

El origen del cáncer, nuestra alimentación y los antioxidantes

Cómo nuestra alimentación puede impactar en la aparición de tumores

Hace unos años me encontraba en mi pueblo natal, llamado Sampacho, en el sur de la provincia de Córdoba, junto a mi padre tomando un café de media mañana en una conocida cafetería local cuando un amigo se acercó y me dijo: 'Hay mucho cáncer en el pueblo, ¿será lo que estamos comiendo?'. En ese momento entablamos una larga conversación acerca de los diferentes casos de cáncer que se habían diagnosticado en los últimos meses en el lugar. Que Ana, que Juan, que Pedro, y así seguimos contando y conversando acerca de los diferentes casos. Reconozco que la pregunta me tomó por sorpresa, y para brindar una respuesta precisa primero intenté explicar qué significaba esa palabra tan simple, tan temida: cáncer.

¿Qué es el cáncer?

El cáncer es una enfermedad compleja y heterogénea en la que el denominador común es la presencia de células anormales o cancerosas que se dividen descontroladamente. Este crecimiento descontrolado hace que las células cancerosas terminen desplazando a las normales, y así afecten el funcionamiento normal de tejidos y órganos. El crecimiento anormal de células cancerosas da lugar a lo que se denomina tumor o cáncer, y si no se diagnostica y trata a tiempo puede llevar a la muerte. Lo interesante es que las células cancerosas se originan a

¿DE QUÉ SE TRATA?

Descripción de una de las teorías más aceptadas para explicar el origen del cáncer, y de qué manera nuestra alimentación y el consumo de suplementos dietéticos y antioxidantes puede afectar este proceso.

partir de células normales, y comparten gran parte de sus características.

Según el observatorio de cáncer de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2020 se diagnosticaron 130.878 casos de cáncer en la Argentina, siendo el más frecuente el cáncer de mama, seguido por el cáncer colorrectal, el de pulmón, el de próstata y el de riñón. En ese mismo año, 69.563 personas perdieron la vida por algún tipo de cáncer. El cáncer que causa el mayor número de muertes en el país es el de pulmón, seguido por el colorrectal, el de mama y el de próstata.

La charla en el café continuó, y ahora que entendíamos a que nos referíamos cuando hablábamos de cáncer, me enfoqué en explicar cómo se originan esas células cancerosas, lo que me llevaría a responder esa pregunta corta, pero a la vez tan compleja: 'Hay mucho cáncer en el pueblo, ¿será lo que estamos comiendo?'.

¿Cómo se origina una célula cancerosa?

Una célula normal de nuestro cuerpo está expuesta a numerosos desafíos que pueden dañar el material genético produciendo mutaciones, que no son otra cosa que cambios en las instrucciones allí descritas para que la célula cumpla su función y se divida normalmente. Estas mutaciones se denominan somáticas ya que no estaban presentes al nacer, y en su mayoría no tendrán gran impacto en el funcionamiento de las células. Sin embargo, en ciertas ocasiones, pueden cambiar instrucciones que determinan la velocidad a la que la célula se divide. En este caso, la mutación se conoce como *driver* o 'causante'. Estas mutaciones son necesarias para que una célula normal se transforme en una célula cancerosa, aunque pueden no ser suficientes para causar un cáncer. Por ejemplo, esa misma célula para mantener un mayor crecimiento también necesitará modificar las instrucciones para producir energía, ya que un proceso proliferativo intenso requiere mayor consumo energético. La acumulación gradual de mutaciones *driver* que conducen a un aumento descontrolado de la proliferación celular es una de las teorías más aceptadas para explicar el origen del cáncer.

¿Qué factores pueden causar mutaciones?

Existen al menos tres factores que pueden dar origen a mutaciones somáticas en el genoma de una célula normal. El primer factor es intrínseco a la división celular, y se conoce como factor replicativo. Cuando una célula se divide también necesita duplicar su ácido desoxirribonucleico (ADN) o material genético. Las enzimas encar-

MUTACIONES, CÁNCER Y LA DIETA

El cáncer se origina como consecuencia de una acumulación gradual de mutaciones en células normales, las cuales van adquiriendo nuevas capacidades y aumentando su velocidad de duplicación hasta convertirse en células cancerosas. Estas mutaciones pueden originarse por fallas durante la duplicación del ADN, como consecuencia de defectos hereditarios, y por la exposición a factores y compuestos ambientales que pueden dañar el ADN. Una dieta saludable puede ayudar a reducir la toxicidad de compuestos cancerígenos presentes en el ambiente, reduciendo la probabilidad de que las células normales adquieran mutaciones que den origen a un cáncer.

gadas de copiar el ADN tienen una tasa de error estimada de 1 base cada 100.000 nucleótidos. La gran mayoría de estos errores son corregidos antes de que la célula complete su ciclo de división. Sin embargo, se estima que por cada división celular se originan entre una y dos nuevas mutaciones. Estas mutaciones pueden conferir propiedades nuevas a las células normales favoreciendo que se transformen en células cancerosas.

El segundo factor que puede contribuir a la aparición de mutaciones en células normales es el factor hereditario. En algunas personas existen mutaciones que se transmiten de generación en generación: están presentes en la línea germinal y en todas nuestras células al nacer. Estas mutaciones hereditarias suelen afectar el funcionamiento de proteínas que reparan el daño en el ADN. De esta manera, algunas mutaciones hereditarias pueden causar un aumento de la probabilidad de que una célula normal adquiera mutaciones somáticas, y por ende nuevas capacidades que lleven al desarrollo de un tumor. Uno de los primeros ejemplos descritos fue la presencia de mutaciones hereditarias en el gen MSH2. A partir de este gen se produce una proteína que participa en la reparación de errores cometidos durante la duplicación del ADN. Mutaciones en MSH2 pueden desencadenar el desarrollo temprano de un tipo de cáncer colorrectal. Otro ejemplo es la transmisión hereditaria de mutaciones en los genes BRCA1 o BRCA2, que también codifican proteínas encargadas de reparar el ADN cuando está dañado. Estas mutaciones aumentan significativamente el riesgo de contraer cáncer de mama y ovario. Por ejemplo, mujeres que heredaron mutaciones en BRCA2 tendrán 69 % de probabilidad de contraer cáncer de mama a lo largo de su vida. A pesar de este aumento considerable en el riesgo de contraer cáncer, la presencia de mutaciones hereditarias puede no ser suficiente para originar un tumor.

Por último, encontramos el factor que se denomina ambiental y que incluye a todos los componentes medioambientales que pueden dañar directa o indirectamente el ADN, sean elementos que acceden a nuestras células mediante la respiración, mediante la ingesta

de líquidos y alimentos, o incluso por la exposición de nuestro cuerpo a la radiación solar (figura 1). Entre los ejemplos más comunes encontramos el humo del cigarrillo. El humo contiene toxinas como los benzopirenos que pueden dañar el ADN de las células en nuestros pulmones, incrementando significativamente la probabilidad de padecer algún tipo de cáncer de pulmón.

Nuestra alimentación también puede ser una fuente de numerosos compuestos cancerígenos. Entre estas moléculas nocivas encontramos los aldehídos. El más conocido es el acetaldehído que se origina a partir del consumo de alcohol. Un estudio publicado en la revista *Lancet Oncology* sugiere que el 4,1% de todos los nuevos casos de cáncer en el mundo son atribuibles al consumo de alcohol, siendo los de mayor incidencia los cánceres de esófago, hígado y mama. Otro aldehído presente en el ambiente y que se puede originar a partir de nuestra dieta es el formaldehído, también conocido como formol. El formaldehído se utiliza masivamente en industrias químicas, está presente en el humo de cigarrillo, es muy utilizado en las peluquerías para alisar el pelo, y se puede originar en nuestro cuerpo a partir del consumo de endulzantes artificiales y de la ingesta accidental de metanol. La OMS ha clasificado al formaldehído como un carcinógeno humano basado en estudios que evidencian una mayor probabilidad de contraer leucemias mieloides en personas expuestas a altos niveles. Recientemente, describimos que el formaldehído además de dañar de manera directa el ADN puede reaccionar rápidamente con uno de los antioxidantes celulares más abundantes, el glutatión. Para contrarrestar este efecto, la célula dispone de una maquinaria que restaura la capacidad antioxidante del glutatión, y convierte el formaldehído en un compuesto menos tóxico denominado formiato. Cuando esta maquinaria falla, el formaldehído puede causar una acumulación de especies reactivas del oxígeno, lo que se conoce como estrés oxidativo. Por lo tanto, el formaldehído puede dañar el material genético directamente atacando el ADN, y también indirectamente mediante la generación de estrés oxidativo.

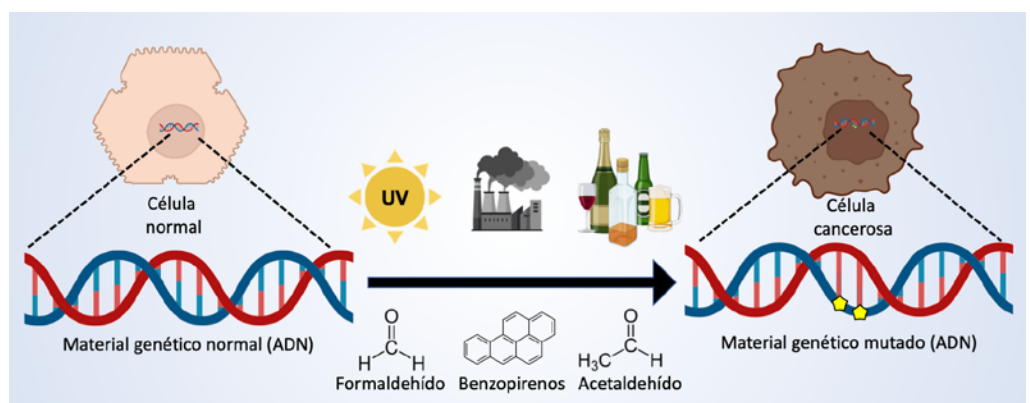
El rol de los antioxidantes en la prevención del cáncer

Para reducir parte de los efectos nocivos de los compuestos cancerígenos nuestras células disponen de moléculas antioxidantes tales como el glutatión. Por definición, un antioxidante es un compuesto que puede contrarrestar directa o indirectamente ciertas moléculas oxidantes muy reactivas denominadas especies reactivas del oxígeno o del nitrógeno. Esta propiedad les permite a los antioxidantes mantener o restaurar el equilibrio óxido-reducción necesario para que las células procesen los nutrientes y generen energía, además de limitar la acumulación de especies reactivas oxidantes que podrían dañar el material genético. Además del glutatión, en la naturaleza también encontramos otras moléculas con capacidad antioxidante tales como los derivados de la vitamina C, E y los carotenos.

En nuestra dieta están presentes numerosas frutas y verduras muy ricas en antioxidantes naturales (figura 2). Más aún, los vegetales verdes como espárragos, palta, espinaca, brócoli y pepinos son muy ricos en glutatión. La propiedad del glutatión de limitar la aparición de especies reactivas del oxígeno, sumado a su capacidad de reaccionar directamente con el formaldehído, nos sugiere que un consumo periódico de alimentos ricos en glutatión podría limitar los efectos cancerígenos del formaldehído. Aumentar el consumo de alimentos ricos en antioxidantes y en glutatión no garantiza evitar la aparición de algunos tipos de cánceres, pero podría bajar la probabilidad de que una célula normal adquiera mutaciones que la puedan transformar en una célula cancerosa.

En la actualidad hay numerosos suplementos dietéticos que se pueden adquirir en farmacias y que se anuncian como antioxidantes. ¿Existe evidencia científica que avale el uso masivo de preparados antioxidantes concentrados para retrasar la aparición de un proceso cancerígeno? Según el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (NIH) hasta el momento se han llevado a cabo nueve ensayos clínicos controlados suplementando dietas

Figura 1. El factor medioambiental como causante de mutaciones. **Izquierda.** Una célula normal en la que se representa el material genético sin mutaciones. **Derecha.** Una célula cancerosa que acumuló mutaciones (pentágonos amarillos) como consecuencia de la exposición a factores ambientales cancerígenos. En la parte central se muestran las estructuras químicas del formaldehído, el acetaldehído y el benzopireno. En la parte superior de la flecha se encuentran representadas algunas fuentes ambientales de los compuestos cancerígenos descritos en el texto. Los dibujos fueron realizados con Biorender.



con betacarotenos, vitaminas C o E. Estos estudios clínicos no mostraron evidencias de que suplementos dietéticos con dichos antioxidantes fuesen beneficiosos para prevenir algún tipo de cáncer. Ese mismo artículo del NIH discute posibles efectos nocivos del consumo de preparados concentrados de antioxidantes, lo que contrasta con los beneficios de consumir alimentos naturales que contienen una mezcla equilibrada de antioxidantes, vitaminas y minerales. En cuanto a la suplementación de la dieta con glutatión o con el precursor de glutatión N-acetil cisteína, aún no hay estudios controlados y aleatorizados que exploren su efecto en la aparición de nuevos tumores. Por otra parte, en modelos animales de cáncer de pulmón y melanoma se observó un aumento en la agresividad de los tumores cuando los antioxidantes se administraron luego de iniciado el desarrollo del tumor. Esta observación sugiere que las células cancerosas también pueden beneficiarse del consumo de suplementos dietéticos con antioxidantes. Por lo tanto, la utilización de estos productos concentrados por parte de personas con historia clínica de cáncer debería realizarse solo bajo indicación médica.

La charla de café continuó, y creo recordar que hasta el café se había enfriado. Entonces, la respuesta a esa pregunta ‘hay mucho cáncer en el pueblo, ¿será lo que estamos comiendo?’ estaba en entender que el cáncer ocurre principalmente por la acumulación gradual de mutaciones que llevan a un cambio en la identidad y en la velocidad de división de una célula normal. Lo que consumimos y respiramos impacta en la aparición de mutaciones y en las chances de que una célula normal se transforme en cancerosa, pero el inicio de un cáncer difícilmente pueda atribuirse a un único factor. Para reducir la probabilidad de desarrollar un tumor podríamos evitar la exposición a compuestos cancerígenos. Por ejemplo, evitar la exposición

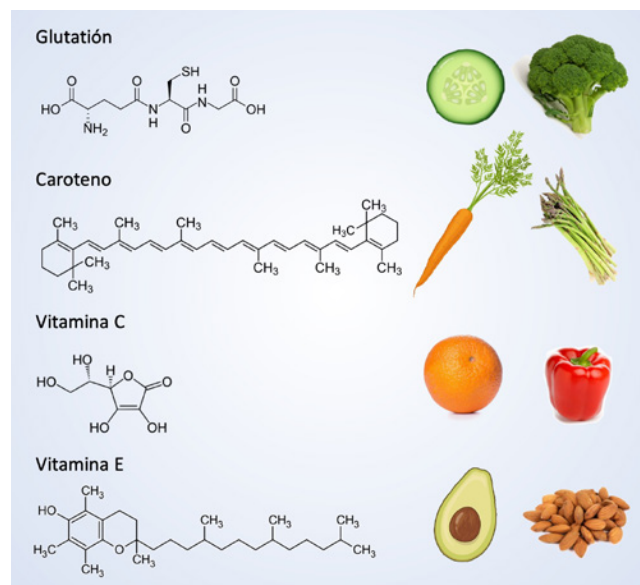


Figura 2. Antioxidantes naturales. **Izquierda.** Tabla mostrando la estructura química de los cuatro antioxidantes naturales descritos en el texto. **Derecha.** Algunos ejemplos de alimentos que contienen los antioxidantes descritos en la parte izquierda. Imágenes obtenidas de Biorender.

a luz solar sin protección adecuada, eludir respirar aire contaminado y reducir la ingesta de alcohol. Simultáneamente, incorporar alimentos más saludables en nuestra dieta que puedan limitar la toxicidad de compuestos cancerígenos, y así retrasar la aparición de mutaciones y de un proceso tumoral. **CH**

Agradecimiento

El autor agradece a la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (PICT-PRH 2017-4688). También al proyecto PCI2.021-122045-2B, financiado por MCIN/AEI/10.13039/501100011033 y por la Unión Europea NextGenerationEU/PRTR.

LECTURAS SUGERIDAS

- LE GAL K, IBRAHIM MX, WIEL C, SAYIN VI, AKULA MK, KARLSSON C, DALIN MG, AKYÜREK LM, LINDAHL P, NILSSON J Y BERGO MO,** 2015, 'Antioxidants can increase melanoma metastasis in mice', *Science Translation Medicine*, 7 (308): 308re8.
- PRAY L,** 2008, 'DNA replication and causes of mutations', *Nature Education*, 1 (1): 214.
- RUMGAY H, SHIELD K, CHARVAT H, FERRARI P, SORNPASARN B, OBOT I, ISLAMI F, LEMMENS VEPP, REHM J & SOERJOMATARAM I,** 2021, 'Global burden of cancer in 2020 attributable to alcohol consumption: A population-based study', *Lancet Oncology*, 22 (8): 1071-1080.
- TOMASETTI C, LI LY VOGELSTEIN B,** 2017, 'Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention', *Science*, 355 (6331): 1330-1334.
- UMANSKY C, MORELLATO AE, RIECKHER M, SCHEIDEGGER MA, MARTINEFSKI MR, FERNÁNDEZ GA, PAK O, KOLESNIKOVA K, REINGRUBER H, BOLLINI M, CROSSAN GP, SOMMER N, MONGE ME, SCHUMACHER B Y PONTEL LB,** 2022, 'Endogenous formaldehyde scavenges cellular glutathione resulting in redox disruption and cytotoxicity', *Nature Communications*, 13 (1): 745.



Lucas B Pontel

Doctor en ciencias biológicas, Universidad Nacional de Rosario (UNR). Jefe del grupo de investigación Metabolismo del Cáncer en IBioBA-MPSP. Investigador adjunto en el Conicet. Investigador asociado en el Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras, España. lpontel@ibioba-mpsp-conicet.gov.ar @LucPontel