

CARCINOGENÉISIS QUÍMICA

Dra. Alejandra Camargo
TOXICOLOGÍA DE LOS ALIMENTOS

INTRODUCCIÓN

- **El cáncer es considerado el problema más grave de salud por las siguientes razones:**
- Es una condición común y ocurre en una de cada cuatro personas
- Se mueren más personas que la padecen, incluso con tratamiento intensivo
- Causa un severo sufrimiento físico y emocional a los pacientes y sus familias
- Es muy costoso de tratar.
- Puede ser causado por muchos factores o agentes, muchos de los cuales son desconocidos
- No se puede prevenir totalmente. No hay vacuna. Sin embargo, la probabilidad de contraer cáncer se puede reducir al evitar los factores de riesgo conocidos como el tabaquismo, el SIDA y el alcohol.

CARCINOGENÉISIS

Capacidad de un agente para producir neoplasia

Células normales  Células malignas


Adquisición de autonomía


Regulación y expresión anormal de su carga génica


Causas endógenas


Causas exógenas

- Errores replicación ADN
- Inestabilidad Intrínseca de las bases del ADN
- Ataques por radicales libres generados durante el metabolismo celular

- Radiaciones ionizantes, UV
- Carcinógenos químicos

CAUSAS

- Radiaciones ionizantes
- Virus
- Predisposición genética
- **EXPOSICIÓN A SUSTANCIAS QUÍMICAS**



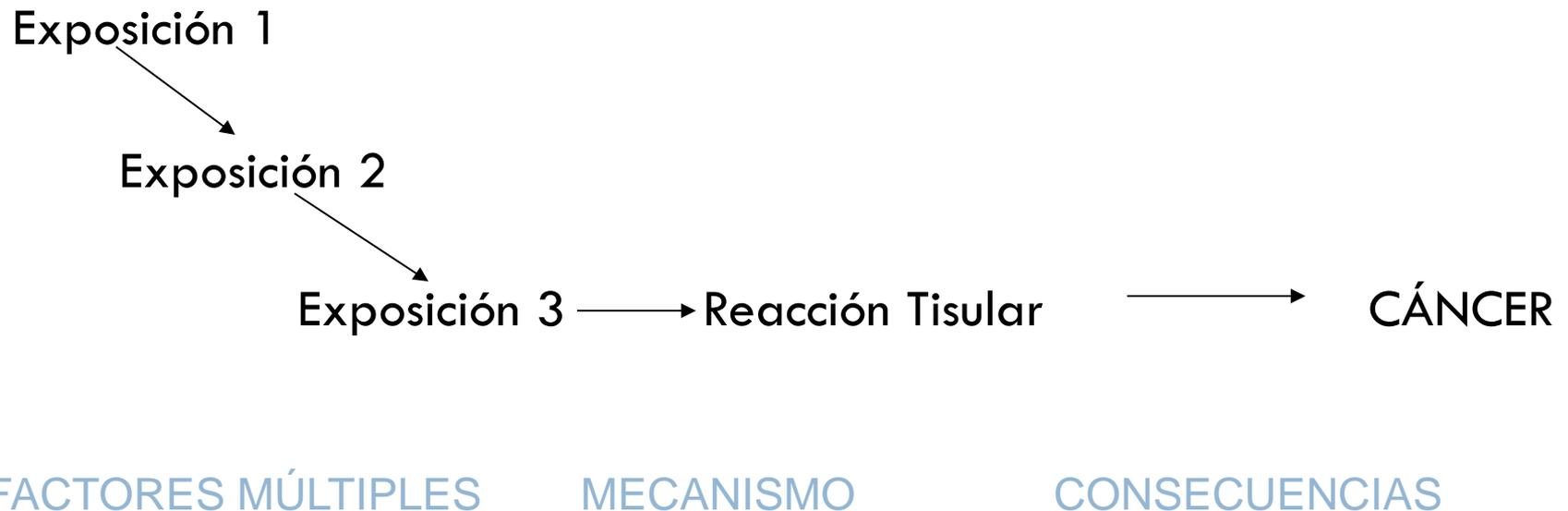
- 1. Más del 90% cánceres en tejidos epiteliales** (intestino, pulmón, sist. urogenital)
- 2. Edad madura (75% después de los 60 años)**
- 3. La incidencia de un tipo particular de cáncer cambia con la emigración de las personas**

EL PROBLEMA ACTUAL DEL CÁNCER

□ Multicausalidad

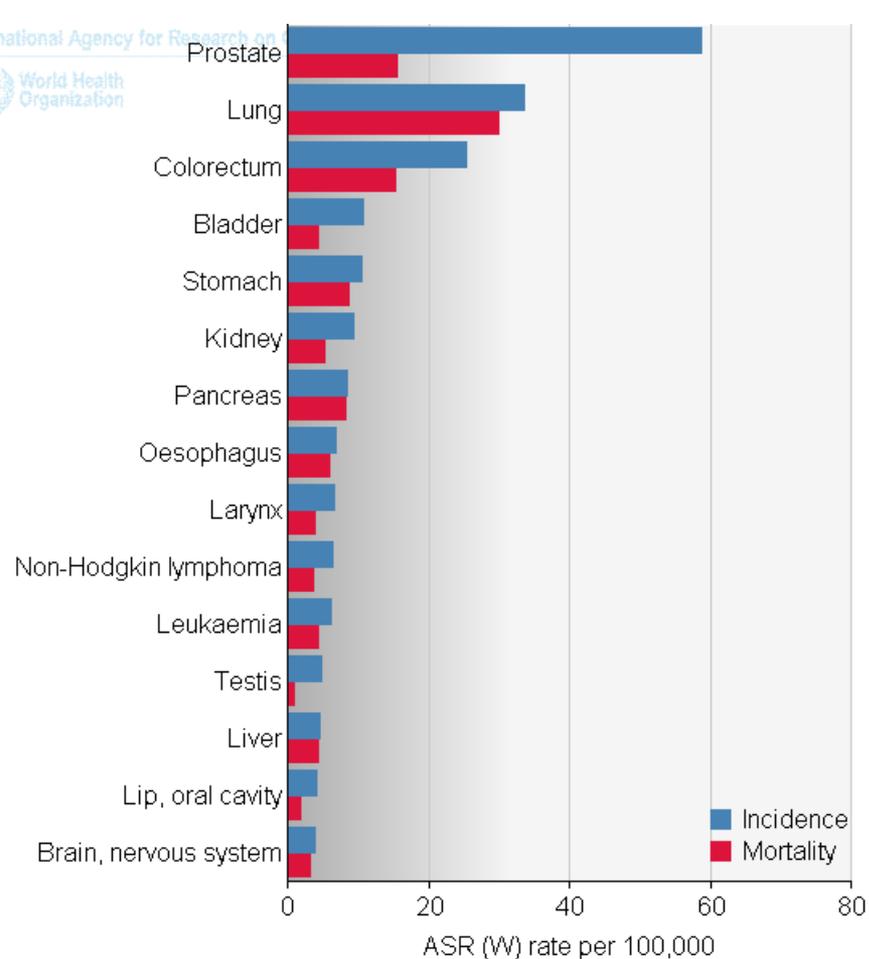


□ Exposiciones Múltiples

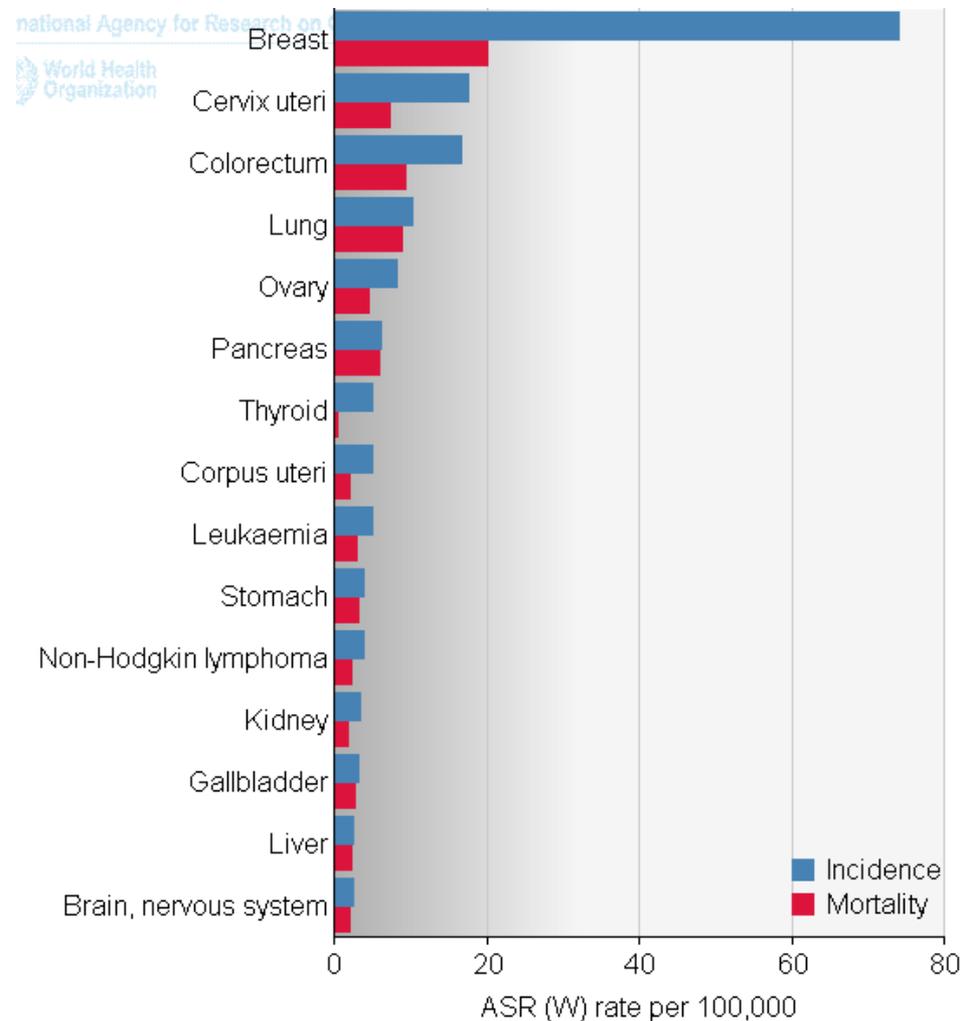


Estimación estandarizada por edad, de incidencia y mortalidad de Cáncer en Argentina

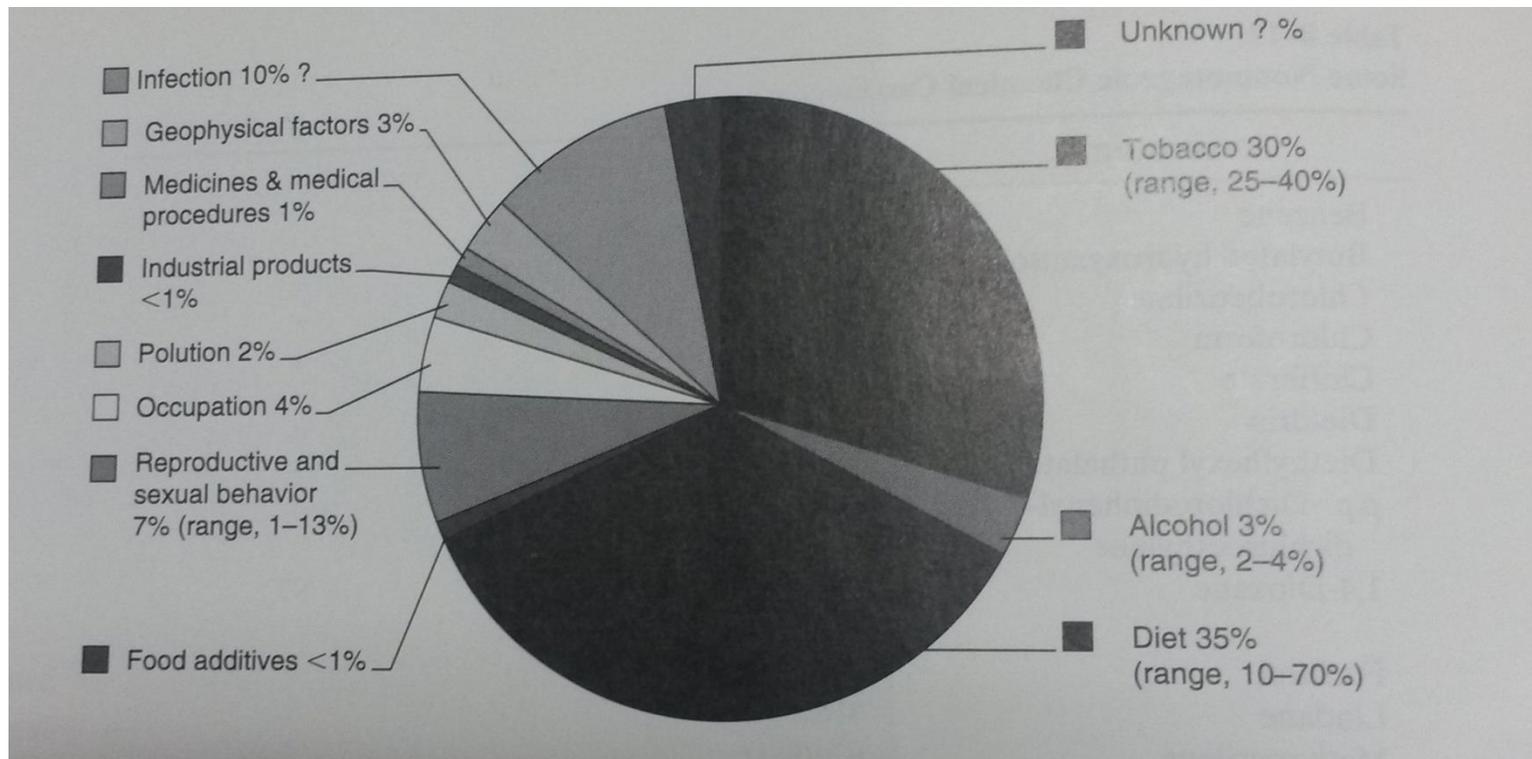
Población masculina



Población femenina



Causas de cáncer humano

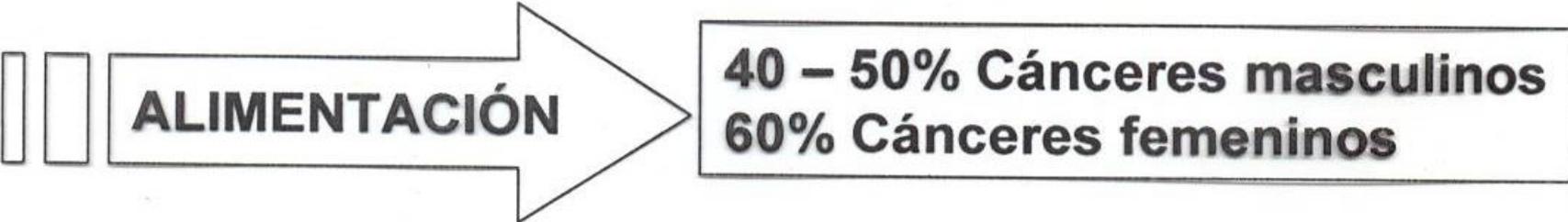


Proporción de muertes por cáncer atribuidas a varios factores ambientales

Causas de cáncer humano

“El 80% de los cánceres reconocen una causa exterior en los elementos que rodean al hombre, son los cánceres exógenos, y por lo tanto prevenibles”

Dr. Roberto Estévez



ALIMENTACIÓN

**40 – 50% Cánceres masculinos
60% Cánceres femeninos**

CARCINOGENÉISIS

CÁNCER : “maligno” y procede del griego “karkinos”: cangrejo. Es una condición que se caracteriza por la replicación y crecimiento descontrolado de las células somáticas del organismo

Es el resultado de dos procesos sucesivos: **aumento de la proliferación celular** (tumor o neoplasia) y adquisición de **capacidad invasiva** que les permita escapar de su lugar natural y colonizar y proliferar en otros tejidos u órganos (metástasis).

MECANISMO DE ACCIÓN

Alterar secuencia
primaria ADN

Protooncogenes (diana de
carcinógenos)

Mutaciones

Células transformadas

No se altera secuencia 1°
ADN (**Mec. Epigenético**)

Altera (expresión y/o
represión) de genes
funcionales de la célula
(como proliferación o
diferenciación)

GENES IMPLICADOS EN LA APARICIÓN DEL CÁNCER

- PROTO ONCOGENES → ONCOGENES

Fragmento de ADN capaz de provocar alteraciones morfológicas en la célula y de inducir su transformación (reguladores positivos del crecimiento celular)

- GENES SUPRESORES DE TUMORES
(reguladores negativos del crecimiento celular)

- GENES DE REPARACIÓN DEL ADN
GENES DE REPARACIÓN DEL ADN

Agente carcinógeno o carcinógeno

Estructura química que tiene la capacidad de inducir o causar una neoplasia

1. Agentes químicos
2. Agentes físicos (radiaciones ionizantes. Ej rayos X y γ ; luz UV, y fibras minerales)
3. Agentes biológicos (como retrovirus)
4. Factores genéticos

1. Carcinógenos químicos

CLASIFICACIÓN (importancia de la dosis)

▣ GENOTÓXICOS

Alteran material genético del huésped (gralm. INICIADORES) Son electrofílicos y radicales libres

■ **Carcinógenos primarios** o de acción directa

Ej. Agentes Alquilantes

■ **Procarcinógenos** acción indirecta

Ej. AH, HAP, NA, etc.

1. Carcinógenos químicos

▣ **EPIGENÉTICOS**

Alteran la expresión de genes por transcripción o traducción pero no la secuencia primaria del ADN (gralm.

PROMOTORES

- Citotóxicos (nitritotriacetato (quelante), BHA, BHT)
- Promotores de tumores (DDT, Dioxinas)
- Hormonas (estradiol, DES)
- Inmunosupresores (ciclosporina A)
- Particulados (asbestos)

*Actúan tras la iniciación y suelen inducir respuesta proliferativa de las células
Efectos: influyen aumento del número de células tumorales y disminución del tiempo de desarrollo de los tumores (t. latencia)*

2. Agentes físicos mutagénicos

Las radiaciones de alta energía (alta frecuencia) (5% de los cánceres)

Inciden sobre la molécula de ADN (roturas en nucleótidos, formación de enlaces covalentes)

La acción de los mutágenos puede ser directa o indirecta.

Las **radiaciones ionizantes** (con energía suficiente para provocar la separación de uno o más electrones de un átomo o de una molécula), producen la liberación de grandes cantidades de energía capaz de romper los enlaces químicos de las moléculas de ADN (ej. Radón)

La **radiación UV**, (cánceres de piel).

Mecanismo: formación de dímeros de pirimidina en el ADN y efectos nocivos sobre el sistema inmune.

3. Agentes biológicos

El ADN viral puede ser insertado en el ADN de una célula huésped

- Los virus oncogénicos (virus)
- HTLV - causa una forma de leucemia en adultos
- Herpes VIII - sarcoma de Kaposi
- Virus del papiloma - carcinoma cervical
- Epstein-Barr virus - linfoma de Burkitt

4. Factores genéticos

- La transmisión de algunas formas de cáncer de los padres a la descendencia a través de defectos en el ADN de las células del óvulo o el espermatozoide

Ej. Retinoblastoma (tumor de la retina del ojo)

Poliposis síndrome coli - pólipos que crecen en colon y recto

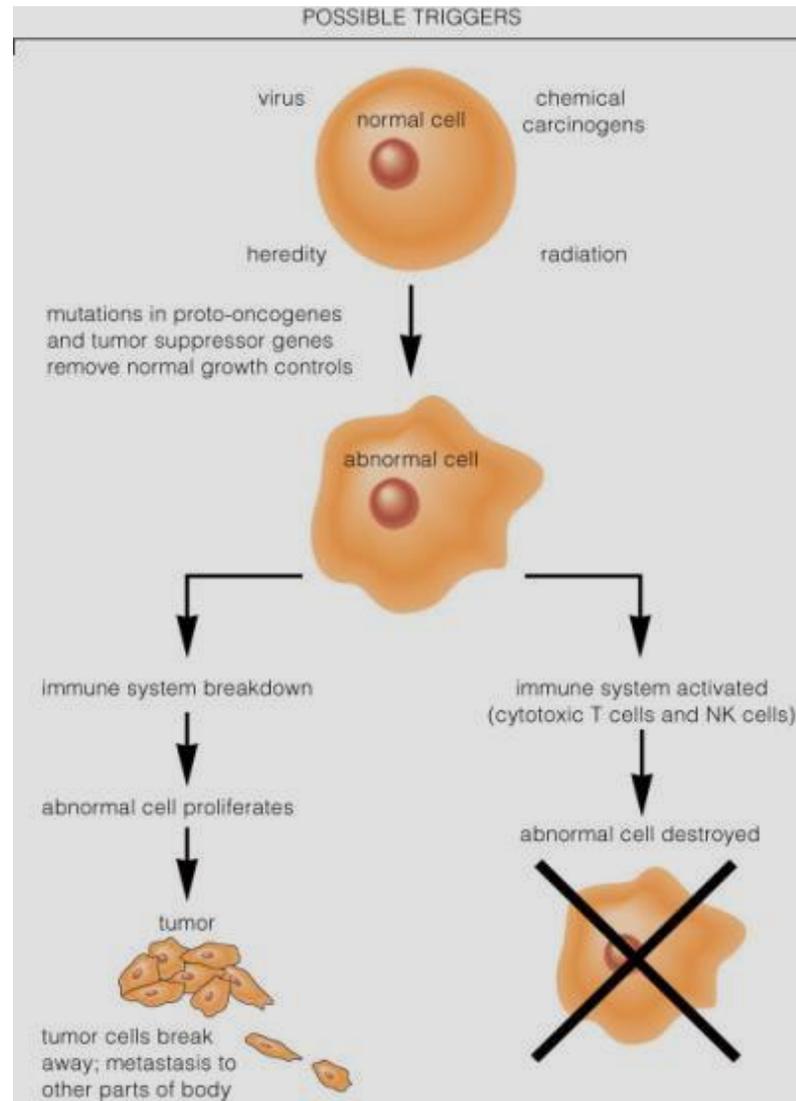
Otros de colon, mama y cánceres de riñón

- Causa: pérdida de un segmento de ADN o un cambio en la secuencia de codificación de ADN
- Detección - secuenciación del ADN, sondas de ADN
- En muchos casos - alteraciones en genes supresores de tumores

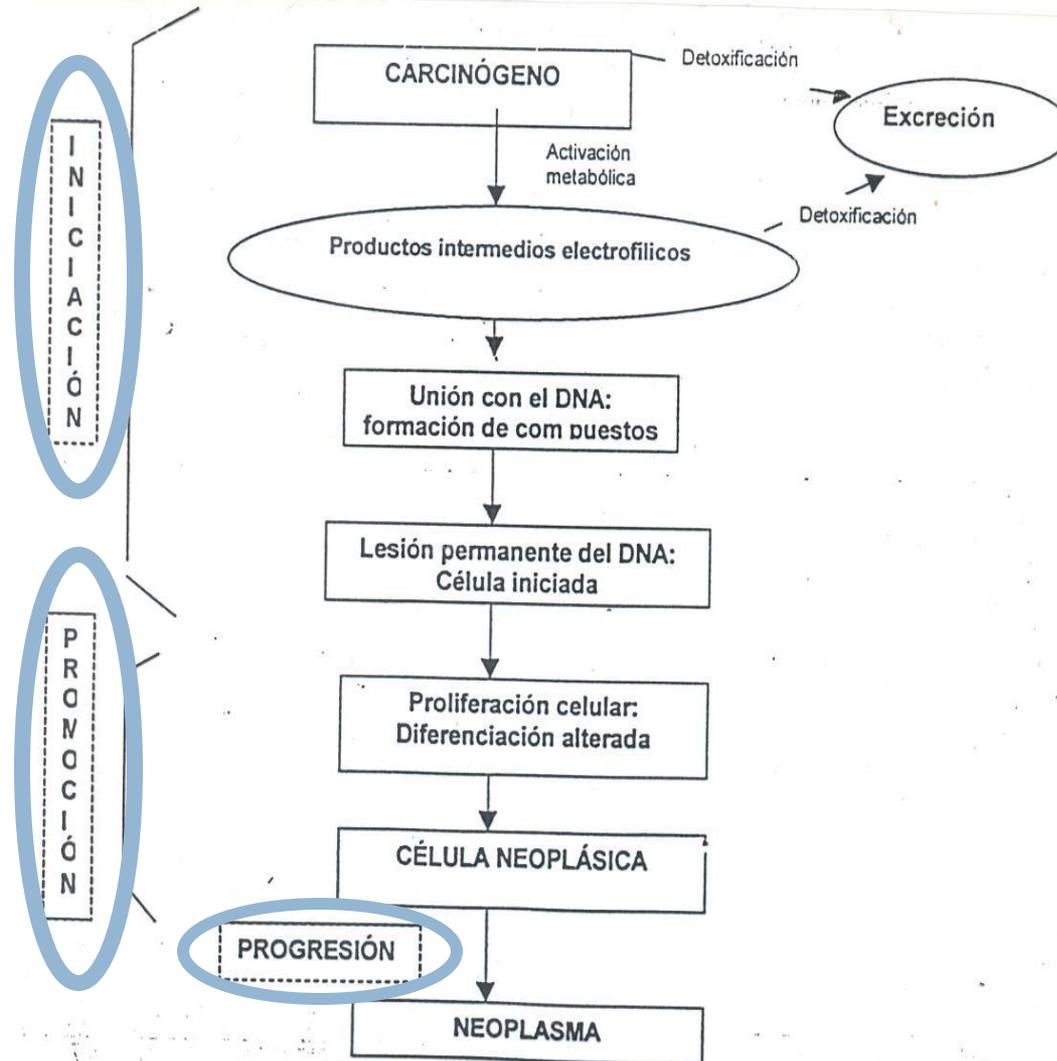
Clasificación estándar de la IARC

- Grupo 1: "carcinógeno para el ser humano"** Hay pruebas suficientes que confirman que puede causar cáncer a los humanos.
- Grupo 2A: "Probablemente carcinógeno para el ser humano"** Hay pruebas suficientes de que puede causar cáncer a los humanos, pero actualmente no son concluyentes.
- Grupo 2B: "Posiblemente carcinógeno para el ser humano"** Hay algunas pruebas de que puede causar cáncer a los humanos pero de momento están lejos de ser concluyentes.
- Grupo 3: "No puede ser clasificado respecto a su carcinogenicidad para el ser humano"** Actualmente no hay ninguna prueba de que cause cáncer a los humanos.
- Grupo 4: "Probablemente no carcinógeno para el ser humano"** Hay pruebas suficientes de que no causa cáncer a los humanos.

Carcinogénesis química



Carcinogénesis química



ETAPA DE INICIACION

Transformación de una célula normal en otra “iniciada” en la que los sistemas controladores del ciclo celular no funcionan en modo correcto

▣ PROCESOS IMPORTANTES

1. Metabolismo del xenobiótico
2. Reparación del ADN
3. Proliferación celular

▣ CARACTERÍSTICAS

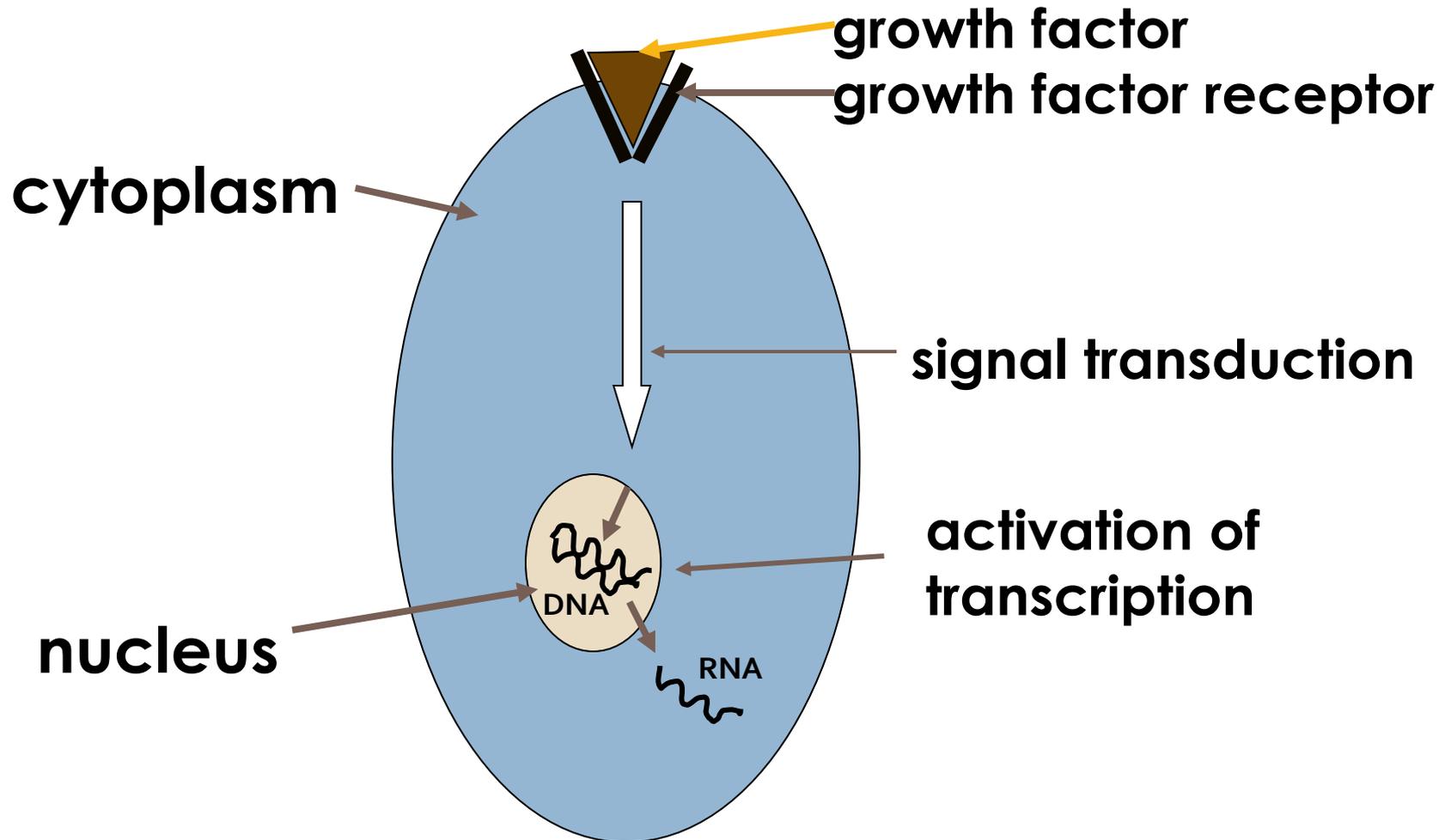
- IRREVERSIBLE
- POCO FRECUENTE
- RÁPIDA (1 dosis es suficiente)
- REQUIERE REPLICACIÓN CELULAR
- Mutaciones en genes que desempeñan una función importante en el control del ciclo celular (reguladores):
 - Oncogenes
 - Genes supresores

Neoplasia

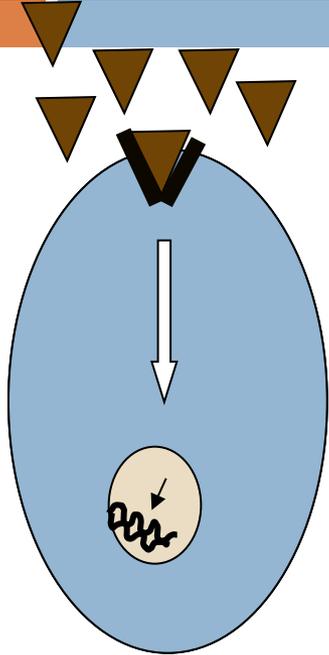
La neoplasia es una anomalía en el crecimiento y la multiplicación celular :

- A nivel celular
 - ▣ Proliferación celular excesiva
 - ▣ crecimiento descoordinado
 - ▣ infiltración de los tejidos
- A nivel molecular
 - ▣ Trastorno de genes **reguladores** del crecimiento

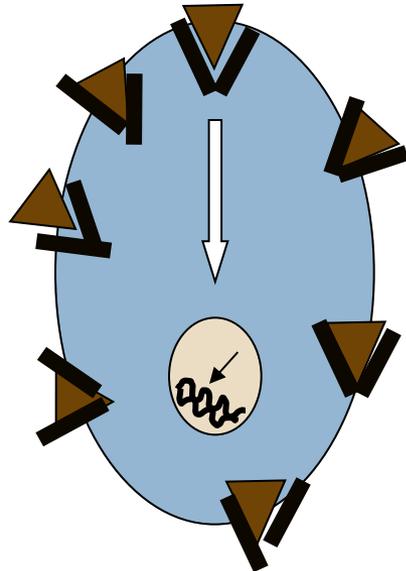
NORMAL CELL



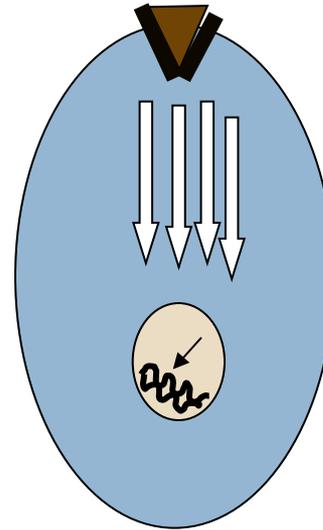
NEOPLASTIC (malignant) CELLS



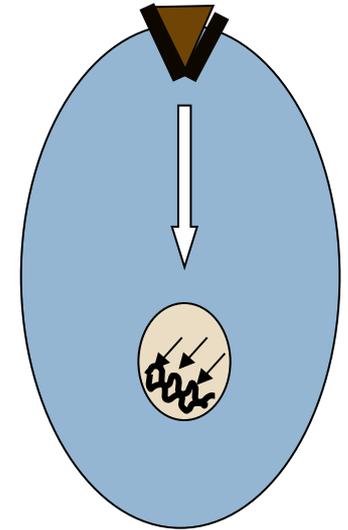
Increase
in growth
factors



Increase
in growth
factor
receptors



Increase in
signal
transduction



Increase in
activation of
transcription

ETAPA DE PROMOCIÓN

Célula iniciada se transforma en una población de células precancerosas

▣ **CARACTERÍSTICAS**

- REVERSIBLE
- PERIODO LARGO DE ACCIÓN
- SE ASOCIA A ESTIMULACIÓN DEL CRECIMIENTO TISULAR
- MODULADA POR FACTORES FISIOLÓGICOS (dieta, edad, hormonas)
- REQUIERE DOSIS ELEVADAS DEL PROMOTOR
- ESPECIFICIDAD RESPECTO AL ÓRGANO DIANA

Tabla: Características de las etapas de iniciación y de promoción

INICIACION	PROMOCION
<p>Irreversible con "memoria" y aditiva</p> <p>Células iniciadas y descendencia inmediata generalmente no identificables</p> <p>El iniciador "puro" causa cambios irreversibles, pero no neoplasias sin la aplicación del promotor</p> <p>Depende del ciclo celular, y en muchos casos, del metabolismo celular</p> <p>La producción de células iniciadas depende de la dosis del iniciador, sin umbral de dosis fácilmente medible ni respuesta máxima</p>	<p>Reversible y no aditiva</p> <p>Neoplasia promovida a nivel macroscópico</p> <p>Agentes promotores incapaces de iniciar, pero que pueden promover células iniciadas fortuitamente (por ejemplo, antecedentes)</p> <p>Modulada por la dieta, hormonas, medio ambiente, y factores relacionados</p> <p>La producción de neoplasias muestra un umbral de dosis del promotor medible, y una respuesta máxima</p>

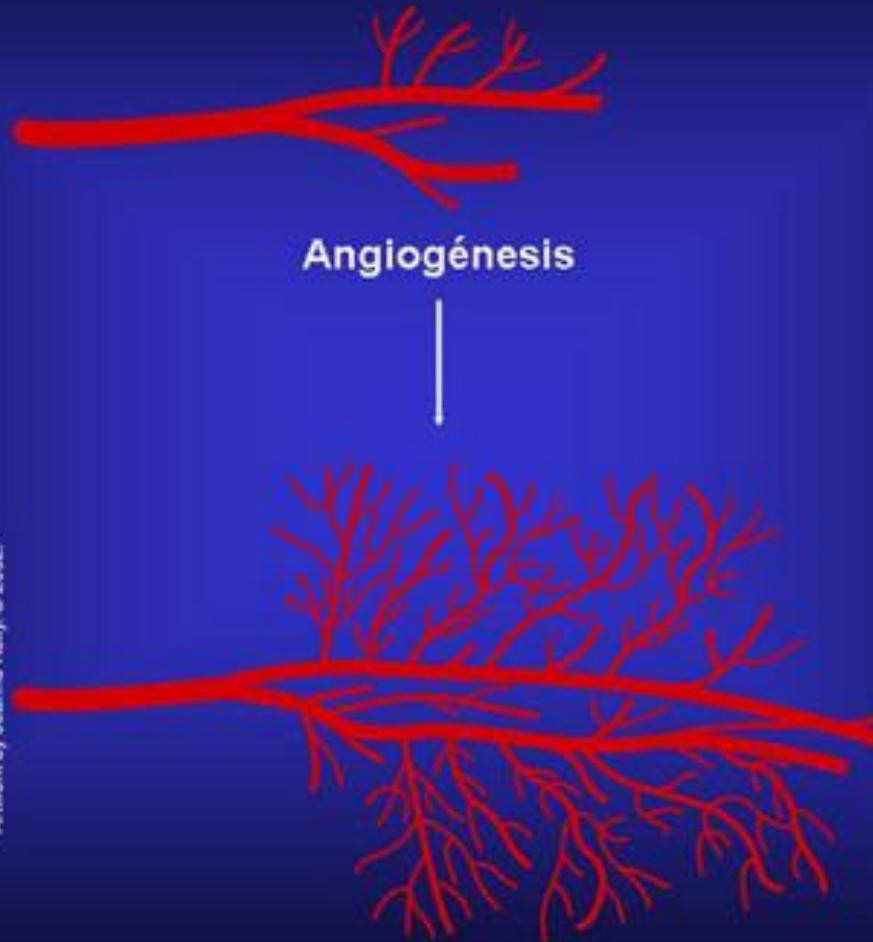
ETAPA DE PROGRESIÓN

- *Crecimiento y expansión de células cancerosas, dando lugar a una masa tumoral invasiva*

¿Qué son las Metástasis?

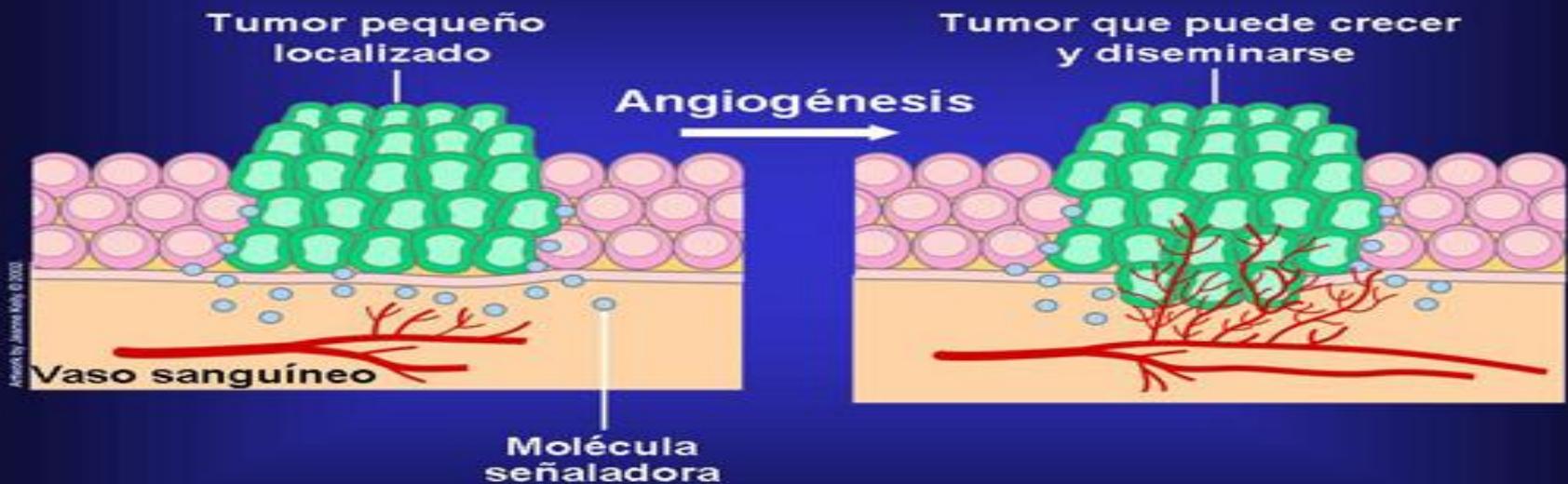


Las Metástasis Requieren la Angiogénesis

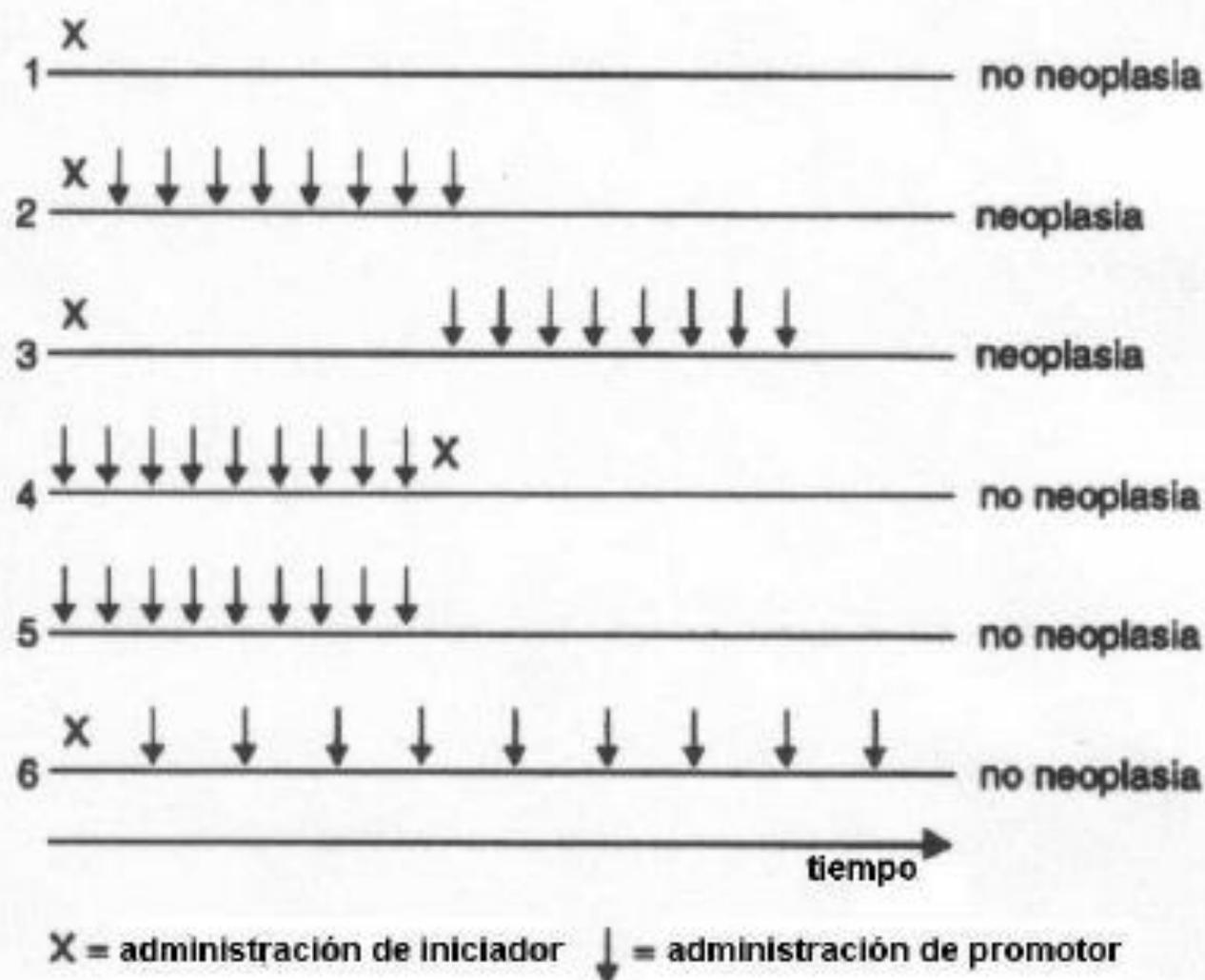


Artwork by Jeanne Kelly, © 2002.

¿Qué es la Angiogénesis Tumoral?



Amorim by Jansen Kelly © 2002



Estudios experimentales de "iniciación - promoción" tal como fueron realizados por primera vez en el sistema modelo de cáncer de piel en ratones. X era un hidrocarburo aromático policíclico. El promotor era el aceite de croton (un extracto vegetal)

Ames assay to test for mutagenicity of chemicals

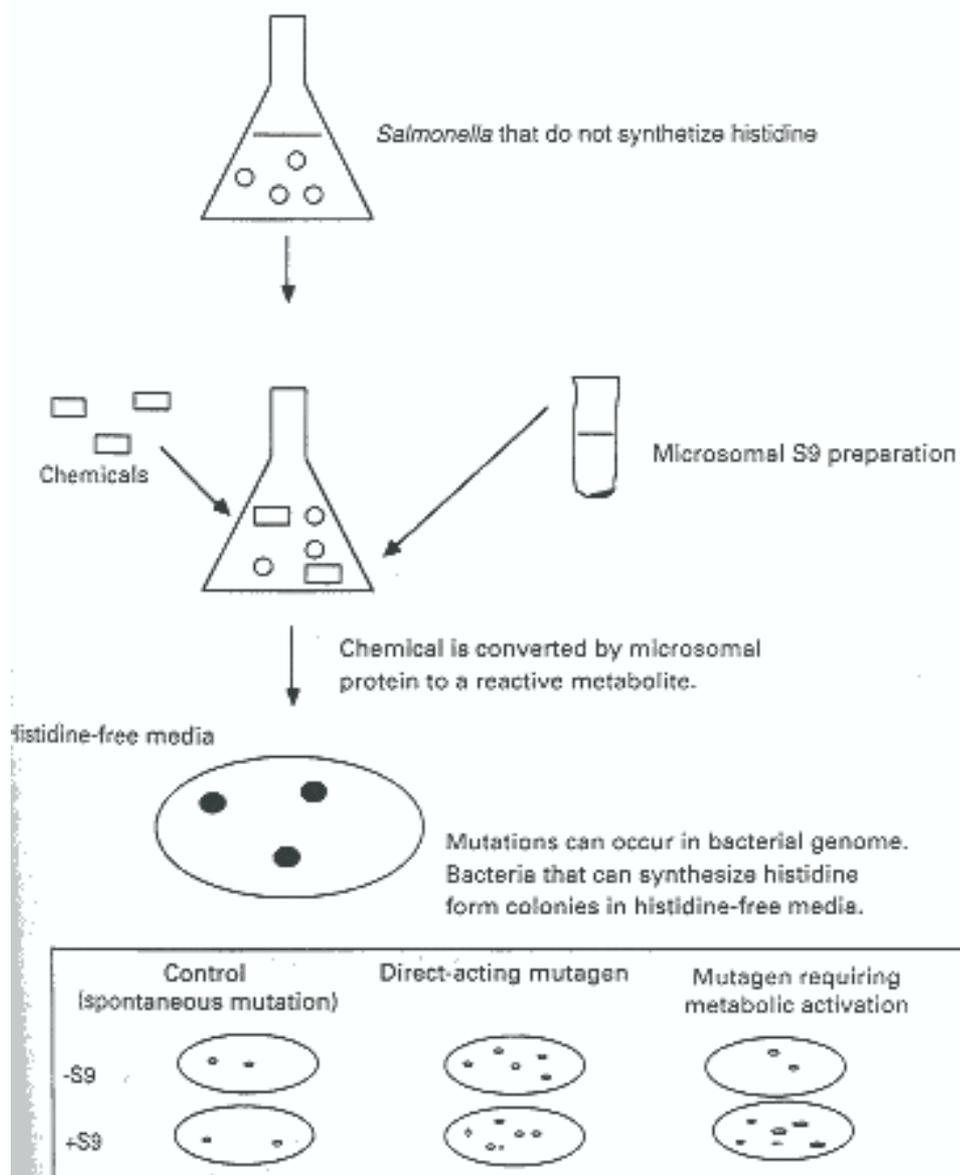


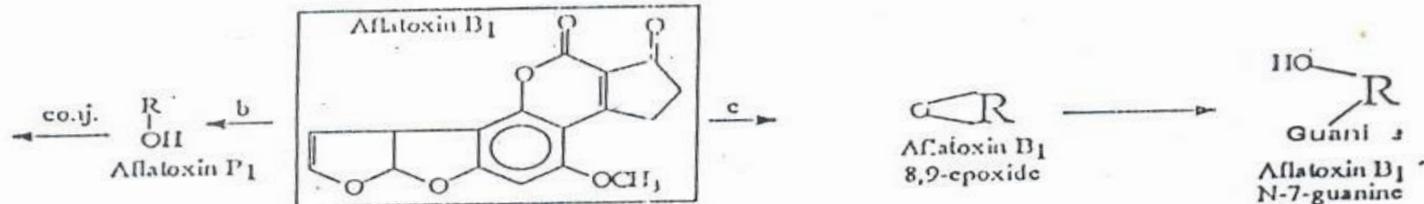
Figure 8-22. Bacterial assay used to test the mutagenicity of chemicals as outlined by Ames and colleagues (1973).

Nontoxic
Excretory
product

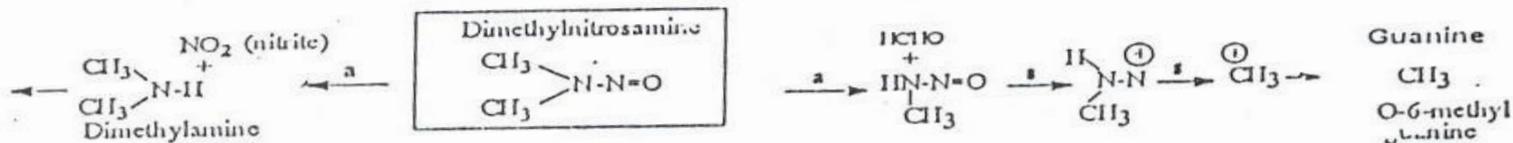
Dietary Procarcinogen

Toxic
DNA adduct

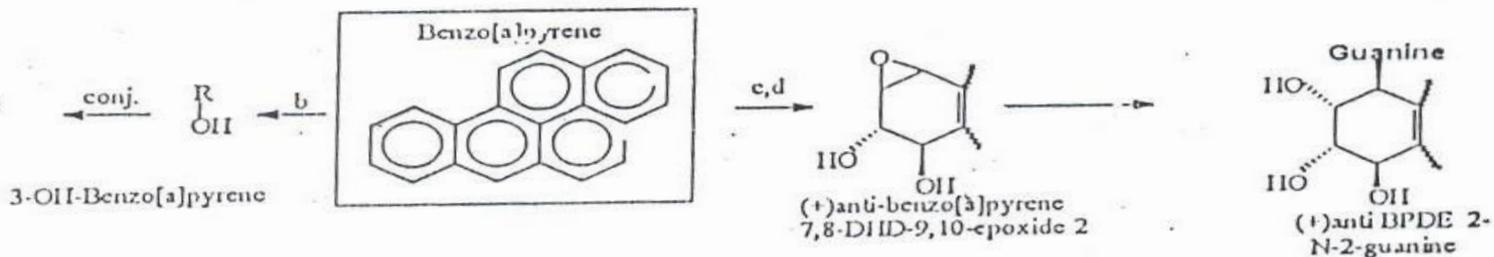
A
Glucuronide
Conjugate



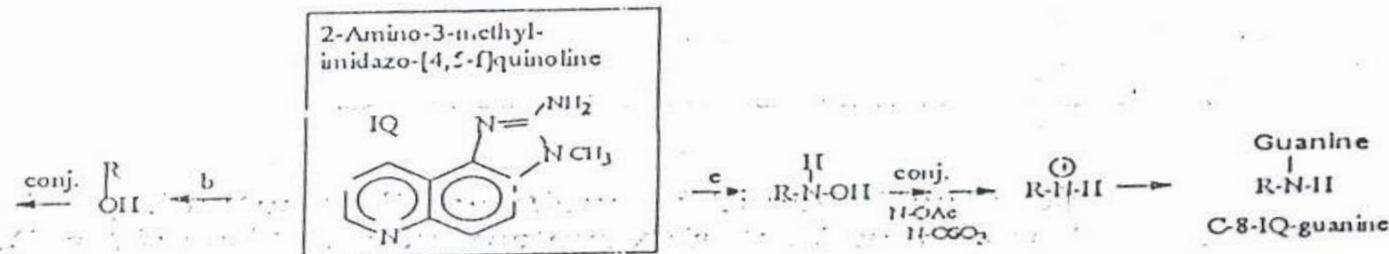
B
CO₂



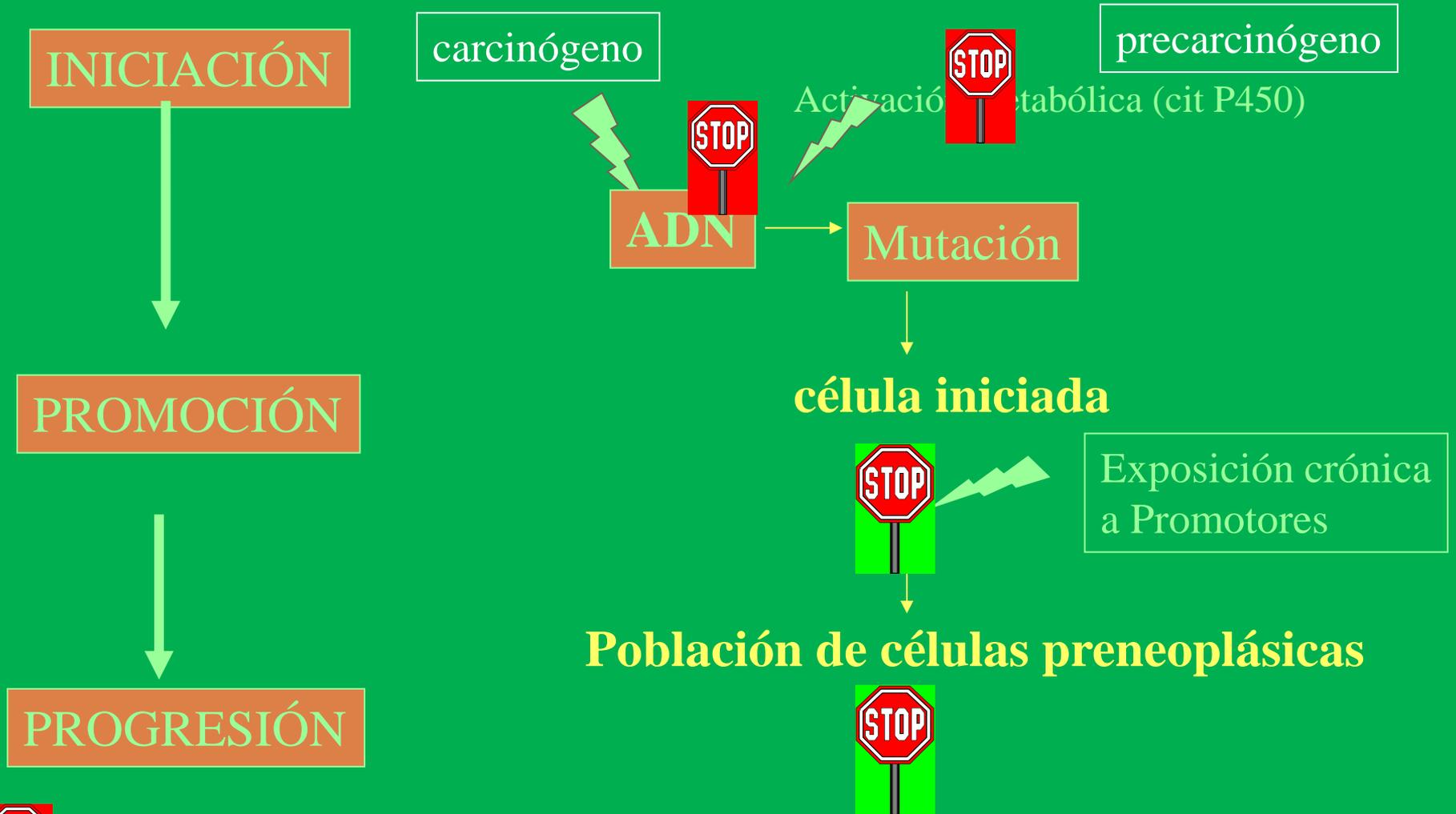
C
Glucuronide
Conjugate



D
Sulfate
Glucuronide



El proceso de carcinogénesis química



Agentes bloqueantes previenen el efecto inicial de los agentes carcinogénicos bloqueando su interacción con los receptores diana



Agentes supresores suprimirían la evolución y propagación de un proceso neoplásico ya inducido

Población de células invasivas y metastásicas



TABLA N°1

Código Europeo Contra el Cáncer

ALGUNOS TIPOS DE CANCER PUEDEN EVITARSE

1. FUMADOR: DEJE DE FUMAR LO ANTES POSIBLE Y NO FUME DELANTE DE OTROS.
2. SEA MODERADO EN SU CONSUMO DE BEBIDAS ALCOHOLICAS.
3. EVITE LA EXPOSICION EXCESIVA AL SOL.
4. SIGA LAS RECOMENDACIONES SANITARIAS Y DE SEGURIDAD, ESPECIALMENTE EN EL AMBIENTE LABORAL, REFERENTES A LA PRODUCCION, MANIPULACION O UTILIZACION DE CUALQUIER SUSTANCIA QUE PUEDA PRODUCIR CANCER.

SU SALUD MEJORARA SI SIGUE LAS DOS NORMAS SIGUIENTES QUE, ADEMAS, REDUCEN EL RIESGO DE PADECER CIERTOS TIPOS DE CANCER:

5. COMA FRECUENTEMENTE FRUTAS Y VERDURAS FRESCAS, Y CEREALES CON ALTO CONTENIDO EN FIBRA.
6. EVITE EL EXCESO DE PESO Y LIMITE EL CONSUMO DE GRASAS.

MAS TIPOS DE CANCER PODRIAN CURARSE SI SE DETECTARAN ANTES:

7. CONSULTE A SU MEDICO SI ADVIERTE UN BULTO, MODIFICACIONES EN UN LUGAR O HEMORRAGIAS ANORMALES.
8. CONSULTE A SU MEDICO EN CASO DE TRASTORNOS PERSISTENTES, COMO TOS, RONQUERA, CAMBIO EN SUS HABITOS INTESTINALES O PERDIDA DE PESO INJUSTIFICADA.

PARA LAS MUJERES:

9. HAGASE REGULARMENTE UN FROTIS VAGINAL
10. VIGILE SUS SENOS REGULARMENTE Y, SI ES POSIBLE, HAGASE UNA MAMOGRAFIA A INTERVALOS REGULARES A PARTIR DE LOS 50 AÑOS.

CAMBIAR LOS HABITOS ALIMENTICIOS NO ES TAN DIFICIL

Poseyendo las informaciones que usted tiene a su alcance, es lógico que desee reducir su riesgo de cáncer, adoptando los hábitos alimenticios que le vamos a sugerir:

- 1º) Reduzca el sobrepeso, utilizando fundamentalmente fuerza de voluntad y una dieta adecuada, pero no agentes químicos anorexígenos que pueden lesionar gravemente corazón y cerebro.
- 2º) Para evitar que se produzca un nuevo sobrepeso, consuma solo tantas calorías como las que gasta; si comenzara a sobrepasar su peso normal, disminuya la entrada de energía o aumente el gasto de la misma.
- 3º) Aumente el consumo de carbohidratos complejos y azúcares naturales hasta aproximadamente el 48% del ingreso total de energía.
- 4º) Reduzca en cambio el consumo de azúcar refinado y procesado de alrededor del 45% a alrededor del 10% del total de energía que ingresa.
- 5º) Reduzca el consumo de grasa de aproximadamente 40% a 25% del ingreso de energía.
- 6º) Reduzca el consumo de grasas saturadas a menos del 10% del ingreso total de energía y balancee las grasas monosaturadas con las polinsaturadas.
- 7º) Reduzca el consumo de colesterol a no más de 300 mgr por día.
- 8º) Limite el ingreso de sodio reduciendo la sal a no más de 5 grs. por día.
- 9º) Limite el consumo de carnes y pescados ahumados o salados.
- 10º) Utilice los medios de cocción más simples que menos agentes cancerígenos pueden producir, hornos de microondas, hervido, parrilla desengrasada, etc.
- 11º) Si consume bebidas alcohólicas debe hacerlo con absoluta moderación.
- 12º) Evite totalmente los productos del tabaco, especialmente cigarrillos.
- 13º) Conozca cuáles son los alimentos que reducen el riesgo de cáncer.
- 14º) Haga una vida sana, con ejercicio moderado, sol en cantidades prudentes, y ponga en juego permanentemente sus deseos y su alegría de vivir.

Table 2—Classification of experimental anticarcinogens—a partial list of chemical categories. Adapted from Wattenberg (1990)

Agents that block initial DNA damage

Nucleophiles
Organosulfides
Terpenes
Aromatic isothiocyanates
Indoles
Conjugated linoleic acid
Dithiolethiones
Coumarins
Phenols
Flavones
Tannins
Sarcophytols
Dithiocarbamates
Trimethylquinolines
Barbiturates

Agents that suppress post-initiation processes

Retinoids
Protease inhibitors
Drugs that inhibit arachidonic acid metabolism
Difluoromethylornithine
Dehydroepiandrosterone
Terpenes
Cyanates
Isothiocyanates
Selenium salts
Inositol hexaphosphate

