mutaciones. Las plantas continúan siendo ampliamente utilizadas por sus propiedades curativas y/o preventivas en la medicina tradicional, lo cual representa aproximadamente la práctica habitual del 79% de la población mundial. Adicionalmente las plantas han sido una fuente de bioproductos útiles tanto en el tratamiento de enfermedades como en su prevención. Los antimutágenos naturales presentes en la dieta constituyen una opción importante como agentes quimiopreventivos contra el cáncer y otros padecimientos de riesgo, ya que la mayoría de los inhibidores de la mutagénesis provenientes de otras fuentes pueden causar efectos adversos. Teniendo en cuenta estos antecedentes, planteamos como objetivo de este trabajo realizar una búsqueda actualizada sobre las plantas como fuente de agentes antimutagénicos y/o quimiopreventivos.

Palabras clave: Antimutagénico, quimiopreventivo, cáncer, actualizar, plantas.

Abstract

The plants, source of the antimutagenic and quimiopreventive agents.

At the present time it is known that the cancer is a process with multiple stadiums, product of the accumulation, in a cell, of genetic and epigenetic events. These stadiums or phases are: initiation, promotion, progression and invasion, that which brings gets the tumor development. Inside the biodiversity of our world, the vascular plants contain an enormous potentiality of compounds that they can be useful in the quimioprevention of illnesses related with the mutations. The plants being continue broadly used by their properties healing and preventive in the traditional medicine, that which represents the habitual practice of the world population's 79% approximately. Additionally the plants have been source of useful bioproducts in the treatment of illnesses like in their prevention. The natural antimutagens present in the diet constitutes an important option as agents quimiopreventive against the cancer and other sufferings of risk, since most of the mutagenesis inhibitors of the coming from other sources can cause adverse effects. Keeping in mind these antecedents, we outline as objective of this work to carry out a search current on the plants like source of the antimutagenic and quimiopreventive agents.

Key words: Antimutagenic, quimiopreventive, cancer, current, plants.

Introducción

Los estudios sobre mutagénesis inducida adquieren cada día mayor importancia en el ámbito mundial por el constante deterioro al que está sujeto el hábitat del hombre moderno. Existen dos razones principales que justifican la preocupación del hombre frente a la exposición a los agentes mutagénicos. Primero, un incremento en el grado de mutación de las células germinales puede provocar el aumento de la incidencia de las enfermedades genéticas en las futuras generaciones. Segundo, las mutaciones en las células somáticas pueden contribuir a varios desórdenes e incluso, estar involucradas en la patogénesis de algunas enfermedades degenerativas crónicas tales como la diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares y los procesos carcinogénicos.¹

En la actualidad se conoce que el cáncer es un proceso con múltiples estadios, producto de la acumulación, en una célula, de sucesos genéticos y epigenéticos.^{2, 3} Estos estadios o fases son: iniciación, promoción, progresión e invasión, lo cual trae consigo el desarrollo del tumor. Numerosos estudios hacen énfasis en la relación existente entre la mutagénesis y la carcinogénesis en alguna de las fases de desarrollo de la enfermedad. Un buen ejemplo, es el trabajo recogido en la base de datos EBI donde se demuestra que las mutaciones puntuales en el gen p53 son la causa de tumores en líneas celulares de humanos.⁴

De ocurrir en determinada frecuencia y potencia los cambios genéticos a nivel de ADN, pueden comenzar los estadios de cáncer y/o tumor y convertirse de un daño mutagénico a un daño carcinogénico siempre y cuando se llevan a cabo factores predisponentes a la enfermedad que van desde factores intrínsecos hasta extrínsecos. El riesgo celular de acumular mutaciones potencialmente oncogénicas depende de la frecuencia con que se producen las lesiones en el ADN y de la capacidad que tengan las células de reparar dichas lesiones. La estabilidad genética viene dada por el equilibrio entre ambos procesos⁵ y la misma puede ser alterada por la acción de varios agentes ambientales, provocando un efecto mutagénico.⁶

Dado que los compuestos ambientales están ampliamente relacionados con el desarrollo de muchos tipos de cáncer en humanos, su eliminación o neutralización es de vital importancia para contribuir a la prevención de tal padecimiento. En poblaciones sanas, la prevención frente a enfermedades relacionadas con las mutaciones implica tanto evitar su exposición a reconocidos mutágenos y carcinógenos como una adecuada quimioprevención. Se conoce como quimioprevención la inhibición o reversión de la carcinogénesis a un estado premaligno.

La quimioprevención pretende reducir la incidencia del cáncer, siendo su principal y primer objetivo, la identificación de agentes que permitan desarrollar estrategias encaminadas a este fin y su aplicación en la población humana.⁷ Los niveles de

prevención dependen del tipo de individuo al que se aplica, encontrándose así la quimioprevención primaria para los individuos sanos, la quimioprevención secundaria para aquellos pacientes que se encuentran en estado preclínico y la quimioprevención terciaria para los que ya tienen establecida la enfermedad.⁸ El término prevención significa evitar la aparición de una enfermedad y es evidente que una dieta sana y equilibrada, con un consumo adecuado de micro nutrientes y antioxidantes, ha sido en los últimos años, la recomendación resultante de un gran cúmulo de trabajos epidemiológicos que indican diversos factores dietarios como elementos fundamentales en el control de las enfermedades degenerativas crónicas.⁹ El objetivo de este trabajo es realizar una búsqueda actualizada sobre las plantas como fuente de agentes antimutagénicos y/o quimiopreventivos.

Desarrollo

Antimutágenos: definiciones fundamentales.

El término "antimutagénesis" fue usado inicialmente por Novik y Szilard en el año 1951 cuando notaron que, la presencia de nucleótidos normales de purinas en un medio de crecimiento causaba una reducción significativa de la frecuencia de mutaciones de resistencia a los fagos en la población bacteriana. Kada en el 1984, postuló que la antimutagénesis es el proceso mediante el cual se reduce la frecuencia de mutaciones espontáneas o inducidas. Tomando como referencia este concepto, la acción antimutagénica de un compuesto queda definida como la característica o acción de esta sustancia para disminuir o evitar el daño mutacional en el ADN de la célula (antimutágeno).¹⁰

Según Wattenberg en el año 1981, los antimutágenos pueden ser agrupados en dos grandes categorías: los agentes bloqueadores, que impiden que los carcinógenos alcancen o reaccionen con los sitios diana y los agentes supresores, que previenen la evolución de los procesos neoplásicos.¹¹ De Flora en el 1997, ha planteado que los agentes bloqueadores son inhibidores de la iniciación del tumor, mientras que los agentes supresores pueden ser identificados como inhibidores de la promoción/progresión del mismo.¹²

Pero ya en el año 1987, Kada y sus colaboradores habían clasificado a los antimutágenos en desmutágenos y bioantimutágenos, clasificación usada aún en nuestros tiempos, siendo la más válida.¹³ En general, el término desmutágeno se refiere a aquellos agentes que actúan en forma directa con el mutágeno, modificándolo ya sea su estructura química o bioquímicamente es decir trayendo consigo reacciones de metabolización dentro del organismo antes de que el mismo alcance la molécula blanco. Por su parte, los bioantimutágenos, son agentes biológicamente activos que interfieren

con las funciones celulares que determinan los procesos de mutagénesis o reparación del ADN dañado, conllevando a una disminución de la frecuencia de las mutaciones tanto inducidas como espontáneas. El efecto protector de los bioantimutágenos puede estar dado por el incremento en la fidelidad de la replicación del ADN, la estimulación de la reparación libre de errores y por la inhibición de los sistemas de reparo proclive a error.¹⁴

Mecanismos de antimutagénesis.

Las células vivas están adaptadas a reaccionar cotidianamente contra potenciales efectos mutagénicos y carcinogénicos de componentes fisiológicos y no solamente cuando se encuentran en un ambiente ocasional desafiante. Además de los factores de protección presentes en la misma, crean una eficiente barrera que tiende a disminuir la dosis activa de los agentes deletéreos. Estos pasos tempranos son la expresión final de una serie de eventos complejos, involucrados por ejemplo, en la entrada de un compuesto, su distribución y transporte a órganos y tejidos, penetración dentro del metabolismo y/o células blanco, acceso al núcleo, cambios en la molécula blanco del ADN y finalmente, la fijación del daño genotóxico. Todos estos factores que preceden la iniciación y los pasos subsecuentes de la carcinogénesis, son afectados por factores del hospedero y gobernados por el balance entre dos fuerzas opuestas como la activación metabólica y la detoxificación, la formación de derivados electrofílicos y bloqueo por nucleófilos, generación de especies reactivas del oxígeno y eliminación por antioxidantes, cambios en el ADN y reparación, promoción y antipromoción.¹⁵

Para el uso racional de los agentes quimiopreventivos es esencial no sólo evaluar su utilidad y eficacia sino también indagar sobre los mecanismos involucrados.¹⁶ Por tanto, para caracterizar la actividad antimutagénica de un compuesto se necesita conocer los rasgos esenciales de su modo de acción: si es un desmutágeno o un bioantimutágeno, si actúa de forma directa o indirecta, si su acción es específica para determinados tipos de mutágenos o no y si sólo actúa con relación a procesos celulares específicos o no. A esto se une el hecho de que existen varios agentes quimiopreventivos que operan mediante múltiples mecanismos, con una alta eficacia y un amplio espectro de acción. Se ha planteado que es conveniente combinar los agentes quimiopreventivos de manera que exista una complementación de los mecanismos de acción.¹⁶

Para determinar si la potencialidad antimutagénica de un compuesto investigado es de carácter desmutagénico o bioantimutagénico, el procedimiento más generalizado consiste en evaluar, de forma comparativa, las respuestas mutacionales obtenidas al aplicar tres variantes fundamentales de tratamiento: cotratamiento (compuesto y mutágeno a la vez), pretratamiento (primero el compuesto y a continuación el mutágeno

en ausencia del compuesto) y post-tratamiento (primero el mutágeno y a continuación el compuesto).

Según De Flora en el 1997, los inhibidores de la mutagénesis y la carcinogénesis actúan por impedimento o modulación de la cascada de eventos involucrados en los pasos consecutivos de mutaciones y cáncer.¹² De manera general los mismos operan mediante los siguientes mecanismos:

- Mecanismos extracelulares.

Dentro de los mecanismos que tiene el organismo para protegerse de aquellos agentes que puedan ser mutagénicos o carcinogénicos se encuentra la inhibición de la entrada de estos a la célula y su formación endógena, así como la desactivación de los mismos ya sea por medio de mecanismos físicos o químicos y su absorción por agentes protectores.

- Inhibición de la mutación e iniciación del cáncer por mecanismos celulares.

La célula puede impedir la aparición de mutaciones o de células malignas atrapando agentes foráneos y detoxificándolos, modificando el transporte de membrana, modulando el metabolismo y la reparación del ADN e inhibiendo la replicación celular y el control de la expresión génica.

- Inhibición de la promoción del tumor.

En este caso, los mecanismos propuestos están encaminados a inhibir los efectos mutagénicos mediante la protección de los puntos de comunicación intercelulares, la modulación de las señales de transducción, estimulación de la actividad antioxidante y la eliminación de radicales libres así como la inhibición de la proliferación celular e inducción de la diferenciación y apoptosis celular.

- Inhibición de la progresión del tumor.

La progresión del tumor es básicamente inhibida por las vías propuestas en el mecanismo anterior solo que aquí es necesario incluir otras tales como la actividad antineoplásica física, química o biológica y los efectos del sistema inmune.

- Inhibición de la invasión y metástasis.

Las vías propuestas para este mecanismo son, además de las citadas anteriormente, la inhibición de la neovascularización y la activación de genes responsables de impedir la metástasis.

Las plantas como fuente de agentes antimutagénicos y/o quimiopreventivos.

Dentro de la biodiversidad de nuestro mundo, las plantas vasculares contienen una enorme potencialidad de compuestos que pueden ser útiles en la quimiopreención de enfermedades relacionadas con las mutaciones. Desde el surgimiento de las civilizaciones humanas las plantas han sido empleadas por el hombre debido a sus propiedades beneficiosas para la salud. En la actualidad, las plantas continúan siendo

ampliamente utilizadas por sus propiedades curativas y/o preventivas en la medicina tradicional, lo cual representa aproximadamente la práctica habitual del 79% de la población mundial.¹⁷ Adicionalmente las plantas han sido una fuente de bioproductos útiles tanto en el tratamiento de enfermedades como en su prevención. Actualmente, se obtienen más de 120 bioproductos de plantas vasculares con una amplia variedad de propiedades terapéuticas y se ha estimado que los productos derivados de estas plantas representan un 25% del total de las prescripciones de fármacos en el continente asiático.¹⁸

Tradicionalmente, se ha empleado la fitoterapia para el tratamiento de las enfermedades humanas. A partir de los avances modernos que han ocurrido en el campo de los químicos sintéticos, se ha conocido que las drogas más eficientes tienen su génesis relacionada con las plantas, ya sea de una manera directa o indirecta.¹⁹

Los antimutágenos naturales presentes en la dieta constituyen una opción importante como agentes quimiopreventivos contra el cáncer y otros padecimientos de riesgo, ya que la mayoría de los inhibidores de la mutagénesis provenientes de otras fuentes pueden causar efectos adversos.¹⁷

Los productos naturales de las plantas pueden dividirse en los siguientes grupos: los terpenoides, los alcaloides, los compuestos fenólicos y los carbohidratos. Se ha demostrado que de estos compuestos, los tres primeros tienen actividad anticarcinogénica, debido a su efecto antimutagénico o por poseer propiedades inhibitorias de la carcinogénesis en los estadios más avanzados.⁸

Dentro del grupo de los terpenoides, se incluyen a los fitosteroles, carotenoides, monoterpenos, sesquiterpenos y saponinas. Un ejemplo bien conocido son los carotenoides, demostrándose en numerosos estudios que son buenos agentes antioxidantes funcionando como secuestradores de radicales libres y de especies reactivas de oxígeno. Además, estos son considerados agentes anticarcinogénicos ya que ha sido confirmada la intervención efectiva de este tipo de compuesto, tanto a nivel de la iniciación como en etapas más avanzadas de la carcinogénesis.²⁰

Una dieta suplementada con β -caroteno, retinol, α -tocoferol o vitamina C resulta de gran beneficio para la reducción del cáncer y el incremento de la longevidad. El potencial antioxidante de los carotenoides ha sido demostrado en varios sistemas "*in vitro*" y recientemente se ha estudiado que son capaces de regular la comunicación mediante uniones gap entre células y se han reportado efectos en la proliferación y la transformación celular.²⁰

A pesar de las extensas evidencias epidemiológicas que existen acerca del alto efecto de los carotenoides en la quimiopreención, se ha encontrado que los carotenoides estaban asociados con un incremento en la incidencia del cáncer. La capsantina ha sido considerada mejor antioxidante que el β -caroteno y su habilidad para eliminar radicales

no está influenciada por la esterificación.²¹ El D-limonene, es un monoterpene cíclico presente en los aceites esenciales de numerosas angiospermas y se conoce que puede actuar como inhibidor de enzimas de fase I del metabolismo de xenobióticos y como inhibidor de las modificaciones post-transcripcionales de oncoproteínas.²²

Otros estudios avalan las propiedades quimiopreventivas de los retinoides. Se conoce que actúan primariamente en las fases de promoción- progresión del tumor, colectivamente retardan el desarrollo de lesiones malignas en mamíferos, suprimen la progresión de lesiones preneoplásicas y activan el sistema inmune.^{23, 24}

El efecto anticarcinogénico que se le atribuye a la vitamina E (α -tocoferol), el selenio y la vitamina C (ácido ascórbico) es resultado de las propiedades antioxidantes de estos compuestos. El antioxidante más potente del grupo de la vitamina E es el α -tocoferol, el cual puede actuar de manera sinérgica con el β -caroteno. La vitamina E es capaz de funcionar a altas presiones de oxígeno y es un potente secuestrante de radicales libres de oxígeno.²⁰

Los *alcaloides* pueden encontrarse en el 20% de las angiospermas y pueden ser vistos como parte de un sistema defensivo de la planta que evoluciona bajo la presión selectiva del ambiente o la depredación. Los representantes de este grupo son bien conocidos por sus propiedades analgésicas, bactericidas, antibióticas, psicotrópicas, herbicidas y su actividad farmacológica por lo que actualmente son muy empleados ya sea de forma natural o semisintética. Entre los alcaloides que contienen pigmentos de monoterpénoides en su estructura están la vinblastina y la vincristina (aislados de *Catharanthus roseus*), utilizadas en la quimioterapia frente a determinados tipos de tumores.²⁵

Entre los compuestos más estudiados con la finalidad de buscar agentes quimiopreventivos están los polifenoles, que agrupan a los flavonoides (tales como los flavonoles, las flavononas, las isoflavonas), las antocianinas, los taninos y los lignanos, muchos de los cuales se encuentran presentes en frutas, vegetales y bebidas muy populares como el té y el vino. Los polifenoles desempeñan un importante papel en la nutrición y se ha planteado que estos compuestos tienen propiedades antioxidantes, antimutagénicas, anticarcinogénicas. Se conoce que inhiben la producción de bisulfitos en órganos digestivos, además de proteger y estabilizar el genoma. Sin embargo, algunos de ellos resultan mutagénicos y/o pro-oxidantes ya que intervienen en vías bioquímicas esenciales que involucran topoisomerasas, prostanoides y traducción de señales.^{26, 27}

Además, polifenoles como el cinnamaldehído, la coumarina y el ácido tánico, modifican la replicación y/o la reparación del ADN. Ciertos polifenoles pueden influir directamente modulando la expresión génica de enzimas que participan en la reparación libre de error del ADN.²⁸ La actividad antioxidante en estos compuestos se ha asociado a

su habilidad para eliminar los radicales libres y de inhibir los citocromos P450 o enzimas con actividad oxidante como las ciclooxigenasas y las lipooxigenasas.²⁸

Dada la necesidad de caminar hacia la implementación de estrategias racionales de quimioprevención frente a enfermedades relacionadas con la mutación, las plantas utilizadas en la dieta de diferentes culturas, incluidas aquellas que se conoce que tienen alguna propiedad beneficiosa, continúan siendo objeto de estudio en la actualidad. Un buen ejemplo lo constituye el té.

El té es la bebida más popular después del agua y es consumido por dos tercios de la población mundial aunque puede ser procesado de formas diferentes, encontrándose variedades del mismo entre las que se incluyen el té verde y el té negro.²⁹

Numerosos estudios experimentales realizados en ensayos de mutación múltiple lo identifican al té como anticlastogénico y antimutagénico, atribuyendo estas propiedades a los polifenoles que se han identificado en los mismos. El té contiene polifenoles tales como la catequina, epicatequina, epigallocatequina, galato de epigallocatequina y galato de epicatequina entre otros. Es de resaltar que el té verde es muy usado en la prevención del cáncer ya que inhibe la expresión de genes como los que codifican para el factor de necrosis tumoral (TNF- α) y citoquinas, inducidos por TNF- α .³⁰

Las catequinas del té reducen las mutaciones inducidas por el carcinógeno N-metil-N'-nitro-N-nitrosoguanidina (MNNG) en pretratamiento o tratamiento simultáneo pero no en post-tratamiento. Estos resultados sugieren que el extracto de té interactúa con el MNNG intacto o en su forma activa, siendo esto una fuerte evidencia de que las catequinas actúan de forma desmutagénica pero no por medio de la bioantimutagénesis, se ha encontrado que un homogenado de té verde japonés puede elevar la actividad bioantimutagénica frente a mutaciones espontáneas resultantes de la ADN polimerasa III en la cadena N1G1125 de *Bacillus subtilis*.

Además del té, existen otras plantas que poseen acción protectora y tal es el caso de la espinaca y la remolacha, de las cuales se conoce que el jugo ofrece actividad antígeno tóxica frente al 2-acetilaminofluoreno.³¹ De igual forma, el ajo ha sido considerado un compuesto antioxidante.³²

Se ha demostrado además que el té verde y el vino rojo, además de otras bebidas, reducen fuertemente la actividad genotóxica de las aminas aromáticas.³¹

En un estudio en China se indicó que existe una relación inversa entre la mortalidad por cáncer de estómago y el consumo de ajo, lo cual muestra la primera evidencia de su potencial anticarcinogénico, corroborándose luego dichos resultados por Buiatti y colaboradores en 1989.³³

Estudios en animales han demostrado que la protección ofrecida por el ajo no se limita a tejidos ni a carcinógenos en particular sino que puede ocurrir en cualquier tejido y como resultado del tratamiento de diferentes tipos de carcinógenos. Uno de los efectos

que se le atribuye al ajo en la carcinogénesis, consiste en su habilidad para suprimir la bioactivación de carcinógenos. Adicionalmente se ha encontrado que durante la exposición a radiaciones ionizantes o a tratamientos con peróxidos, adriaraicina y N-metil-N'-nitronitrosoguanidina ocurre una reducción de la mutagenicidad luego de la exposición con el extracto acuoso del ajo.³⁴ Además se ha encontrado que el ajo reduce la incidencia de aparición de tumores luego del tratamiento con metilnitrosourea.³⁵

El ajo y los componentes sulfurosos asociados a este son reportados como supresores de la incidencia del tumor en varias partes del cuerpo humano incluyendo el cáncer de colon, mamas, útero, esófago y pulmones.^{36,37} Dicha protección es atribuida a diferentes mecanismos como pueden ser el bloqueo de la formación de compuestos N-nitrosos, la supresión en la bioactivación de severos carcinógenos, la activación de la reparación del ADN, reducción de la proliferación celular y la inducción de apoptosis.

Los *compuestos N-nitrosos* son quizás los factores ambientales más críticos que influyen en el riesgo de cáncer en humanos.³⁸ La exposición a este carcinógeno potencial puede ocurrir por ingestión o inhalación de nitrosaminas o por ingestión de sus precursores. Se ha encontrado que después de la ingestión de alimentos ricos en ajo, ocurre la activación de la formación de nitrosotioles lo cual conlleva a una reducción de las nitrosaminas. Estudios realizados por Dion y colaboradores en el año 1997, proveen evidencias de que los alimentos ricos en especies de ajo contienen compuestos que son efectivos en el bloqueo de la formación de nitrosaminas.³⁹

La dieta es la mayor fuente de exposición humana a los carcinógenos y mutágenos ambientales así como a los anticarcinógenos y antimutágenos. Estudios de laboratorio han identificado numerosos mutágenos y carcinógenos que incluyen: hidrocarburos policíclicos aromáticos (PAHs), aminas heterocíclicas (HAs), nitrosaminas, micotoxinas y carcinógenos de plantas. Sin embargo, se han encontrado pocos componentes de la dieta que incrementan el riesgo de cáncer y uno de los más estudiados es la micotoxina aflatoxina B1 (AFB1), asociada con el cáncer en China y África. No obstante, existe una gran evidencia epidemiológica de que una dieta rica en frutas y vegetales puede prevenir de alguna manera el cáncer humano.⁴⁰

Los compuestos *órgano-sulfurados* solubles en agua son quimiopreventivos en la etapa de iniciación de la carcinogénesis. Por ejemplo, los diallyl sulfidos inhiben selectivamente ciertas enzimas P450, así como el desarrollo de carcinomas de colon, esófago y adenomas pulmonares en roedores cuando son administrados después de la exposición a carcinógenos.⁴¹

La actividad quimiopreventiva frente al cáncer de las naftoquinonas y sus derivados ha sido estudiada por varios grupos de investigación. La presencia de un grupo alcohólico OH en la molécula de naftoquinona es la característica estructural responsable del efecto inhibitorio.⁴²

El ácido fítico (myo-inositol hexafosfórico) se encuentra presente en el polen y las esporas así como en las plantas leguminosas, cereales y en el interior de las células de mamíferos, para lo cual se sugiere un rol protagónico de los grupos fosfatos del ácido fítico y los inositoles fosfatos en la protección ante el daño oxidativo al ADN.¹⁸ Existen evidencias del carácter quimiopreventivo del ácido fítico en colon de ratón y en modelos de fibrosarcoma transplantado en casos de carcinogénesis mamaria,⁴³ de su acción en la inhibición del daño inducido al ADN por peróxido de hidrógeno y cobre II,¹⁸ de la reducción de los biomarcadores tempranos de carcinogénesis de colon, cuando está presente en la fibra dietética y de la inhibición de los carcinomas mamarios en ratas.⁴⁴ También se ha empleado el ácido fítico en la dieta humana como un efectivo agente antioxidante.⁴⁴

Se ha examinado el efecto sinérgico de componentes del té tales como los polifenoles y el galato de epigalocatequina con otros agentes preventivos del cáncer tales como el tamoxifen y el sulindac. Se han obtenido resultados donde el cotratamiento con el extracto de té verde y sulindac lejos de producir algún efecto tóxico, reduce significativamente el número de tumores en una mayor cantidad que con el tratamiento de ambas sustancias por separado.³⁰ Además, la combinación del extracto de té verde y el tamoxifen reduce la carcinogénesis mamaria espontánea en ratón C3H/Ouj y la carcinogénesis inducida de tumores mamarios en roedores.³⁰

Se ha encontrado, en estudios realizados en China, que el oltipraz reduce los niveles de aflatoxina-albúmina en la población expuesta a AFB-1 con relación al riesgo de cáncer.⁴⁵ Estos estudios se realizaron en ratas, donde además se evaluó su capacidad para reducir la mutagenicidad urinaria en dichas poblaciones bajo iguales condiciones.¹² En recientes estudios preclínicos se observó que la combinación de N-acetilcisteína con oltipraz o ácido ascórbico produce un efecto protector aditivo hacia los biomarcadores tempranos y/o tumores inducidos experimentalmente.¹⁶

Bibliografía

1. Andreassi M.G, BottoColombo M.G, Biagini A. Genetic instability and atherosclerosis: can somatic mutations account for the development of cardiovascular diseases? *Environ. Mol. Mutagen* 2000; 35:265-269.
2. Yokota J. Tumor progression and metastasis . *Carcinogenesis* 2000; 21:497-503.
3. Hemminki K.P. Genetic epidemiology of multistage carcinogenesis. *Mutation Research* 2001; 473:11-21.
4. Hollstein M.B, Shomer M. Somatic point mutations in yhe p⁵³ gene of human tumors and cell lines updated compilation. *Nucl. Acid Res* 1996; 24:141-146.
5. Loeb K. R, Loeb L.A. Enviromental Mutagens Effects. *Carcinogenesis* 2000; 21:379-385.
6. Barret J.C. Molecular and environmental causes of cancer. *Drug Metab. Rev* 2000; 139:121-124.
7. Surh J.I. Molecular mechanisms of chemopreventive effects of selected dietary and medicinal phenolic substances. *Mutation Research* 1999; 428:305-327.
8. Ferrer M. Estudio del potencial antimutagénico de *Phyllanthus orbicularis*. Departamento de Genética y Microbiología. Tesis de Doctorado. Facultad de Ciencias. Universidad Autónoma de Barcelona; 2002.p.1-91.
9. Camougrand N, Rigoulet M. Aging and oxidative stress: studies of some genes involved both in aging and in response to oxidative stress. *Respiration Physiology* 2001; 128:323-401.
- 10.Kada T. Environmental desmutagens and antimutagenic agents. *Environ. Mut* 1984; 240:135-151.
- 11.Wattenberg L.W. Inhibitors of chemical carcinogens, in: Burchenal, J.H; Oettgen, H.F (Eds.), *Cancer: Achievements, Challenges and Prospects for the 1980s*, Grune and Stratton, New York, NY; 1981.p.517-540.
- 12.De Flora S. Mechanisms of inhibitors of mutagenesis and carcinogenesis. *Mutation Research* 1997; 402:151-158.
- 13.Kada T, Tadashi I, Ohta I, Shirasu T. Antimutagens and their modes of action. *Basic Life Sciences* 1987; 39:181-192.
- 14.Simic D, Vukovic-Gacic B, Knezevic-Vukcevic J. Detection of natural bioantimutagens and their mechanisms of action with bacterial assay-system. *Mutat Research* 1997; 402:51-57.
- 15.Ramel C., Antimutagenesis and Anticarcinogenesis a Mechanisms in: D.M. Shankel, P.E. Hartmas, T. Kada and A. Hollaender (Eds.), *Plenum*, New York; 1986.p.511-517.
- 16.De Flora S, Izzotti A, D´Agostini F, Balansky R.M, Noonan D, Albin A. Multiple points of intervention in the prevention of cancer and other mutation-related diseases.

- Mutation Research 2001; 480:19-22.
17. Deguchi T, Ohba R, Ueda S. Radical scavenging activity of a purple pigment, hordeumin, from uncooked barley bran-fermented broth. *J. Agricultural and Food Chemistry* 2000; 48:3198-3201.
 18. Midorikawa K, Kawanishi S. Superoxide dismutases enhance H₂O₂-induced DNA damage and alter its site specificity. *FEBS Lett* 2001; 495:187-190.
 19. De Carvalho P.B, Ferreira E. Leishmaniasis phytotherapy. Nature's leadership against an ancient disease. *Fitoterapia* 2001; 72:599-618.
 20. Collins A.R. Carotenoids and genomic stability. *Mutation Research* 2001; 475:21-28.
 21. Maoka T, Mochida K, Kozuka M, Ito Y, Fujiwara Y, Hashimoto K, Enjo F, Ogata M, Nobukuni Y, Tokuda H, Nishino H. Cancer chemopreventive activity of carotenoids in the fruits red paprika capsicum annum L. *Cancer. Lett* 2001; 172(2):103-109.
 22. De Flora S. Mechanisms of inhibitors of mutagenesis and carcinogenesis. *Mutation Research* 1998; 402:151-158.
 23. Prabhala R.H, Garewal H.S, Hicks M.J, Sampliner R.E, Watson R.R. The effects of 13-cis retinoic acid and betacarotene on cellular immunity in humans. *Cancer* 1991; 67:1556-1560.
 24. Halevy O, Arazi Y, Melamed D, Friedman A, Sklan D. Modulated by Dietary Vitamin A and by Retinoic Acid in Chicken T Lymphocytes^{1,2}, Retinoic Acid Receptor- α Gene Expression. *Journal of Nutrition* 2009; 13:2139-2146.
 25. Croteau R, Kutchan H.K, Lewis N.G. Natural products (Secondary Metabolites) Chapter 24 from *Biochemistry and Molecular Biology of Plants*. B. Buchanan, W. Gruissen, R. Jones. (Eds.) American Society of Plant Physiologists; 2000.p.312-948.
 26. Ferguson L.R. Inhibitors of topoisomerase II enzymes: a unique group of environmental mutagens and carcinogens. *Mutation Research* 1998; 400:271-278.
 27. Ferguson L.R. Role of plant polyphenols in genomic stability. *Mutation Research* 2001; 475: 89-111.
 28. Abalea V, Cillard J, Dubos M.P, Sergent O, Cillard P, More I.I. Repair of iron-induced DNA oxidation by the flavonoid myricetin in primary rat hepatocyte cultures, *Free Rad. Biol. Med* 1999; 26:1457-1466.
 29. Gupta S, Sha B, Giri A.K. Comparative antimutagenic and anticlastogenic effects of green tea and black tea: a review. *Mutation Research* 2002; 512:37-65.
 30. Saganuma M, Sueoka E, Sueoka N, Okabe S, Fujiki H. Mechanisms of cancer prevention by tea polyphenols based on inhibition of TNF- α expression. *BioFactors* 2000; 12:1-6.
 31. Sager J.W, Glatt H, Muckel E, Platt K.L. Protection by beverages, fruits, vegetables, herbs, and flavonoids against genotoxicity of 2-acetylaminofluorene and 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP) in metabolically competent V79 cells.

- Mutation Research 2002; 521:57-72.
32. Imai J, Ide N, Nagae S, Moriguchi T, Matsuura H, Itakura Y. Antioxidant and radical scavenging effects of aged garlic extract and its constituents. *Planta Med* 1994; 60:417-420.
 33. Buiatti E, Palli D, Decarli A, Amadori D, Avellini C, Bianchi S, Biserni R. A case-control study of gastric cancer and diet in Italy. *Int. J. Cancer* 1989; 44:611-616.
 34. Knasmüller S, de Martin R, Domjan G, Szakmary A. Studies on the antimutagenic activities of garlic extract. *Environ. Mol. Mutag* 1989; 13:357-365.
 35. Lin X.Y, Liu J.Z, Milner J.A. Dietary garlic suppresses DNA adducts caused by N-nitroso compounds. *Carcinogenesis* 1994; 15:349-352.
 36. Shukla Y, Singh A, Srivastava B. Inhibition of carcinogen-induced activity of gamma-glutamyl transpeptidase by certain dietary constituents in mouse skin. *Biomed. Environ. Sci* 1999; 12:110-115.
 37. Song K, Milner J.A. Heating garlic inhibits its ability to suppress 7,12-dimethylbenz(a)-anthracene-induced DNA adduct formation in rat mammary tissue. *J. Nutr* 1999; 129:657-661.
 38. Brown J.L. N-Nitrosamines. *Occup. Med* 1999; 14:839-848.
 39. Dion M.E, Agler M, Milner J.A. S-Allyl cysteine inhibits nitroso morphine formation and bioactivation. *Nutr. Cancer* 1997; 28:1-6.
 40. DeMarini D.M. Dietary interventions of human carcinogenesis. *Mutation Research* 1998; 400:457-465.
 41. Fukushima S, Wanibuchi H, Li W. Inhibition by ginseng of colon carcinogenesis in rats. *J Korean Med Sci* 2001; 16(S):75-80.
 42. Ito C, Katsuno S, Kondo Y, Tan H.T.W, Furukawa H. Chemical constituents of *Avicennia alba*. Isolation and structural elucidation of new naphthoquinones and their analogues, *Chem. Pharm. Bull* 2000; 48:339-343.
 43. Shivapurkar N, Tang Z.C, Frost A, Alabaster O. A rapid dual organ rat carcinogenesis bioassay for evaluating the chemoprevention of breast and colon cancer. *Cancer Lett* 1996; 100:169-179.
 44. Halliwell B, Gutteridge J.M.C. *Free Radicals in Biology and Medicine*, 3rd ed., Oxford University Press, New York; 1999.p.54-58.
 45. Ames B.N, Gold L.S. Paracelsus to parascience: the environmental cancer distraction. *Mutat. Res* 2000; 447:3-13.

Recibido: 30/09/09

Aceptado: 01/10/09