

Carcinogénesis

Dr. Henry Barrios-Cisneros
Médico internista naturista. Venezuela

CARCINOGENESIS. BARRIOS-CISNEROS, H

Key words: Repair. Mutagens. Radiation. Radicals.

Summary: A revision of the different mutagens and the biochemical mechanisms that take part in the process of carcinogenesis. The three types of cancerigenous groups are described which are the radioactive, the chemical and the viral. Emphasis is placed on the role of cellular repair, an everyday phenomena, which when overcome by the accumulative action of the mutagens, sets off an imbalance between the reproductive cycles and cell loss, with the subsequent appearance of anomalous forms.

The concept of oxidative stress with possible repercussions on health is developed on. The elements of most interest to counteract the effect of cellular oxidization are highlighted.

Palabras Claves: Reparación. Mutágenos. Radiaciones. Radicales.

Resumen: Es una revisión de los diferentes mutágenos y de los mecanismos bioquímicos que actúan en el proceso de la carcinogénesis. Se describen los tres tipos de grupos cancerígenos como son el radiante, el químico y el viral.

Destaca el papel de la reparación celular como un fenómeno cotidiano que cuando es superado por la acción sumatoria de los mutágenos, desencadena un desequilibrio entre los ciclos de reproducción y la pérdida celular, con la consiguiente aparición de formas atípicas.

Desarrolla el concepto de estrés oxidativo con las posibles repercusiones en la salud. Destaca los elementos de mayor interés para contrarrestar el efecto oxidante celular.

Introducción

Partiendo del principio fundamental que sostiene que la erradicación o prevención eficiente de una enfermedad depende de la comprensión de sus mecanismos patogénicos, la capacidad para cuantificarlos y la acción previsiva que se tome. Estando claro que la comprensión de los mecanismos patogénicos de una enfermedad al nivel bioquímico o biomolecular permite conocer como actúan los factores de riesgo o etiológicos, para aplicar de manera más adecuada o eficiente, las medidas preventivas que contribuyan al control o erradicación de la enfermedad en estudio y al fomento de una vida útil, saludable y feliz.

En el estudio de cualquier enfermedad en los seres vivos o animados, desde los microorganismos unicelulares hasta los de gran complejidad

como el ser humano, se puede decir que cada estado de salud o enfermedad se presenta como resultado del grado de equilibrio dinámico en la interacción entre la constitución genética y su ambiente, porque los seres vivos se autoconstruyen basándose en sustancias químicas tomadas del mundo exterior y en este proceso de interacción con el ambiente para la alimentación y producción de bienes, existe un profundo contacto con sustancias químicas, agentes físicos y agentes biológicos, que, dependiendo del grado de consciencia y armonía con que los utilice, pueden ser fuentes generadoras de bienestar y salud o por el contrario fuentes de grandes sufrimientos o enfermedades, entre las cuales se encuentra el cáncer.

Esta revisión analiza los mecanismos de acción al nivel molecular y bioquímico relacionados con la carcinogénesis. Encontrándose que el me-

canismo generador o iniciador de cáncer es producto de dos o más mutaciones que alteran los mecanismos de control de la multiplicación y reparación de una célula somática que al adicionársele nuevas mutaciones se transforma en célula maligna^{1,2}.

Las mutaciones son productos a errores en la copia de las bases púricas o pirimídicas que conforman al ADN durante su síntesis o replicación y por fragmentación o pérdida de segmentos del ADN contenido en los genes³. Estas mutaciones afectan a los oncogenes, los genes supresores de cáncer y genes que regulan la muerte celular fisiológica (apoptosis).

Si estos errores superan a los mecanismos de reparación se genera una alteración genética estable y heredable que se transmite a las células hijas¹⁻³. Que al reproducirse sin control de la integridad del apa-

Correspondencia:
Henry Barrios-Cisneros
Avda. de las Américas,
Urb. Sta. Ana
Instituto de Salud Total
Mérida (Venezuela)

El mecanismo generador de cáncer es producto de dos o más mutaciones que alteran los mecanismos de reparación de la célula

rato genético celular genera la etapa de iniciación del cáncer.

Estas mutaciones genéticas pueden ocurrir de manera espontánea o inducida por mutágenos o agresores ambientales, siendo los mutágenos ambientales la manera más común y dañina que representa más del 90% de los factores de riesgo^{1,2}.

Los factores o agentes que causan estas mutaciones se llaman mutágenos. Entre estos cancerígenos existen:

1. los que causan lesiones directas sobre el ADN como: las radiaciones ionizantes contenidas en la gama ultravioleta de la luz solar, los rayos X, las radiaciones provenientes del uranio, radón, radium, thorium, y las ondas electromagnéticas, además de las sustancias químicas como Dimetil sulfano, Diepoxibutano, cloruro de diemilcarbamilo, 1-acetil-imidazol, y fármacos anticancerígenos (ciclofosfamida, clorambucilo, nitrosoureas y otros)
2. Los procarcinógenos que requieren activación metabólica o generan radicales libres, como: Aminas aromáticas heterocíclicas, Hidrocarburos aromáticos policíclicos y heterocíclicos, Compuestos N-nitrosos, amarillo mantequilla, gliseofulvina, safrol, nueces de betel, cloruro de vinilo, níquel, cromo, Insecticidas: aldrin, dieldrin, clordano.

Los mutágenos se clasifican en tres amplios grupos: energía radiante, compuestos químicos y virus^{1,4}.

El estudio sobre la localización, mecanismo de acción, localización del cáncer y medidas preventivas y previsivas se sintetizan en el Tabla 1.

Iniciación y promoción

Cuando se sucede una mutación bien sea espontánea o

inducida, las células emplean una serie de sistemas de reparación que corrigen los errores ocurridos durante la replicación del ADN^{2,4}. Con lo que se conserva la fidelidad de la información en la molécula de ADN, lo cual es fundamental para la supervivencia de los organismos o de una especie.

Si por la acumulación de los daños mutagenésicos producidos por la radiación ambiental, por sustancias químicas o por virus, estos mecanismos de reparación son superados, se producen las mutaciones o daños permanentes en el ADN, lo cual termina con la muerte de la célula alterada o con degeneración en células tumorales.

Estos son los primeros pasos esenciales del proceso de iniciación Figura 1, que se consolida cuando la célula afectada da como mínimo un ciclo de reproducción o proliferación, de modo que la alteración del ADN quede fijada al ser transmitida a células hijas.

Estas células iniciadas por la exposición a carcinógenos ambientales son inocuas al menos que sean sometidas repetidamente a los promotores, entre los cuales destacan los factores generadores de radicales libres^{3,6}, la sacarina, los ciclamatos, hormonas como los estrógenos tipo dietilstilbestrol, el fenobarbital y el consumo elevado de grasas.

De continuar la exposición a factores carcinógenos y a sustancias promotoras se puede causar desequilibrio entre los ciclos de reproducción y la pérdida celular, con lo que se estimula la proliferación de células alteradas, lo cual se manifiesta clínicamente como tumores benignos o por el desarrollo de cáncer⁴.

Mecanismos carcinogénicos implicados en la iniciación y promoción del cáncer

Teniendo presente que la mayor parte de los carcinógenos pueden actuar como ini-

ciadores y como promotores³, el ADN es la molécula blanco crítica de los carcinógenos, tanto las radiaciones como los carcinógenos químicos y los virus lesionan el ADN y son capaces de producir lesiones permanentes en él, que de no ser controladas o reparadas pueden experimentar transformación maligna³, por ello la etapa de iniciación del cáncer es producto de la reacción directa o indirecta de los carcinógenos con el ADN^{3,5}.

Las bases moleculares de estas mutaciones aunque son variadas incluyen: mutaciones puntuales, translocaciones cromosómicas, deleciones y ampliaciones de genes.

Luego, si estas células cancerígenas reciben múltiples exposiciones a los factores iniciadores y promotores se transforman en células tumorales altamente malignas que presentan un incremento de la velocidad de crecimiento y un aumento de la tendencia a invadir y formar metástasis³ (Figura 1).

Las células cancerosas tienen tres propiedades características:

1. disminución o ausencia del control de multiplicación o crecimiento,
2. invasividad de los tejidos locales y
3. diseminación o metástasis a otras partes del cuerpo⁴. Mientras que las células tumorales benignas aunque tienen disminución del control de crecimiento, no invaden el tejido local ni de diseminan a otras regiones del cuerpo⁴.

Papel de los radicales libres en la carcinogénesis

Los radicales libres se producen de manera fisiológica en: la cadena respiratoria, la fagocitosis bacteriana, la síntesis de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico, los mecanismos de desintoxicación microsomal don-

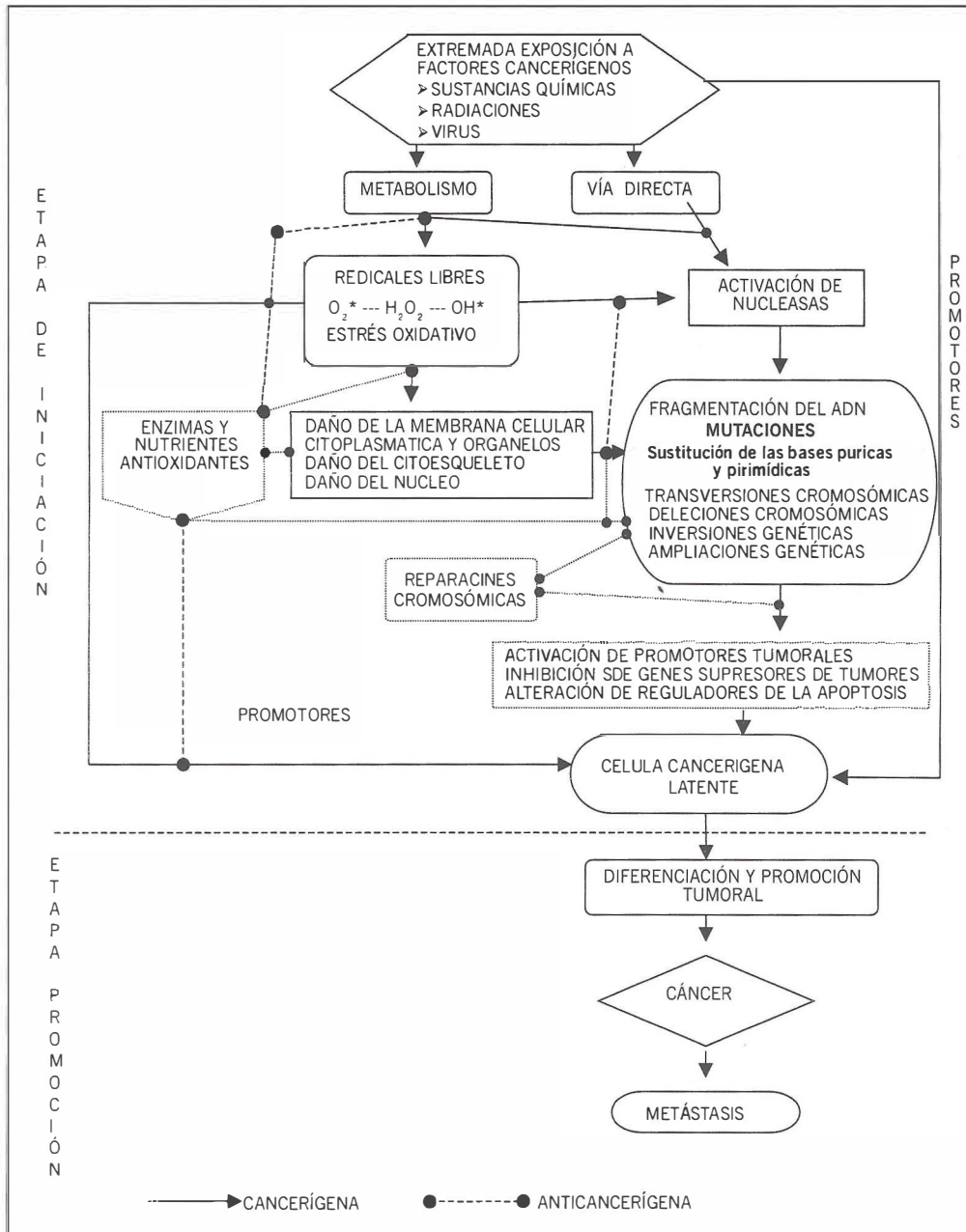
Tabla 1. Sustancias químicas carcinógenas encontrada en los alimentos

CARCINÓGENO	LOCALIZACIÓN O PRODUCCIÓN	MECANISMO DE ACCIÓN	LUGAR DEL CANCER	PREVENCIÓN Y PREVISIÓN
PRODUCIDOS DURANTE LA PREPARACIÓN DE ALIMENTOS				
Aminas Aromáticas heterocíclicas	Carnes asadas a la brasa o en parrilla y a la plancha: Carne de vaca, pollo, salmón, pescado, carnero y cerdo.	Más potentes carcinógenos, causan interacción directa sobre el ADN o por la generación de radicales libres, causando mutaciones tipo transversiones	Hígado, Estomago Colon, Páncreas Glándulas mamarias Riñones Corazón, Pulmón Cuello uterino Leucemia	Evitar al máximo preparar alimentos a la plancha, brasa, carbón parrilla, frituras y ahumado. Preferir: al vapor, sopas, estofados, Guisado sin aceite
-2-Amino-3-methylimidazo-[4,5-f] quinoline				
-2-Amino-3,8-dimethylimidazo-[4,5-f] quinoxaline				
-2-Amino-3,4,8-trimethylimidazo-[4,5-f] quinoxaline	Frituras: Pollo, tocino y carne de res.			
-2-Amino-9H-pyrido-[4,5-f] índole	Ahumados: Pescado, carne de res y queso	G:C - T:A		
Hidrocarburos aromáticos policíclicos				
-Pyrene	Asados a leña, carbón o parrilla: Pollo, Carne de res, cerdo y tocino	Más potentes cancerígenos, se unen directamente al ADN o sus metabolitos causando transversiones de bases	Hígado, Colon Vesícula biliar Laringe, Esófago Cuello uterino Glándula mamaria pulmón	Evitar en lo posible preparar alimento asados a leña, carbón o parrilla y ahumado. Preferir: al vapor y sopas
-Benz[a]antracene		G:C- T:A o deleciones		
-Crysene		También generan radicales libres		
Benzo[a]pyrene	Ahumado: Pescado			
Compuestos N-Nitrosos				
-N-Nitrosodimethylamine	En conjunto los Hidrocarburos aromáticos policíclicos y Aminas Aromáticas heterocíclicas son los carcinógenos más potentes que se conocen,	Más potentes carcinógenos, reaccionan a nivel del epitelio digestivo o a nivel del resto de organismo causando lesión las células por adionarse directamente al ADN generando mutaciones, también en su metabolismo generan radicales libres	Estomago Esófago Hígado Colón Intestino delgado Vejiga urinaria	Evitar comer: Salados, embutidos, encurtidos, hamburguesas, quesos, Carnes saladas, enlatadas o empaquetadas. Comer abundantes vegetales y frutas
-N-Nitrosobutylamine				
-N-Nitrosopyrrolidine				
-N-Nitrosopiperidine				
MICOTOXINAS				
-Aflatoxina	Alimentos contaminados con hongos: Cereales su harina y aceites: Maíz, arroz, cebada, trigo, ajonjolí y girasol. Frutos secos: Nueces, maní, almendras, pistachos, avellanas, habas y café. Derivados de animales: Carne cocidas, leche, queso, huevos, de carne y embutidos. Otros: Cebolla, Melón	Potente carcinógeno del Hígado. La Aflatoxina se adiciona directamente al ADN, y generan radicales libres, causando transversiones G:C-T:A en el codón 249 específicamente en el gen supresor de tumor P53. Alteran el proceso de regulación del crecimiento celular	Hepático Esófago También genera radicales libres en su metabolismo.	Evitar consumir alimentos contaminados por hongos: que tengan olor a ríncon y a pasto viejo o tengan grumos o estén pegados y no alimentar animales con producto tengan hongos
-Fumonisina				
-Ochratoxina				
-T-2 toxina				
-Deoxyvalenol				
COMPUESTOS QUE SE ENCUENTRAN NATURALMENTE				
-Ácido cafeico	Manzanas, peras, ciruelas pasas, celery, lechuga, papas, endibias, uvas, albahaca, tomillo, anís, café,	Aunque todavía no está claro estas sustancias son pesticidas naturales que posiblemente actúan con un efecto de potenciar a los carcinógenos o de manera sinérgica. El principal mecanismo parece ser que ellos o sus metabolitos se adhieren al ADN.	No se encontró reportes de casos	No abusar de su consumo o disminuirlo y evitar consumir aquellos que no sean realmente alimentos como el café y cerveza.
-Safrole	Nuez moscada, pimienta, canela, raíz de cerveza,			
-Estragole	Albahaca, hinojo.			
-Carbacol	Mejorana.			
-Furocoumarin	Lima, Zanahoria, celery, perejil, chirivía.			
-Hidrazina	Hongos.			
-Alcaloides de pirrolizidina	Hierba del té.			
CONSUMO DEL HUMO DE TABACO O CIGARRILLOS DE OTRAS FUENTES				
Hidrocarburos aromáticos policíclicos	Siempre que se cocina a altas temperaturas (100°C) o se quema las sustancias orgánicas de origen vegetal como el tabaco o cualquier otra planta o fósiles como el petróleo y el carbón se generan un promedio de 40 mutágenos con gran poder cancerígeno entre los cuales destacan estos Hidrocarburos aromáticos policíclicos y Aminas aromáticas heterocíclicas. Los fumadores pasivos también tienen	Potentes carcinógenos producen daño del ADN que incrementan el numero de mutaciones tipo trasversiones G:C - T:A en el gen supresor de tumor P53. También causan deleciones o pérdidas de fragmentos del ADN y generan gran cantidad de radicales libres. En conjunto con los Compuestos N-nitrosos, son los más potentes iniciadores de cáncer porque causan daño irreversible al ADN	Pulmón Laringe Cavidad oral Esófago Estomago Páncreas Vejiga Estómago Riñón Glándula mamaria Cuello Uterino Endometrio Leucemia	Evitar fumar cigarrillos o tabaco y consumir chimó Evitar estar en ambientes donde existan humos de cigarrillo o de otros productos quemados. Los adictos al cigarrillo que fumen fuera de las viviendas y de ser posible al aire libre donde no se acumule el humo, porque los fumadores pasivos también sufren el mismo daño
-Pyrene				
-Benz[a]antracene				
-Crysene				
-Benzo[a]pyrene				
Aminas Aromáticas heterocíclicas				
-2-Amino-3-methylimidazo-[4,5-f] quinoline				
-2-Amino-3,8-dimethylimidazo-[4,5-f] quinoxaline				
-2-Amino-3,4,8-trimethylimidazo-[4,5-f] quinoxaline				
-2-Amino-9H-pyrido-[4,5-f] índole				

Tabla 1. Sustancias químicas carcinógenas encontrada en los alimentos (continuación)

CARCINÓGENO	LOCALIZACIÓN O PRODUCCIÓN	MECANISMO DE ACCIÓN	LUGAR DEL CANCER	PREVENCIÓN Y PREVISIÓN
INGESTION BEBIDAS ALCOHOLICAS				
Etanol Aflatoxina	El etanol que se encuentra en bebidas alcohólicas como: Cervezas, vinos, whisky, champaña, ron, aguardiente, ginebra y Cuando alguno de estos licores es preparado a partir de productos contaminados con aflatoxinas	Aunque no se conoce bien su mecanismo carcinogénico, se ha encontrado que generan radicales libres en su metabolismo, tiene un efecto irritante e inflamatorio sobre el tejido en contacto. Es el más potente teratogénico conocido causando: Malformaciones congénitas, aborto espontáneo, grave retraso del crecimiento fetal y mental	Lengua Cavidad oral Faringe Laringe Esófago Estómago Páncreas Hígado Glándula mamaria Tiroides Próstata	Evitar su consumo. Sobre todo la mujer embarazada o cuando la pareja este deseando concebir un hijo.
EXCESIVA ESTIMULACIÓN POR HORMONAS ESTEROIDEAS				
Estradiol	Terapia de remplazo hormonal. Obesidad en la postmenopausia. Uso continuo de anticonceptivos orales	Causan translocación del ADN generando activación de oncogenes e inactivación del gen supresor de tumor generando estimulación del crecimiento de las células Sobre todo en las glándulas mamarias. Por si mismos no son cancerígenos, pero actúan como promotores.	Glándula mamaria Endometrio Ovario	Lactar al hijo Practicar ejercicio físico Manejar el Estrés Mantener peso ideal
PESTICIDAS Y HERBICIDAS INORGANICOS ORGANOCORADOS				
Clorofenoles Clorofenoxil Pentaclorofenol DDT	Plaguicidas organoclorados para fumigar plantas, animales o ambientes	Causan mutaciones en el ADN, tipo translocaciones sobretodo en las células sanguíneas	Piel Pulmón Leucemia Linfoma Hodgkin Linfoma no Hodgkin	Evitar su utilización
RADIACIONES CARCINOGENAS				
RADIACIONES				
Radiaciones ambientales Luz ultravioleta - Sol Rayos cósmicos - Universo Uranio - Falla terrestre, Ladrillos, granito Torio - Granito, ladrillo, hormigón, granito Radón - Fallas terrestres Rayos X - Equipos de rayos X Radiaciones industriales Electromagnética - Relojes luminosos Televisores, Microondas, Computadores. Los iones más resaltantes son los de	Es el proceso como la energía se traslada o recorre los espacios aéreos, sólidos y líquidos mediante su forma electromagnética y corpuscular. Son ionizantes porque al atravesar la materia orgánica producen átomos cargados eléctricamente o iones a partir del agua, capaces de reaccionar física y químicamente al ponerse en contacto con moléculas biológicas. de cromosomas hidrogeno (H-) y los radicales libres como el hidroxilo (OH*) Las electromagnéticas se propagan en línea recta.	Como mutágenos aumentan la frecuencia de anomalías cromosómicas y mutacionales, por lesión directa sobre el ADN e indirecta mediante la generación de radicales libres lo que causa: rotura o fragmentación de las cadenas, deleciones de las bases, translocaciones y pérdidas	R. Ultravioleta Piel Leucemia Uranio, Rayos X Médula ósea Pulmón Hígado Electromagnética Leucemia Cerebral	Evitar la exposición directa al sol entre las 11am y 4pm. Colocarse diagonal o a más de 3 metros del TV Evitar construir próximo a fallas terrestres o corrientes de agua subterránea. Evitar tener equipos electrodomésticos en la habitación o dormir retirado de ellos y sin triangulación
VIRUS				
INFECCIÓN POR VIRUS				
Hepatitis B Papiloma humano HIV	Son raras las formas de cáncer humano que se deben a oncogenes transmitidos por virus	En la inflamación crónica Producen una activación e incremento de la división o mitosis celular y radicales libres. Activación por mutación de pro-oncogenes y transcripción de oncogenes o genes que estimulan una proliferación celular irrefrenable	Hígado Cuello uterin Sarcoma Leucemia	Evitar su contacto. Consumo de alimentos antioxidantes contenidos en frutas y hortalizas y verduras. Manejo adecuado del estrés y ejercicio físico.

Figura 1. Mecanismo carcinogénico



Las células iniciadas son inocuas a menos que sean sometidas a la acción de la sacarina, grasas, estrógenos, ciclamatos, etc.

de intervienen las xantinoxidasas y los citocromos P450, en la respuesta inflamatoria y la reacción inmunológica^{5,6}.

En el nivel de la bioquímica molecular la intervención de los radicales libres es una vía común final de defensa y lesión celular en procesos tan variados como la lesión de sustancias químicas y por radiaciones, la toxicidad por oxígeno y otros gases, el envenenamiento celular, la muerte microbiana por células fagocíticas, la lesión infla-

matoria, la apoptosis celular, la destrucción tumoral por macrófagos y otros^{6,7}.

Los radicales libres son átomos o moléculas de oxígeno e hidrógeno o nitrógeno, donde el oxígeno contiene uno o más electrones no apareados con otro electrón (libres) en una órbita externa^{4,5}.

Entre ellos destacan los radicales Superóxido (O_2^*), Peróxido de hidrógeno (H_2O_2), Hidróxido (OH^*) y el Oxido nítrico (NO^*).

Con ese electrón libre, estas moléculas son muy reactivas e inestables y con una alta capacidad oxidativa. Por lo cual, reaccionan de manera brusca con cualquier partícula del organismo, donde puedan atrapar un electrón para estabilizarse, teniendo gran afinidad por los lipopolisacáridos de las membranas celulares y del citoesqueleto, donde ocasionan una reacción oxidativa en cadena, (distrés oxidativo) que de no existir suficiente enzimas o sustancias antioxidantes que neutralicen a los radicales libres, se

El ADN es la molécula blanco crítica de los carcinógenos

inicia una reacción autocatalítica, por lo que las moléculas con las que reaccionan se convierten ellas mismas en radicales libres. De esta manera se extiende el distrés oxidativo, causando daños al tejido y estimulación de la reacción inflamatoria, que si no se modulan se retroalimenta y mantiene el círculo vicioso que ocasionan las enfermedades, llegando a producir muerte celular o degeneración en cáncer.

Los radicales libres son generados continuamente por los componentes celulares que intervienen en los mecanismos de defensa tales como^{5,7} los neutrófilos, eosinófilos, monocitos, linfocitos (B4, TCD4, TCD8), células killer, macrófagos celulares o células del retículo endotelial, fibroblastos y en la síntesis de prostaglandina y en la primera fase de desintoxicación de tóxicos y químicos ingeridos como cancerígenos, fármacos y productos del metabolismo que son metabolizados por las xantino-oxidasas y los citocromos P450.

Por otro lado los radicales libres cumplen un importante papel como segundos mensajeros y como mediadores de la destrucción de tejidos degenerados, por lo que participan en todos los mecanismos celulares y humorales de defensa, ya que retroalimentan y actúan recíprocamente en la estimulación o generación de factores inmunológicos humorales como: el de necrosis tumoral, las interleuquinas, el interferón gama, los factores estimulantes de macrófago, el factor estimulante de granulocitos, el factor agregante de plaquetas, las citoquinas y en la generación de leucotrienos, prostaglandinas y tromboxanos^{5,7}.

El mecanismo generador de enfermedades o patogénico por distrés oxidativo se produce cuando la generación o la cantidad de radicales libres existente en el tejido, supera a los mecanismos neutralizadores y barredores, ocasionándose el distrés oxidativo.

Este distrés oxidativo genera daño y disfunción tisular, entre los que destacan:

1. La activación de la respuesta inflamatoria e inmunológica, mediante la lipoperoxidación de las membranas celulares a nivel del tejido de sostén celular y de los organelos celulares.
2. Modificación oxidativa de las proteínas, el colágeno, el ácido hialurónico, las enzimas celulares y antioxidantes; lo cual genera alteración y degeneración del citoesqueleto y del metabolismo celular, que si se mantiene llega a esclerosis y fibrosis del tejido de sostén y de órganos.
3. Lesiones en el ácido desoxirribonucleico, produciendo fragmentación del ADN por reacción de radical OH* con tiamina y ocasionando mutaciones genéticas con la consiguiente alteración de los mensajes genéticos (Figura 1). Este distrés oxidativo si no es controlado y/o modulado a tiempo, puede generar enfermedades agudas, crónicas llegando hasta la muerte celular o a la degeneración en cáncer. Esta lesión se puede producir en cualquier órgano o sistema del cuerpo animal afectado^{6,7}.

Manejo del estrés

Existen evidencias científicas que apoyan la hipótesis que una adecuada canalización de los factores generadores de estrés y una actitud mental positiva atenta a las tendencias creadoras y puede corregir la vasoconstricción de la microcirculación ocasionada por una reactividad cardiovascular adrenérgica de los esfínteres de las arteriolas precapilares por el mal control del estrés sostenido (distrés), que está asociado con déficit relativo de la irrigación al nivel de los endotelios del sistema digestivo, el sistema genito-urinario, las glándulas exocrinas, el epitelio respiratorio, las mamas, la piel, las articulaciones y la médula ósea^{5,6}.

Se ocasionan en estos tejidos una relativa hipoxia tisular, déficit de aporte de nutrientes y alteración de los mecanismos de defensa antioxidante y desintoxicante, lo cual podría explicar porqué es en estos tejidos donde se manifiestan la mayoría de las enfermedades asociadas al estrés oxidativo, sobre todo los carcinomas.

También con el distrés se incrementa la vulnerabilidad del huésped a procesos inflamatorios debido a una profunda inhibición de la respuesta inflamatoria e inmunológica por el efecto inmunosupresivo que altos niveles sanguíneos de cortisol endógeno ocasiona, disminuyendo la producción de citoquinas y mediadores de la inflamación y del tráfico de linfocitos^{5,99-101}.

Por otro lado es bien conocido el efecto del distrés sostenido sobre la disminución de la regulación metabólica por parte de las hormonas tiroidea y del crecimiento además de la inhibición de la función reproductora y el deterioro de la respuesta inmunológica y anticarcinogénica por la acción de altos niveles de cortisol sobre las células killer, los macrófagos, el factor de necrosis tumoral y los linfocitos^{5,6}.

Mecanismo de acción anticancerígeno de los antirradicales libres

La acción de los mecanismos de defensa antioxidante en la modulación del mecanismo patogénico inflamatorio agudo y crónico, además de la carcinogénesis por estrés oxidativo, es un efecto holístico que puede ser aprovechado para un manejo eficiente de la salud en su totalidad, para la prevención primaria y secundaria de enfermedades y sobre todo para el mantenimiento y fomento de una vida útil, saludable y feliz.

Así lo está haciendo la psiconeuroinmunología. Esta acción se representa esque-

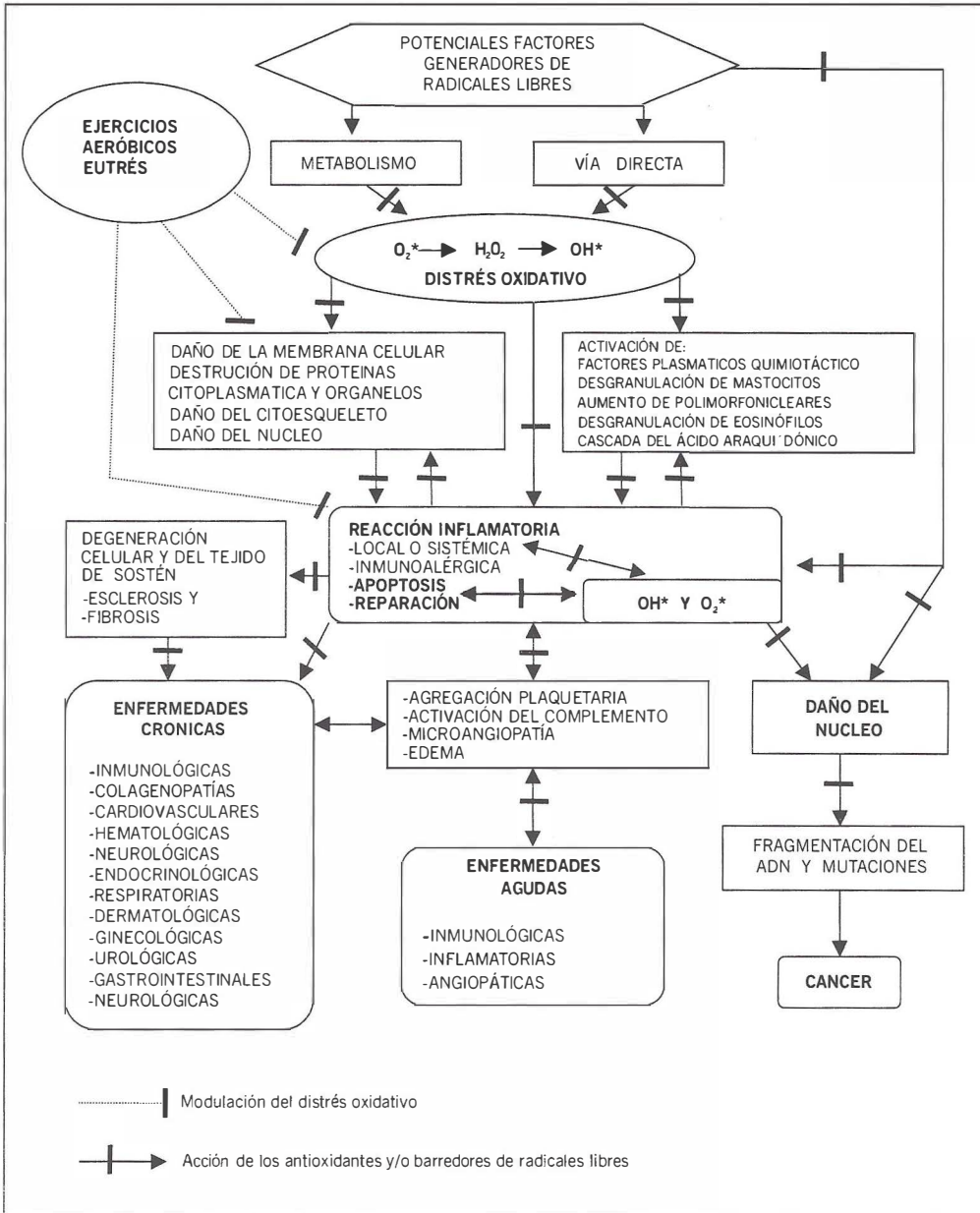
Tabla 2. Nutrientes implicados en los mecanismos de defensa antioxidante, función, principales fuentes dietéticas

PRINCIPALES NUTRIENTES	LOCALIZACIÓN	FUNCIÓN ANTIOXIDANTE E -INMUNOLÓGICA	PRINCIPALES FUENTES DIETÉTICAS
COBRE	PLASMA: Ceruloplasma Superóxido dismutasa INTRACELULAR: Superóxido dismutasa Mitocondrial	- Cofactor de la enzima Superóxido dismutasa - Favorece el metabolismo de la Vitamina "C", el hierro y el selenio - Favorece la formación de tejido colágeno y conectivo. - Ayuda a la mielinización del sistema nervioso	Levadura de Cerveza Brócoli Avena Gérmen de Trigo Melaza
AZUFRE ORGÁNICO (R-SH) Sulfidrilos Isotrosianatos Sulfurafan Ájoene Ácido Gárlico Ácido Ellárgico VITAMINAS: (Ácido Pantoténico Vit B5) DL Cistenina y Metionina (Vit B8) Ácido Lipoico (Vit B14)	PLASMÁTICA INTRACELULAR	- Barredor y neutralizador de radicales libre hidróxilo y superóxido, aportándole radical sulfidrilos (SH). - Inhiben la generación de radicales libres - Incrementan la acción de las enzimas glutatión peróxidasa y glutatión transferasa. - Inhiben los efectos de los cancerígenos aflatoxinas, benzoaminopirenos y nitrosaminas - Favorece la cicatrización y mecanismos de defensa inmunológicos, ayudando a combatir las infecciones. - Quelantes de metales pesados como: plomo y mercurio	Berros Coles de Bruselas Nabos Bróculis Repollo Cebolla Cebollino Sábila Levadura de Cerveza Gérmen de Trigo Leguminosas
ZINC (Zn)	PLASMA: Superóxido dismutasa Glutatión Peroxidasa INTRACELULAR: Superóxido dismutasa Mitocondrial Glutatión	- Cofactor de la enzima superóxido dismutasa mitocondrial - Favorece la cicatrización y regeneración de los tejidos por ayuda a la síntesis de proteínas - Protege el ADN.	Germen de Trigo Levadura de Cerveza Semillas de Ahuyama Leche Huevos
MANGANESO (Mn)	INTRACELULAR	- Cofactor de la enzima Superóxido dismutasa mitocondrial. - Ayuda al metabolismo de carbohidratos lípidos y glucoproteínas.	Germen de Trigo Almendras Verdolaga Leguminosas
SELENIO (Se)	PLASMÁTICA MEMBRANA CELULAR INTRACELULAR	- Cofactor de la enzima glutatión Peróxidasa - Antioxidante directo, sinérgico con la vitamina "E" para evitar la lipoperoxidación de las membranas celulares - Regula la síntesis de la enzima glutatión Peróxidasa, por el ARNm - Regula los receptores de interleuquinas2, los linfocitos T y las células Killer	Gérmen de Trigo Cereales integral Leguminosas Leche Yogur Queso
VITAMINA "A" Carotenoide (Provitamina A) Retinoide (fuente animal)	PLASMÁTICA MEMBRANA CELULAR	- Barre y neutraliza al radical libre peróxido de hidrógeno. - Evita la lipoperoxidación de la membrana celular. - Incrementa la respuesta INMUNOLÓGICA. - Acción antiinflamatoria, ayuda a mantener la integridad de las células y tejidos. - Estimula los mecanismos de defensa e inmunológicos	Dientes de León Zanahoria Albaricoque Ahuyama Pimentón Mantequilla Aceite de Hígado de Bacalao
VITAMINA "C" Ácido Ascórbico	PLASMÁTICA INTERSTICIAL	- Barredor de radicales libres superóxido a nivel del plasma, sanguíneo y del tejido intersticial. - Regeneradora de la Vitamina "E" - Reduce los radicales libres nitróxido. - Bloquea la actuación del benzoaminopireno y de la naftalina y nitrominas que son potentes inflamatorios y cancerígenos. - Estimula los mecanismos de defensa celular y humoral. - Ayuda a la síntesis de colágeno. - Antiagregante plaquetario	Semeruca Guayaba Mery Pimentón Nabo Repollo Coliflor Brócoli Mango
			Coliflor Apio Ajo Uvas
			Maní Avena

Tabla 2. Nutrientes implicados en los mecanismos de defensa antioxidante, función, principales fuentes dietéticas (continuación)

PRINCIPALES NUTRIENTES	LOCALIZACIÓN	FUNCIÓN ANTIOXIDANTE E -INMUNOLÓGICA	PRINCIPALES FUENTES DIETÉTICAS
VITAMINA "D" Ergosterol Dihidrocolesterol	INTRACELULAR	<ul style="list-style-type: none"> - Prohormonas esteroidea. - Previene las inflamaciones en sinergismo con las vitaminas antioxidantes. - Contribuyen a la formación de tejidos osteoculares. - Regula la transcripción positiva de los genes. 	<ul style="list-style-type: none"> Aceite de Hígado de Bacalao Arenque Salmón Sardina Mantequilla Yemas de Huevos Leche de Vaca
VITAMINA "E" Lecoferoles Tocoferoles	MEMBRANA CELULAR INTRACELULAR	<ul style="list-style-type: none"> - Más potente antioxidante de la membrana celular, barredor de superóxido y peróxido de hidrógeno. - Evita la Peróxidación de fosfolípidos de las membranas citoplasmática, mitocondriales y del retículo citoplasmático - Protege la liporeroxidación del núcleo y del daño al ADN. - Incrementa las Funciones del Selenio. - Inhibe los efectos del óxido nítrico, óxido nitroso y nitrosaminas. - Favorece la acción de los otros antioxidantes. - Protege el endotelio capilar. - Favorece la cicatrización. 	<ul style="list-style-type: none"> Aceite de Maní Aceite de Hígado de Bacalao Aceite de Girasol Gérmen de Trigo Almendras Bróculis Nuez Batata Leguminosa
VITAMINA B4 Flavonoides	PLASMÁTICA INTRACELULAR	<ul style="list-style-type: none"> - Acciones similares y complementarias con la vitamina "C". - Barredor de superóxido y peróxido de hidrógeno a nivel Plasmático. - Inhibe la activación de benzoaminopirenos, la acción de virus - Incrementa las repuestas inmunológicas de defensa. - Protege y favorece la formación de endotelio celular. - Antiinflamatorio potente 	<ul style="list-style-type: none"> Derivados de las abejas como: Propóleo Polen Miel de Abeja Corteza de frutos amarillos Cemeruco Jobo
VITAMINA B6 Piridóxina	PLASMÁTICA INTRACELULAR	<ul style="list-style-type: none"> - Contribuye con el metabolismo de proteínas, carbohidratos y lípidos. - Favorece la formación y mantenimiento de los tejidos. 	<ul style="list-style-type: none"> Levadura de Cerveza Levadura de Pan Nuez Salmón Germen de Trigo Alfalfa Avena Ajonjolí
VITAMINA B10 Colina	PLASMÁTICA MEMBRANA CELULAR INTRACELULAR	<ul style="list-style-type: none"> - Contribuye a la formación de las membranas celulares. - Contribuyen el metabolismo de lípidos y colesterol en conjunto con el inositol. - Componente estructural de las neuronas. 	<ul style="list-style-type: none"> Lecitina de Soya Gérmen de Trigo Vegetales de hojas verdes Levadura de Cerveza Leche
VITAMINA B11 INOSITOL Ácido Fólico	PLASMÁTICA MEMBRANA CELULAR INTRACELULAR	<ul style="list-style-type: none"> - Semejante a la colina - Contribuyen a la formación de fosfolípidos de las membranas celulares y sobre todo la mielinización de las neuronas. 	<ul style="list-style-type: none"> Lecitina de Soya Gérmen de Trigo Levadura de Cerveza Melón Uvas Cereales integrales Leche
VITAMINA B15 Ácido Pangánico	PLASMÁTICO	<ul style="list-style-type: none"> - Antioxidante similar a la Vitamina "E" - Mejora la actividad de otros antioxidantes y las vitaminas. A,C,B4,B5. 	<ul style="list-style-type: none"> Cereales integrales Leguminosas Ajonjolí Semillas de Ahuyama Levadura de Cerveza
FIBRAS DIETÉTICAS Celulosa Pectina, Goma Mucilago. Polisacáridos de algas marinas	TRANSITO INTESTINAL	<ul style="list-style-type: none"> - Acortan el tiempo de tránsito intestinal de alimentos y sustancias proinflamatorias consumidas. - Protege la mucosa intestinal contra la inflamación. - Evita la formación de Nitrosaminas - Atrapa y disminuyen la magnitud de las citotóxicas a nivel del tránsito intestinal 	<ul style="list-style-type: none"> Frutas Frescas Vegetales Hortalizas Cereales integrales Frutas Secas Oleaginosas Linaza

Figura 2. Acción de los mecanismos de defensa antioxidantes en la modulación del mecanismo patogénico por estrés oxidativo y carcinogénesis



Los radicales libres se producen de manera fisiológica en a cadena respiratoria, en la fagocitosis, en los mecanismos de desintoxicación, en la inflamación y en la respuesta inmunitari

máticamente en la Figura 2, donde se aprecia que si disminuimos o evitamos la exposición o consumo de factores externos cancerígenos y/o generadores de radicales libres y a la vez incrementamos la exposición o consumo de factores externos de defensa antioxidante (con la modificación positiva del estilo de vida), se mejora el balance antiestrés oxidativo con lo que se incrementa los mecanismos inmunológicos de defensa celular y humoral, se contribuye al adecuado funcionamiento de las células y tejidos del organismo.

También se logra una modulación adecuada de la reacción inflamatoria y la muerte celular fisiológica conocida como apoptosis celular.

Para que se cumplan las funciones teleológicas de la respuesta inmunológica, la reacción inflamatoria, la apoptosis celular de limitar y reparar el daño, el fomento de un adecuado crecimiento y desarrollo del ser vivo y el mantenimiento de la homeostasis, es necesario mantener un equilibrio dinámico de los radicales libres, lo que se reflejaría en el mantenimiento y

fomento de la salud Holística.

Entendiéndose ésta como "un estado armónico del equilibrio dinámico de los componentes espiritual, energético, psíquico, orgánico y social del ser, en su contexto histórico y no solo la ausencia de afecciones o de enfermedad".

Los mecanismos de acción cancerígenos y anticancerígeno, al igual que los antipatogénicos al nivel molecular y bioquímicos, son estudiados por la nueva ciencia integra-

dora de la prevención y terapéutica médica llamada psiconeuroinmunología, que es la ciencia que se dedica al estudio de la autorregulación psicofisiológica del organismo, es decir, la comunicación e interrelación que existe entre la mente con el sistema nervioso, el inmunológico y el endocrino en el mantenimiento de la homeostasis del ser humano.

Se puede concluir, que para evitar padecer cáncer y consolidar una vida útil saludable y feliz, es una prioridad fundamental transitar por el camino de vida que promueve el naturismo (Figura2). El cual es un camino de vida, donde el ser humano vive en paz y armonía consigo mismo, con sus semejantes y con la naturaleza, evitando conductas autodestructivas o dañinas, viviendo

conforme a las leyes de la naturaleza y con el espíritu guiado por el Creador, para fomentar y consolidar el máximo potencial de su bienestar humano.

Sus principios son^{5,6}:

1. Evitar la exposición o consumo de cualquier factor que pueda ser nocivo para la salud o la naturaleza (Tabla1).
2. Preparar el alimento, lo menos procesado posible, prefiriendo en orden de importancia el estofado, al vapor, en sopas y guisos sin adicionarle aceite.
3. Comer abundante frutas frescas, vegetales crudos y cereales integrales que aportan nutrientes antioxidantes (Tabla2).

4. Manejo adecuado del estrés y la ansiedad, prestando atención a pensamientos y acciones creadoras y constructivas.
5. Realización regular de ejercicios psicofísicos aeróbicos (Figura2).

Bibliografía

1. DeVita VT, Hellman, SA. Rosenberg SA. Cáncer: Principle and practice of oncology, Lippincott-Raven Publishers. Philadelphia. 1997.
2. Cummings MR. Herencia Humana: principios y conceptos. Capítulo 12. Interamericana. McGraw-Hill. 1995, pp: 341 - 372 ; 376 - 405.
3. Granner DK. Organización y Replicación del DNA. Capítulo

38. En, Murray RK, Granner DK, Mayer PA. Rodwlf VW. Bioquímica de Harper. Manual Moderno, 1995, pp: 370 - 386.

4. Suzuki DT. Griffiths AJ. Miller JF. Lewontin RC. Introducción al Análisis Genético. Capítulo 17. Cuarta edición. Interamericana. McGraw-Hill. 1992, pp: 494 -516.

5. Barrios-Cisnero H. Estilo de Vida, Salud y Enfermedad. Bases científicas para la medicina del futuro. Consejo de Publicaciones - ULA. 1995.

6. Barrios-Cisnero H. Salud Holística. INSALUT 1998. En prensa.

7. Cotran RS. Kumar V. Robbins SL. Patología Estructural y Funcional de Robbins. 5ta edición 1995. Mc Graw-Hill - Interamericana.