

# CONSUMO DE ALCOHOL Y SU RELACIÓN CON LOS CÁNCERES DE MAMA Y PRÓSTATA. UN ASPECTO MENOS CONOCIDO DE LA TOXICIDAD DEL ETANOL

Palabras clave: alcohol, cáncer, próstata, mama, acetaldehído.  
Key words: alcohol, cancer, prostate, mammary tissue, breast, acetaldehyde.

Además del hábito de fumar y de la alimentación, el consumo de alcohol es uno de los factores de riesgo más importantes para los cánceres humanos. Las localizaciones del organismo asociadas con este riesgo incluyen el tracto aerodigestivo superior, hígado, mama, colon, recto y con distinto grado de incertidumbre, estómago, próstata y pulmón. Se analiza aquí el mecanismo por el cual el consumo de alcohol promueve la inducción de cáncer en las etapas del proceso de iniciación y promoción. Se hace énfasis en la necesidad de una biotransformación del etanol al mutágeno y carcinógeno acetaldehído y de la estimulación de un proceso de generación de radicales libres del propio alcohol y de especies reactivas de oxígeno. Estudios recientes de nuestro laboratorio han encontrado nuevas vías metabólicas para la generación in situ de metabolitos reactivos del etanol, en mama y próstata de rata y la ocurrencia de un daño celular asociado. Además de su acción directa, el efecto del consumo de alcohol se extiende sobre la activación de otros carcinógenos ambientales, su capacidad para inhibir procesos de reparación de daños en el ADN, sobre el sistema inmune y en la progresión del proceso carcinogénico. Se plantean estrategias preventivas, más allá de evitar el consumo de bebidas alcohólicas, que involucran sustancias protectoras presentes en la dieta.

In addition to smoking and diet, alcohol drinking is one of the relevant risk factors influencing human cancers. Target organs related to cancer risk by alcohol include the upper aerodigestive tract, liver, breast, colon, rectum and with a minor grade of evidence, stomach, prostate and lung. In this work we analyze the mechanisms involved in alcohol-promoted carcinogenesis both at the initiation and promotion steps. Emphasis is made about the need of activation pathways of ethanol leading to acetaldehyde, that is a mutagenic and carcinogenic compound, and to the stimulation of an oxidative stress process mediated by free radicals derived from alcohol itself and oxygen reactive species. Recent studies from our laboratory have shown the participation of relevant metabolic pathways for the in situ generation of ethanol reactive metabolites in rat mammary and prostate tissues as well as the occurrence of a cell injury process as a consequence. In addition, it is also important to consider that alcohol drinking has a stimulating effect on the activation process of other environmental carcinogens, the ability of acetaldehyde to inhibit DNA repair, that abusive alcohol drinking diminishes significantly the immune response stimulating the promotion and the progression to malignancy. Finally, a mention is made about potential preventive strategies other than alcohol abstinence, involving the action of natural components from diet.

## ■ CARCINOGENESIS POR ALCOHOL

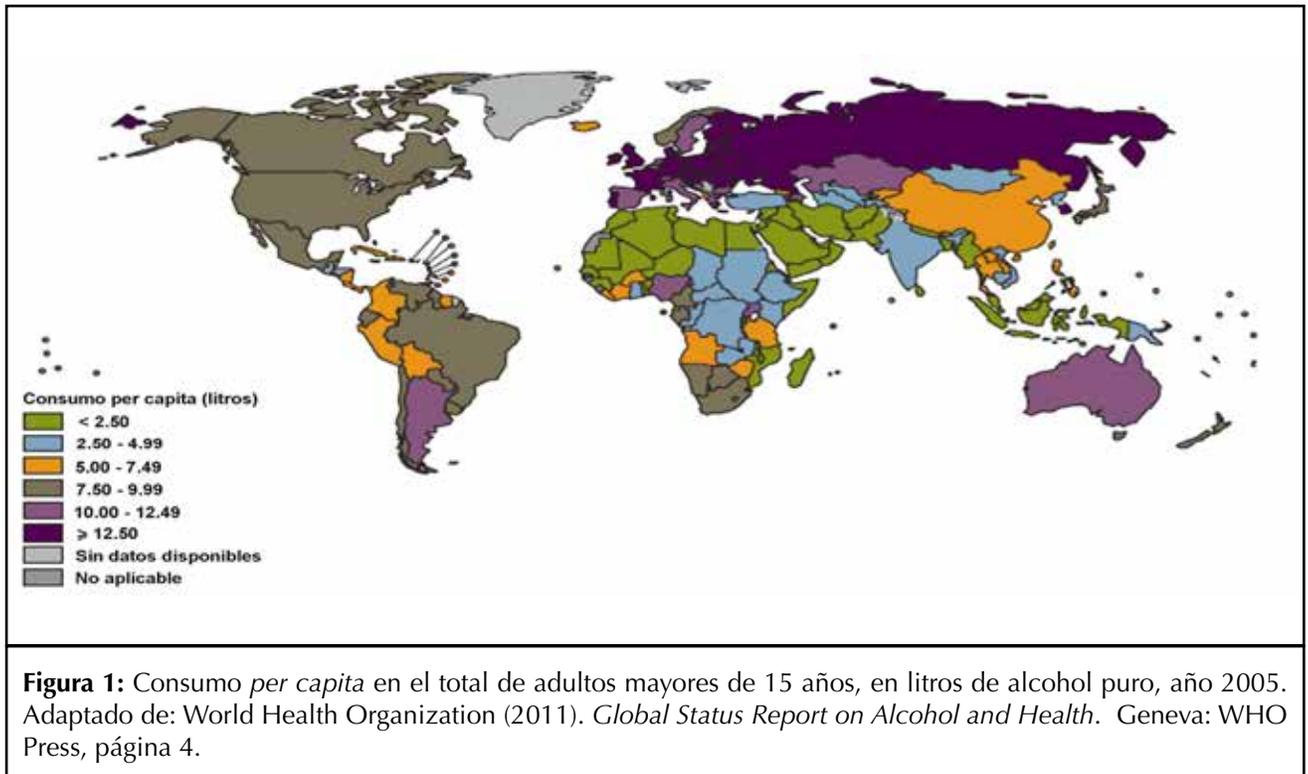
El cáncer es la segunda causa de muerte en nuestro país y en gran

parte del mundo. Entre un 80 y un 90% de los cánceres humanos tienen su origen en factores ambientales, entendiendo por medio ambiente humano todo aquello que hace y

constituye el ámbito en el cual el hombre desarrolla su actividad. Los hábitos son a su vez el factor más importante del medio ambiente humano que incide en la generación

## ■ María Eugenia Maciel Gerardo Daniel Castro

Centro de Investigaciones Toxicológicas (CEITOX-UNIDEF, MINDEF-CONICET).  
CITEDEF. Juan B. de La Salle 4397, B1603ALO  
Villa Martelli, Argentina  
Instituto de Investigación e Ingeniería Ambiental,  
Universidad Nacional de General San Martín.  
25 de Mayo y Francia, B1650HMP San Martín,  
Argentina  
E-mail: gcastro@unsam.edu.ar



de cáncer (la dieta, los hábitos de fumar y de consumir bebidas alcohólicas y, lo más importante, las interacciones sinérgicas entre estos factores).

El consumo de bebidas alcohólicas ha sido parte de la cultura humana por siglos. Además del etanol y el agua, las bebidas alcohólicas pueden también contener una variedad de otros compuestos derivados de la fermentación, la contaminación y del uso de aditivos o sabores. Los productos laterales normales de la fermentación, al contrario que el etanol, son considerados seguros en términos generales pero las bebidas alcohólicas pueden contener contaminantes que han sido evaluados como carcinogénicos por la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC), por ejemplo, N-nitrosaminas y aflatoxinas. Sin embargo, los contaminantes usualmente están en bajas concentraciones y, a través de las últimas décadas, han sido reducidos aún más, por lo menos en los países desarrollados

(World Health Organization, 2011). El efecto de las bebidas alcohólicas sobre el riesgo humano de cáncer fue revisado por primera vez en las series de Monografías de IARC, en 1988 (Internacional Agency for Research on Cancer, 1988). En ese momento, se concluyó que había evidencia suficiente de carcinogenicidad para los cánceres de cavidad oral, faringe, laringe, esófago e hígado. Posteriormente, una gran cantidad de estudios epidemiológicos exploraron la relación entre el consumo de bebidas alcohólicas y el riesgo de cáncer en distintas localizaciones. La evidencia publicada para 27 sitios de cáncer fue revisada por un grupo de trabajo reunido en 2007 y esta revisión ha dado origen a un nuevo documento en el cual se incorporó a la glándula mamaria como un sitio blanco de la acción carcinogénica (Internacional Agency for Research on Cancer, 2010).

El etanol es el ingrediente principal de las bebidas alcohólicas y el responsable de los efectos neuro-

farmacológicos por los cuales éstas son consumidas. Los estudios realizados en animales de experimentación no dan una evidencia clara que indique que el etanol por sí mismo pueda inducir cánceres (Mufti y cols., 1989; Mufti, 1991), aunque en la mayoría de los estudios el etanol fue administrado por el lapso de la vida del animal. Podría decirse que el etanol es débil como carcinógeno y esta carcinogenicidad no se expresaría claramente en el corto período de vida del animal.

El acetaldehído, el primer metabolito del etanol producido por el metabolismo oxidativo, es un potente mutágeno y carcinógeno (Obe y Ristow, 1979; Woritersen y cols., 1984, 1985; Dellarco, 1988) pero generalmente se asume que en la célula este metabolito reactivo no puede alcanzar niveles suficientemente altos que pudieran plantear una amenaza carcinogénica. Como el etanol por sí no es considerado un carcinógeno, la relación del alcohol con los cánceres se ha estudiado

principalmente por determinados efectos del etanol en la carcinogénesis inducida por otros compuestos, carcinógenos conocidos (Mufti, 1992).

#### ■ ALCOHOL Y CÁNCER DEL TRACTO AERODIGESTIVO

La investigación experimental indica que el etanol no es cancerí-

geno. Los experimentos con animales sugieren, sin embargo, que administrado por vía oral puede actuar como co-carcinógeno en la promoción del cáncer de esófago y posiblemente también en el del estómago (parte anterior no glandular en la rata). No tendría efecto alguno sobre el cáncer de estómago glandular o el de páncreas. Las evidencias que relacionan al alcohol con el cáncer

colorrectal son conflictivas y no llevan a ninguna conclusión (Doll y cols., 1999).

Las pruebas epidemiológicas demuestran que el consumo de alcohol aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de cavidad oral (excepto en las glándulas salivales), de faringe (excepto en la región nasofaríngea) y de laringe. Los riesgos se deben

**Tabla I**  
Cáncer y bebidas alcohólicas: La evidencia disponible.

	Disminuye el riesgo		Aumenta el riesgo	
	Exposición	Localización	Exposición	Localización
<b>Convincente</b>			Bebidas alcohólicas	Boca, faringe y laringe Esófago Colorrectal (hombre) <sup>1</sup> Mama (pre- y postmenopáusico)
<b>Probable</b>			Bebidas alcohólicas	Hígado <sup>2</sup> Colorrectal (mujer) <sup>1</sup>
<b>Limitada - sugestiva</b>				
<b>Improbable efecto sustancial sobre el riesgo</b>	Bebidas alcohólicas (efecto adverso): riñón <sup>3</sup>			

1. Los juicios para hombres y mujeres son diferentes debido a que existen pocos datos para las mujeres. El riesgo incrementado sólo es aparente sobre un umbral de 30 g/día de etanol para ambos sexos.

2. La cirrosis es un precursor esencial del cáncer hepático causado por el alcohol. La Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC) ha clasificado al alcohol como un carcinógeno clase I para cáncer hepático. El alcohol *per se* sólo causa cirrosis en presencia de otros factores.

3. La evidencia ha resultado suficiente para juzgar que es improbable que las bebidas alcohólicas tengan un efecto sobre el riesgo de cáncer de riñón e inadecuada para concluir un efecto protector.

Referencia: Boyle y Levin, 2008.

sobre todo a la presencia de etanol y aumentan con el volumen ingerido, incrementan con el hábito de fumar y cada factor multiplica prácticamente el efecto del otro. Cuando no se fuma, los riesgos (en los países desarrollados) son mucho menores a menos que se trate de consumos excepcionalmente grandes. Los riesgos pueden disminuir con una dieta rica en frutas y hortalizas frescas aunque las pruebas al respecto no son concluyentes. No se sabe con certeza si los efectos co-carcinogénicos de las diferentes bebidas alcohólicas dependen únicamente de la presencia de etanol y si no dependen también de su concentración o de la presencia de otras sustancias constituyentes de cada bebida (Doll y cols., 1999; WCRF-AICR, 2007).

La epidemiología señala también que puede haber alguna relación directa entre el consumo de alcohol y el cáncer colorrectal. La relación aparente es moderada en términos cuantitativos pues incluso con un consumo elevado no se llega a duplicar el riesgo relativo. No habría diferencias aparentes entre la susceptibilidad del hombre y de la mujer o entre la localización (colon y recto) o entre los efectos de los distintos tipos de bebidas alcohólicas. La naturaleza de las relaciones observadas sigue siendo dudosa porque puede ser causal pero también debe considerarse algún elemento de confusión debido a la dieta que también aumenta el riesgo de generar la enfermedad.

Se necesita investigación que enfoque su esfuerzo en estudiar si esta relación puede explicarse por la confusión con otros hábitos alimentarios o si hay cooperación entre ambos (Doll y cols., 1999; WCRF-AICR, 2007).

El resultado de las pruebas indica que las bebidas alcohólicas

no provocan cáncer de estómago o de páncreas, aunque no se descarta totalmente esa posibilidad. El alcohol podría incidir en el cáncer de los cardias gástricos y de manera indirecta, al producir pancreatitis crónica (proceso de calcificación) en el cáncer de páncreas. Se carece de pruebas suficientes para llegar a cualquier conclusión (Doll y cols., 1999).

### ■ EFECTOS DEL ETANOL EN LA INICIACIÓN Y LA PROMOCIÓN DE LA CARCINOGENESIS

Se sabe que el etanol afecta la composición y el funcionamiento de la membrana celular. Se ha discutido si el etanol tiene efecto sobre la iniciación de la carcinogénesis, ya sea por hacer a los tejidos más sensibles a la acción de un carcinógeno al incrementar la permeabilidad de la membrana celular (Smith y cols., 1971) o por aumentar la concentración intracelular efectiva de los carcinógenos (Arimoto, 1982).

Entre otros mecanismos que podrían influir sobre la iniciación de la carcinogénesis está el efecto del etanol sobre el metabolismo de los carcinógenos. El etanol es un inductor efectivo de las enzimas del citocromo P450 que están involucradas en la activación de una amplia variedad de carcinógenos (Lieber, 2005). El pretratamiento con etanol aumenta el metabolismo de un gran número de fármacos y también de carcinógenos.

En estudios realizados por nuestro laboratorio se reportó la presencia de un sistema metabolizante del etanol en núcleos hepáticos altamente purificados, libres de contaminación con otras organelas (NEMS). Dicho sistema es capaz de metabolizar el etanol a acetaldehído y radicales libres 1-hidroxietilo (1HEt) (Castro y cols., 1998) y en

tales condiciones se verificó la alteración de componentes celulares de la fracción nuclear (Díaz Gómez y cols., 1999). En ratas, este sistema es inducible por la administración crónica de alcohol, incrementándose la capacidad de activar otros xenobióticos como la N-nitrosodimetilamina una (N-nitrosamina), a formaldehído y a metabolitos reactivos que se unen covalentemente a proteínas. La bioactivación de estos xenobióticos a metabolitos reactivos en la cercanía de proteínas nucleares y de ADN puede tener importantes implicancias toxicológicas (Díaz Gómez y cols., 2002).

Por lo tanto, las diferencias en los efectos del etanol sobre la inducción de la carcinogénesis pueden explicarse en términos de su presencia durante o antes de la iniciación de la carcinogénesis. Dado que la probabilidad de exposición simultánea del carcinógeno y el etanol es mucho menor comparada con las exposiciones discontinuas, la probabilidad de aumentar la carcinogenicidad por el consumo de etanol es mucho mayor que la posibilidad de alguno de sus efectos inhibitorios.

Un gran número de observaciones provenientes de la carcinogénesis experimental y de estudios clínicos indican que el alcohol actúa como un promotor de tumores. Varios estudios muestran que el etanol cumple el criterio de algunos promotores de tumores, ya que no puede iniciar la carcinogénesis por sí mismo (Weinstein y cols., 1979), requiere continuas o múltiples exposiciones y parece actuar por encima de una dosis umbral. Entre otros eventos que son críticos para la promoción están los procesos tales como la muerte celular en conjunto con o seguido de estímulos iniciadores y proliferación celular. Varios promotores de tumores actúan asociados con una respuesta de proli-

feración de tejido y la respuesta es la expansión clonal de la población de células iniciadas. El etanol es citotóxico y se sugiere que el daño citotóxico inducido por él puede causar atrofia y/o muerte celular seguida por proliferación celular. Estos eventos facilitan condiciones para inducir a precursores de lesiones asociados con fibrosis hepática, hepatitis y cirrosis (Lieber, 2005). La cirrosis inducida por ciertos agentes parece favorecer el desarrollo de cáncer hepático primario.

Por lo tanto, la exposición continua a etanol puede conducir a la expansión clonal de células ya iniciadas y a la inducción de lesiones pre-cancerosas asociadas con cánceres relacionados con el alcohol.

*Toda esta evidencia sugiere que el consumo de alcohol a largo plazo*

*favorece el desarrollo de malignidad en lesiones inducidas químicamente. De manera que el alcohol encuadra con un rol en donde lesiones iniciadas por un estímulo carcinogénico son estimuladas luego por una respuesta proliferativa displásica y un posible aumento en la malignidad.*

#### ■ HIPÓTESIS SOBRE LOS MECANISMOS INVOLUCRADOS EN LA CARCINOGENESIS POR ALCOHOL

Un mecanismo particularmente atractivo que puede usarse para explicar la acción promotora de tumores por el etanol es mediante la generación de radicales libres. De hecho, existe una amplia evidencia experimental que muestra que una gran variedad de promotores de tumores generan radicales libres. El metabolismo del etanol requiere un

suministro importante de oxígeno, un requerimiento que se encontró por la proliferación del retículo endoplasmático y la inducción del MEOS [(Oxidación Microsomal del Etanol) del inglés: Microsomal Ethanol Oxidation System] (Lieber, 2005). La actividad del MEOS favorece la utilización de nucleótidos reducidos. Un exceso de equivalentes de reducción resulta en la generación de especies reactivas del oxígeno. Las especies reactivas del oxígeno reaccionan con lípidos del retículo endoplasmático generando productos de peroxidación de lípidos.

*Estas observaciones respaldan el argumento de que el consumo de etanol conduce a la peroxidación de lípidos y la generación de radicales libres. Por lo tanto, sobre estas observaciones, se llega a la hipótesis*

**Tabla II**  
**Mecanismos posibles para la carcinogenicidad de las bebidas alcohólicas.**

<b>Mecanismo</b>	<b>Sitios blanco potenciales</b>
<p><b><i>Evidencia consistente</i></b> Daño en el ADN por el acetaldehído Niveles de estrógeno incrementados</p>	<p>Cabeza y cuello, esófago, hígado Mama</p>
<p><b><i>Evidencia moderada</i></b> Solvente para otros carcinógenos Producción de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno Alteración del metabolismo del folato</p>	<p>Cabeza y cuello, esófago Hígado, ¿otros? Colon y recto, mama, ¿otros?</p>
<p><b><i>Evidencia débil</i></b> Daño en el ADN por el etanol Deficiencias nutricionales (ej. vitamina A) Vigilancia inmunológica deprimida Carcinogenicidad de otras sustancias</p>	<p>Cabeza y cuello, esófago, hígado Cabeza y cuello, ¿otros? Hígado, ¿otros? Cabeza y cuello, esófago, hígado, ¿otros?</p>

Tabla construida sobre una evaluación subjetiva de la consistencia de la evidencia. Adaptado de Boyle y Levin (2008).

*de que la capacidad de promoción de los tumores por el etanol en estos casos estaría relacionada con su capacidad para generar radicales libres.*

Mientras que la iniciación es un proceso carcinogénico bien definido, que involucra daño mutacional en el material genético, el proceso de promoción no es tan claro. Sin embargo se sabe que la promoción de tumores puede involucrar eventos mutagénicos secundarios.

*El etanol podría actuar como un promotor de tumores por causa de una disminución de las enzimas que reparan el ADN y otorgar condiciones favorables para que ocurran eventos mutagénicos secundarios.*

La vigilancia inmunológica da al cuerpo herramientas de defensa contra el desarrollo de cáncer. Si una célula transformada escapa a esta vigilancia, aumenta la posibilidad de que se desarrolle un proceso carcinogénico. Por ejemplo, la incidencia de cáncer aumenta cien veces en pacientes con inmunodeficiencia primaria comparado con la población general. Del mismo modo, se conoce desde hace tiempo que los pacientes que están inmunosuprimidos terapéuticamente, por ejemplo, para inhibir el rechazo de injerto en trasplantes, tienen un notable aumento de riesgo para desarrollar malignidad (Penn y Starzl, 1972).

La hipótesis de relacionar al alcohol con la supresión del sistema inmune ha sido estudiada por un gran número de investigadores. Tales efectos podrían explicarse en términos del alcohol o de sus metabolitos, directamente por sus efectos citotóxicos sobre las células inmunes o indirectamente a través de disturbios de la función endocrina o a través de cambios inducidos fisio-

lógicamente. También es posible un efecto indirecto debido a la pobre resistencia a infecciones que resulta en el desarrollo neoplásico. Pacientes con enfermedades hepáticas alcohólicas presentan reactividad reducida de la piel a los antígenos comunes (Berenyi y cols., 1974; Snyder y cols., 1978).

El etanol influye en los mecanismos mediados por anticuerpos relacionados con la cirrosis hepática y puede jugar un rol en la tumorigénesis hepática. Se ha asociado el uso de alcohol con la estimulación de anticuerpos de nueva especificidad pero su importancia en patogénesis de enfermedades alcohólicas no es clara (Albano y Vidali, 2009).

Los efectos del alcohol se han estudiado, en su mayoría, por la relación con las enfermedades hepáticas. Cerca del 20% de los alcohólicos crónicos desarrollan hepatitis alcohólica que se caracteriza por necrosis hepatocelular, infiltración de leucocitos polimorfonucleares y hialina alcohólica (cuerpos de Mallory). En el 50 al 67% de los casos, la hepatitis alcohólica progresa a cirrosis. Muchos de los pacientes con cirrosis desarrollan cáncer hepático. No obstante, el cáncer de hígado puede desarrollarse también por el consumo de alcohol independientemente de la cirrosis (Lieber y cols., 1979).

Teniendo en cuenta las observaciones que indican que el etanol actuaría como promotor podemos resumir las siguientes hipótesis de sus efectos sobre la promoción de tumores en:

I. Durante el metabolismo del etanol se generan productos de peroxidación de lípidos y los efectos promotores de tumores del etanol podrían estar relacionados con su habilidad para generar productos de

peroxidación de lípidos.

II. El acetaldehído, por disminuir los niveles de enzimas que reparan el ADN, crea condiciones que son favorables para la ocurrencia de eventos mutagénicos secundarios que son importantes para la promoción de tumores.

III. Otras características del etanol, por ejemplo, sus efectos citotóxicos sobre las células seguido de proliferación celular reparadora provee condiciones críticas para la expansión clonal de células ya iniciadas.

IV. Por causar supresión inmunológica y disfunción de la respuesta inmune, el etanol facilita las condiciones en el medio celular general del organismo, donde la vigilancia inmune esta disminuida y acentúa el proceso de carcinogénesis (Mufti, 1992).

## ■ CÁNCERES DE MAMA Y DE PRÓSTATA

Los dos tejidos blanco que son más proclives a los tumores malignos, la mama y la próstata, son glándulas exocrinas. Estas consisten en conductos cubiertos por células epiteliales luminales que secretan sustancias dentro de la luz de la glándula para ser dispersadas fuera del cuerpo; componentes del fluido seminal en el caso de la próstata, leche en el caso de la mama. La capa luminal celular está rodeada por una segunda capa de células epiteliales conocidas como células mioepiteliales o del epitelio basal que están en contacto con la membrana basal. Los conductos están entonces rodeados por una mezcla de células de estroma (principalmente células de músculo liso en la próstata), vasos sanguíneos, células neuroendocrinas y, en la mama, tejido adiposo. La glándula – próstata

tica o mamaria – consiste en tales conductos que forman una red de ramificaciones que finalmente se unen para abandonar el cuerpo a través de la uretra o del pezón respectivamente. Casi el 90% de los cánceres de mama y de próstata son adenocarcinomas que surgen en las células epiteliales luminales y el examen histológico revela que la capa basal de células epiteliales se encuentra ausente en la mayoría de los tumores (Bevan, 2005).

Las glándulas mamaria y prostática rudimentarias se forman en respuesta a hormonas durante el desarrollo fetal y permanecen sin cambios hasta el estímulo hormonal de la pubertad, cuando experimentan nuevamente división celular y crecen hasta su tamaño maduro. En el caso de la próstata, aunque se mantengan los altos niveles de testosterona, la próstata deja de crecer y en vez de eso requiere andrógenos para diferenciarse y comenzar su función secretoria. La mama, sin embargo, experimenta crecimiento e involución subsiguiente en cada ciclo menstrual, en respuesta a los niveles fluctuantes de E2 y progesterona. Son las células epiteliales luminales las que se dividen en respuesta a las hormonas esteroides pero este crecimiento no es probablemente una respuesta directa. Durante el crecimiento de la próstata, las células epiteliales no expresan la proteína AR. Lo hacen las células del estroma, y es probable que respondan a la indicación del andrógeno de secretar factores paracrinos causando proliferación de las células epiteliales (Thompson, 2001). En la próstata madura, las células epiteliales por sí mismas expresan el AR, el cual se cree que media la respuesta secretoria. En la mama, sólo el 15-25% de las células epiteliales expresan el ER pero esta fracción en gran parte no se divide y son las células ER negativas circundantes las que se

dividen en respuesta a los estrógenos. De nuevo, se cree que esto es debido a factores paracrinos secretados por las células ER positivas. Los candidatos a ser responsables de los factores paracrinos incluyen miembros de la familia de factores de crecimiento de los fibroblastos. Sin embargo, tanto en mama como en próstata, cuando ocurre un crecimiento maligno en células epiteliales receptor-positivas, esto parece estar regulado directamente por la hormona esteroide y así los patrones de crecimiento receptivo a las hormonas son diferentes de aquellos vistos en el tejido normal.

En las mujeres, hay más evidencia en cuanto al papel que juegan los estrógenos como carcinógenos, no sólo porque las mujeres experimentan variaciones naturales en los niveles hormonales durante la menstruación sino porque es más probable que reciban hormonas exógenas. Los factores de riesgo más conocidos para el cáncer de mama, aparte de los factores genéticos, incluyen la menarca a edad temprana, la menopausia tardía y un primer embarazo tardío. Todos estos poseen el efecto de exponer el cuerpo a ciclos menstruales más ininterrumpidos y así a la influencia de los estrógenos. El embarazo, durante el cual los niveles de progesterona aumentan, es protector frente al cáncer de mama en humanos. Se ha demostrado que el uso de anticonceptivos orales que contienen altas dosis de estrógenos aumenta ligeramente el riesgo de cáncer de mama y de útero mientras que aquellos que contienen progesterona sola o muy bajas dosis de estrógenos no tienen ese efecto (e incluso pueden disminuir el riesgo de cáncer de mama, ovario y útero). En estas preparaciones, se cree que la progesterona es “anti-estrogénica” y protectora contra el cáncer de mama y de útero. Por esta razón, las

progestinas están ahora incluidas en los tratamientos de terapia hormonal de reemplazo para mujeres post-menopáusicas (Bevan, 2005).

Los factores dietarios también son una cuestión cuando se está estudiando la epidemiología de los cánceres hormono-dependientes. Tanto el cáncer de mama como el de próstata presentan su incidencia más alta en Occidente y son menos comunes en los países asiáticos como China y Japón. Sin embargo, cuando su incidencia se mide en inmigrantes de países de Oriente a, por ejemplo, Estados Unidos se la encuentra más cercana a los niveles de incidencia occidentales. Se cree que esto se debe por lo menos en parte a la adopción de una dieta más occidental, más alta en grasas insaturadas (carne y productos lácteos) (Boyle y Levin, 2008). Ya que las hormonas esteroides son derivadas del colesterol y que los estrógenos se sintetizan en las células grasas, esto podría alterar el entorno hormonal y promover el cáncer. Un nexo más directo puede ser la reducción relativa en la dieta de sustancias derivadas de la soja que es un componente principal en la dieta oriental. Los fitoestrógenos derivados de la soja pueden ser protectores contra el cáncer de mama y de próstata.

Los efectos carcinogénicos de los estrógenos pueden transcurrir por mecanismos no mediados por receptores. Tanto los estrógenos esteroides como los estrógenos farmacológicos no esteroides tales como el dietilestilbestrol pueden ser convertidos en catecol-estrógenos, sustancias potencialmente mutagénicas debido a su capacidad para promover la formación de aductos de ADN desde sus metabolitos del tipo quinona y también la generación de radicales libres durante su biotransformación (Liehr, 2000). Di-

chos efectos globales pueden causar potencialmente tumores en cualquier tejido, pero los niveles más altos de enzimas metabolizadoras de estrógenos en mama y útero deberían explicar las tasas de malignidad más altas en estos tejidos.

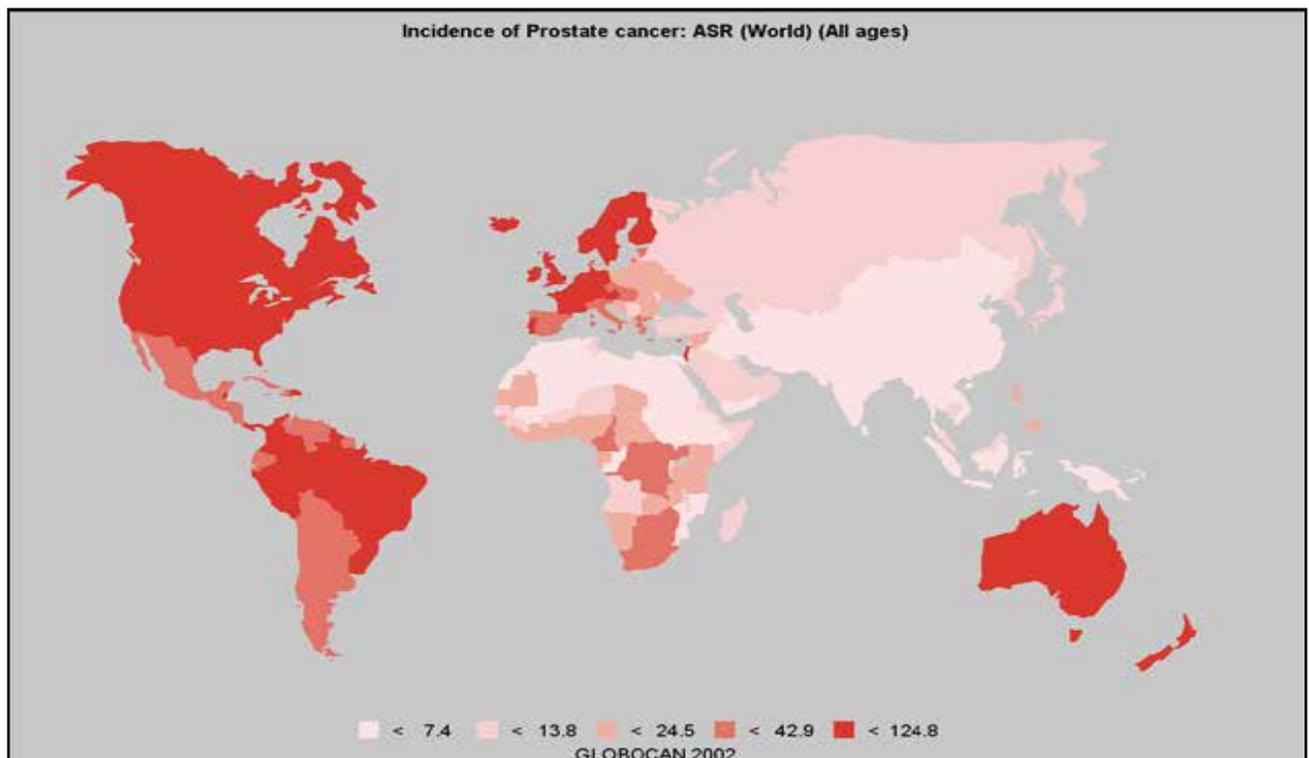
### ■ CONSUMO DE ALCOHOL, DIETA Y CÁNCER DE PRÓSTATA

El cáncer de próstata es el noveno en importancia en el mundo y el primero en incidencia entre los varones en muchos países de Occidente (WCRF-AICR, 2007) (Figura 2). Los factores de riesgo analizados evidenciaron la posible correlación con la dieta. Los estudios epidemiológicos

que intentaron relacionar este cáncer con el consumo alto de bebidas alcohólicas han provisto resultados positivos o conflictivos (Tonnesen y cols., 1994; De Stefani y cols., 1995; Breslow y Weed, 1998; Putnam y cols., 1998; Schuurman y cols., 1999; Dennis y Hayes, 2001; Gong y cols., 2009). Además, algunos estudios epidemiológicos sugieren que el alcoholismo severo podría incrementar significativamente la incidencia de cáncer de próstata (Dennis y Hayes, 2001).

Recientemente, la evidencia epidemiológica sobre alguna correlación entre el hábito de beber y un riesgo mayor para este tipo de

cáncer ha ido aumentando. Se identificaron varios factores de riesgo potenciales pero aun así su etiología permanece desconocida en gran medida (Klein y cols., 2006). Una evidencia considerable sugiere que tanto factores ambientales como genéticos juegan un papel relevante en el origen y evolución del cáncer de próstata. En tal sentido varios autores señalan la importancia de la convergencia entre susceptibilidad genética, predisposición a las infecciones y mecanismos de defensa celular deficientes contra el estrés oxidativo (Albertsen y Grønbaek, 2005; Klein y cols., 2006; Khandrika y cols., 2009; Minelli y cols., 2009).



**Figura 2:** Incidencia de cáncer de próstata (tasa específica por edad) (mundial, todas las edades). Una tasa estandarizada por edad (ASR) es una medida resumen de la tasa que la población tendría si tuviera una estructura de edad estándar. La normalización es necesaria cuando se comparan varias poblaciones que difieren con respecto a la edad, porque la edad tiene una gran influencia en el riesgo de cáncer. El ASR es una media ponderada de las tasas específicas por edad, y los pesos se toman de la distribución de la población en la población estándar. La población estándar más utilizada es la población mundial estándar. La incidencia calculada o tasa de mortalidad luego se llama tasa de incidencia o la mortalidad estandarizada por edad (mundial). También se las expresa por cada 100.000. La población mundial estándar utilizada en este mapa es la propuesta por Segi y modificada por la Doll y colaboradores. La tasa estandarizada por edad se calcula con 10 grupos etarios. El resultado puede diferir ligeramente del calculado utilizando los mismos datos pero categorizados utilizando las franjas de edad de 5 años tradicionales. Referencia: Boyle y Levin, 2008. <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/>

El consumo excesivo de alcohol tiene efectos severos sobre la función reproductiva masculina. Existe una importante cantidad de estudios epidemiológicos que evidencian que ese consumo está asociado con una producción significativamente disminuida de testosterona y atrofia testicular (Adler, 1992; Emanuele y Emanuele, 1998). Resultados equivalentes se han obtenido en animales de laboratorio y en ellos pudo verificarse que una parte importante de esos efectos deriva de acciones directas del etanol sobre los testículos que conducen a reducir la producción de la hormona (Quintans y cols., 2005; 2013). Otro efecto importante del consumo excesivo de alcohol sobre la función reproductiva masculina concierne al daño que produce sobre la función de la próstata. En este caso es muy poco lo que se conoce sobre el mecanismo por el cual el alcohol produce los efectos dañinos sobre las células epiteliales de la próstata humana y de animales de laboratorio (Castro y Castro, 2005). Esos efectos se han vinculado de algún modo con la incidencia de la hiperplasia prostática benigna (HPB) y su tratamiento y también con la promoción del cáncer de próstata, en el caso de los alcohólicos severos (Castro y Castro, 2005). En efecto, varias revisiones sobre el tema de la HPB muestran que el consumo de alcohol se relacionaba de manera inversa con la incidencia total de HPB (Platz y cols., 1999; Gass, 2002). En el caso de la HPB el alcohol actuaría produciendo muerte celular en las células epiteliales de la próstata y esto explicaría el efecto terapéutico que se logra cuando se lo administra por vía transuretral a pacientes que padecen la HPB (Plante, 2004). La relación potencial entre el consumo de alcohol y la promoción del cáncer de próstata es mucho más compleja y dependiente fundamentalmente de la cantidad de etanol que

se ingiere. Esto ha llevado a conflictos de opinión que varían entre que el consumo de alcohol no conduce a cáncer y otros que sí encuentran una correlación positiva en los alcohólicos severos o en determinadas poblaciones (Castro y Castro, 2005; Gong y cols., 2009). Es importante tener en cuenta en este contexto que la factibilidad para una relación causal en la carcinogénesis química depende habitualmente tanto de factores genéticos como de otros ambientales de exposición al carcinógeno. La probabilidad depende de que exista una razón mecanística plausible que la avale (Breslow y Weed, 1998). En el caso del alcohol considerado como un carcinógeno esa posibilidad proviene de verificar si en la próstata ocurren interacciones entre el etanol y componentes celulares críticos del tejido prostático, de una manera equivalente a lo que se considera involucrado en la génesis de los cánceres que el alcohol promueve en otros órganos. Los procesos involucrados incluyen la metabolización a acetaldehído y a radicales libres, la promoción de estrés oxidativo, las interacciones con componentes celulares relevantes como proteínas, ADN, lípidos y otros (Castro y Castro, 2005; Lieber, 2005; Klein y cols., 2006; Khandrika y cols., 2009; Minelli y cols., 2009).

Estos criterios probaron ser acertados para la comprensión de los mecanismos de la acción carcinogénica del alcohol en el hígado (Garro y Lieber, 1990; Nagy, 2004; Lieber, 2005), el tracto aerodigestivo superior (WCRF-AICR, 2007) y la mama (Castro y cols., 2006). En estos casos fue crítico conocer la capacidad *in situ* para generar metabolitos como el acetaldehído, un mutágeno considerado responsable en gran parte del proceso de iniciación de la carcinogénesis, y también la producción local de radicales libres y de estrés oxidativo como un factor de

peso en la promoción tumoral de las células iniciadas. Los factores hormonales actuando sobre el tejido en cuestión también tienen una participación relevante (ej. estrógenos en el caso de la mama) en la tumorigénesis (Singletary y Gapstur, 2001; Dumitrescu y Shields, 2005).

En el caso concreto de la próstata, nuestro laboratorio ha generado información básica que sugiere que la relación entre el consumo excesivo de alcohol y el cáncer de próstata es factible. Los resultados obtenidos incluyen el hallazgo que el etanol puede metabolizarse en el tejido prostático ventral de rata, tanto en la fracción citosólica como en el retículo endoplásmico, generando acetaldehído y radicales libre 1-hidroxi-etilo (Castro y cols., 2001; 2002). Posteriormente pudimos demostrar que el acetaldehído puede acumularse en el tejido prostático (Díaz Gómez y cols., 2007) y que también puede generar radicales acetilo (Castro y cols., 2009).

La acumulación de acetaldehído se debe en gran parte a los bajos niveles tisulares de la enzima alcohol deshidrogenasa. La generación de acetaldehído y también de los radicales libres acetilo se debe en parte a la presencia en la próstata ventral de la enzima xantino oxidoreductasa y de una actividad enzimática microsomal dependiente de NADPH. Por otra parte, la actividad alcohol deshidrogenasa es muy pequeña (Díaz Gómez y cols., 2007). Encontramos que existe una actividad CYP2E1 inducible por el consumo repetido de alcohol, cuya presencia puede ser relevante para comprender no sólo la generación de acetaldehído sino también la promoción de estrés oxidativo en tales circunstancias (Díaz Gómez y cols., 2007).

No obstante, la presencia del citocromo P450 2E1 (CYP2E1) puede ser relevante para comprender otras razones que ayudan a explicar las dificultades con que se encuentra la epidemiología para establecer un vínculo entre el consumo excesivo de alcohol y el cáncer de próstata. En efecto, la presencia de esta enzima en la próstata y el hecho que su actividad pudiera incrementarse debido al consumo repetido de alcohol, volvería a este tejido más susceptible a la acción de otros carcinógenos que requieren de este citocromo para metabolizarse a la forma carcinogénica. Un gran número de pro-carcinógenos utiliza al CYP2E1 para producir daño sobre el ADN (Díaz Gómez y cols., 2002; González, 2005). Otros citocromos pueden ser inducidos (como el CYP3A, que es inducible por alcohol aunque menos intensamente que el 2E1 y estar participando en la transformación oxidativa del etanol. Estos CYPs han sido detectados en la próstata humana y estarían vinculados con los cánceres de próstata humanos de origen desconocido (Keshava y cols., 2004; Yang y cols., 2006a; 2006b; Leskelä y cols., 2007).

En coherencia con estas opiniones se ubica nuestra hipótesis de trabajo sobre la relevancia del metabolismo *in situ* produciendo metabolitos con capacidad mutagénica o que depriman las defensas celulares (lo cual aumenta la susceptibilidad del tejido prostático hacia el estrés oxidativo).

Está bien establecido que el etanol induce daño celular, toxicidad y efectos carcinogénicos en el hígado y en otros órganos y que esto está relacionado con la biotransformación del alcohol a metabolitos reactivos tales como el acetaldehído y los radicales libres 1-hidroxietilo e hidroxilo, entre otros (Garro y

Lieber, 1990; Nagy, 2004; Lieber, 2005). Estas moléculas reactivas causarían sus efectos dañinos luego de unirse covalentemente a moléculas blanco críticas para la célula tales como proteínas o lípidos o ácidos nucleicos y por promoción de alteraciones inducidas por estrés oxidativo incluyendo peroxidación de lípidos, oxidación de proteínas y de ácidos nucleicos.

Varias sustancias naturales derivadas de los alimentos han merecido la atención de la ciencia con el objetivo de identificar potenciales terapias preventivas del cáncer de próstata. La vitamina E, el selenio, la vitamina D, los polifenoles del té verde y de la soja y el licopeno han sido examinados en estudios humanos (Trottier y cols., 2010). En otro estudio se observó que el consumo de vino tinto (con alto contenido de resveratrol) no influía sobre el riesgo de cáncer de próstata en la población estudiada, que era de bebedores moderados de alcohol (Chao y cols., 2010). En el caso de la vitamina E y el selenio se concluyó que la suplementación dietaria no ejercía un efecto benéfico sobre el riesgo de este cáncer. Algunos sostienen que sólo sería importante en el caso de aplicarse sobre una población que presentara una deficiencia en alguno de estos micronutrientes (Allen y Key, 2009) y que esto explicaría la aparente contradicción con estudios anteriores que sí demostraban un efecto protector. Otros factores de confusión a la hora de comparar estudios pueden ser las diferentes dosis ensayadas, en distintas formulaciones, a diferentes edades o sobre distintos periodos de tiempo. Desafortunadamente la mayor parte de la literatura acerca de la influencia de estos compuestos sobre el cáncer de próstata es epidemiológica y retrospectiva. Esto hace que la escasez de evidencia de estudios con control de casos haga difícil desde

la clínica hacer recomendaciones sobre suplementación con estas sustancias, particularmente cuando muchos de estos compuestos no presentan evidencia de toxicidad y se encuentran naturalmente en los alimentos. Independientemente de estos problemas, el potencial beneficio de estos compuestos naturales está mereciendo un intenso esfuerzo de investigación y permitirá anticipar el diseño más orientado de estudios futuros de ensayos clínicos, incluso evaluando combinaciones de algunas de estas sustancias. Mientras que los resultados de este tipo de investigaciones clínicas son conflictivos, quizás lo más importante es que ha movido el interés de la investigación experimental para focalizar sobre la quimiopreención del cáncer de próstata más allá de aquellos nutrientes con un efecto benéfico general, como los antioxidantes. El punto central es que la etiología del cáncer de próstata permanece al día de hoy desconocida en gran parte (Patel y Klein, 2009). Los ensayos exitosos que emplearon finasteride reduciendo el riesgo deben ser profundizados para pesar la relevancia de este factor promotor (el hormonal) sobre el desarrollo del cáncer. En este sentido también es muy relevante la evidencia sobre que los niveles elevados del factor de crecimiento dependiente de insulina (IGF-I) están asociados con un riesgo aumentado de cáncer de próstata. Se sabe que la dieta influye sobre el metabolismo de este factor y que una alimentación que tendiera a reducir la exposición de la próstata al mismo debería ser benéfica.

Consideramos que la comprensión a nivel mecanístico de la acción de los tóxicos sobre el tejido prostático es importante para poder corregir conductas dietarias perjudiciales. El caso del alcohol actuando en esta localización del organismo

es un buen ejemplo de estudio, tanto por sí mismo como elemento relevante de la dieta, como por su efecto modulador de la toxicidad de otras sustancias.

La hipótesis de la investigación de nuestro laboratorio se basa en la necesidad de considerar, en los estudios epidemiológicos, el aporte de factores cooperativos o sinérgicos o de circunstancias simultáneas, todos capaces de modular la respuesta de la próstata al alcohol. La dieta probablemente sea uno de estos factores, por ejemplo, el consumo alto de alimentos ricos en purinas. Se sabe que el consumo de carne es un factor relevante en la promoción de cáncer de próstata. Otro podría ser el consumo de cafeína o de bebidas ricas en metilxantinas conjuntamente con el alcohol. El estado nutricional general del individuo también debe jugar un papel en este problema (Pelucchi y cols., 2005). Esto sería particularmente importante en el caso de los alcohólicos, donde gran parte de las calorías se obtiene del mismo etanol. Además, es sabido que los alcohólicos tienen en general dietas pobres en frutas y vegetales, que son la fuente mayor de antioxidantes y otros compuestos protectores. En este aspecto, es importante mencionar que recientemente hemos observado que el alcohol deprime las defensas antioxidantes en el tejido prostático de la rata. Un aspecto de relevancia potencial para interpretar la respuesta de la próstata al consumo de alcohol podría relacionarse con nuestras observaciones de que las próstatas de animales expuestos en forma repetitiva (por 28 días) al alcohol exhibieron un número aumentado de figuras apoptóticas en sus células epiteliales. La activación de procesos apoptóticos podría iniciarse luego de una injuria importante por un agente exógeno o por cambios en los niveles de una serie de señales

endógenas (ej. hormonas o factores de crecimiento/supervivencia). En el caso del alcohol, ambos factores podrían estar involucrados. Ya hemos visto que los metabolitos tóxicos se pueden formar *in situ*. Otra razón puede derivar del bien conocido efecto depresor del alcohol sobre los niveles de testosterona. Se sabe también que la cesación de la acción androgénica dispara los mecanismos de la muerte celular programada en las células epiteliales normales y cancerosas dependientes de andrógenos. Tanto la testosterona como la dihidro-testosterona son agentes potentes en su capacidad para prevenir la muerte celular apoptótica luego de la castración. En relación con lo anterior, un punto importante a considerar deriva del hecho que muchos sujetos que son parte de los estudios epidemiológicos pueden haber recibido inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa, como por ejemplo el finasteride (Gong y cols., 2009). Estas sustancias inhiben en la próstata la conversión de testosterona a dihidrotestosterona, pero en la rata causan involución de la glándula con mínima evidencia de muerte celular. Evidentemente, es necesario profundizar en el estudio de los mecanismos del daño sobre la próstata provocado por el alcohol. Más importante aún, los estudios epidemiológicos futuros deberían considerar otros factores de naturaleza dietaria, hormonal o farmacológica, de modo de generar conclusiones más precisas.

#### ■ CÁNCER DE MAMA Y CONSUMO DE ALCOHOL. ROL DE LA BIOTRANSFORMACIÓN IN SITU.

Más de cien estudios epidemiológicos realizados en todas las regiones del mundo han evaluado la asociación entre el consumo de bebidas alcohólicas y el cáncer de mama femenino y han encontrado consistentemente un riesgo incre-

mentado con el aumento de la ingesta. Un análisis combinado de la mayoría de los datos disponibles a lo largo del mundo en el 2002, el cual incluyó más de 58.000 mujeres con cáncer de mama, encontró un aumento lineal del riesgo con el aumento del consumo de bebidas alcohólicas. Comparado con los no bebedores, el consumo regular de aproximadamente 50 gramos de alcohol por día está asociado con un riesgo relativo de cáncer de mama de 1,5 y para el consumo regular de 18 gramos de alcohol por día, el riesgo relativo está aumentado significativamente a 1,13. Patrones similares de asociación fueron ampliamente observados con diferentes tipos de bebidas alcohólicas (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2002).

Un aspecto de particular preocupación es la promoción de cáncer de mama y su relación con el consumo de alcohol ya que, por estimaciones de la Organización Mundial de la Salud, alrededor del 3% de los cánceres de mama en el mundo pudieron atribuirse al consumo de alcohol en 1990 (Stewart y Kleihues, 2003). Posteriormente un análisis combinado de datos provenientes de 53 estudios en todo el mundo mostraron claramente una relación dosis respuesta entre el consumo de alcohol y el incremento de riesgo de cáncer de mama (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2002). Estudios epidemiológicos más recientes realizados en un total de 1.280.296 mujeres de edad intermedia en el Reino Unido reportaron que aún consumos promedio de unos diez gramos de etanol (un trago aproximadamente) por día mostraban un incremento del riesgo de cáncer de mama del 12% (Allen y cols., 2009). Toda esta evidencia muestra la necesidad de insistir en la reducción o eventualmente la abstinencia en

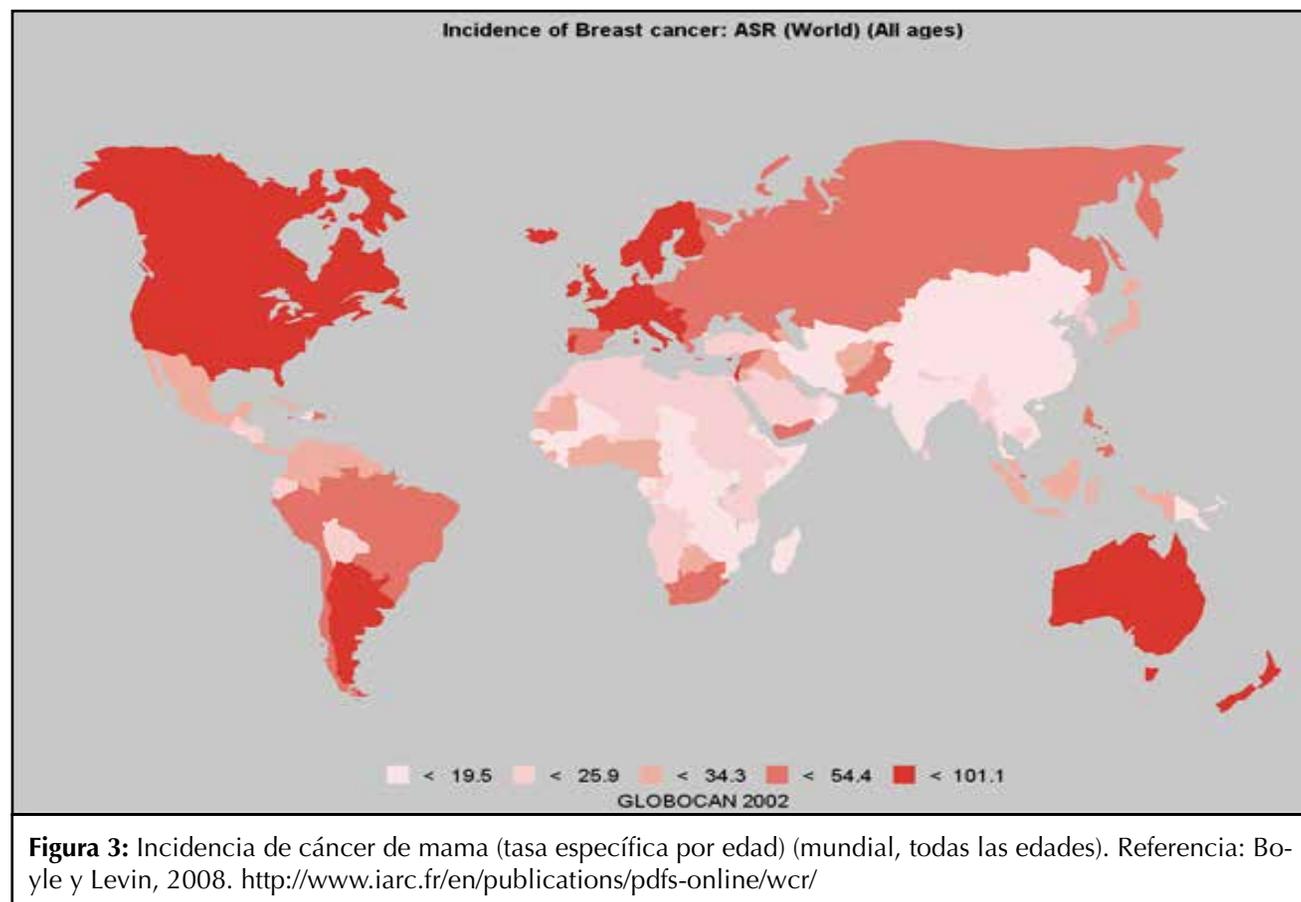
el consumo de alcohol en la mujer ya que, justamente la ingesta de las bebidas alcohólicas es uno de los pocos factores de riesgo modulables para este cáncer. También indica la necesidad de entender los mecanismos biológicos y moleculares de la susceptibilidad tan marcada del tejido mamario hacia la exposición al alcohol.

El riesgo de cáncer de mama es afectado por una variedad de factores hormonales y reproductivos y el efecto del consumo de bebidas alcohólicas sobre el riesgo de cáncer de mama no varía significativamente por patrones de amamantamiento, estado menopáusico, uso de anticonceptivos orales o terapia de reemplazo hormonal o el tener parientes en primer grado con historia de cáncer de mama. Son inciertos los efectos de la duración o cesación del consumo de bebidas alcohólicas sobre el riesgo de cáncer de mama.

En el caso del tejido mamario los estudios disponibles muestran que el etanol puede aumentar el riesgo de cáncer de mama en la mujer en parte a través de un efecto sobre los niveles de estrógeno (Ginsburg, 1999). Sin embargo, muchos investigadores consideran que varios de los efectos del etanol mediados por hormonas sobre las células epiteliales del tejido mamario serían con un rol promotor en la carcinogénesis, esencialmente estimulando la división mitótica de células ya iniciadas (Przylipek y cols., 1996; Singletary y cols., 2001; Izevbigie y cols., 2002; Coutelle y cols., 2004; Etique y cols., 2004; Dumitrescu y Shields, 2005; Izevbigie, 2005). Pero otros factores que tienen un papel preponderante como promotores en la acción del alcohol como carcinógeno y citotóxico en otros tejidos, por ejemplo el estrés oxidativo en el hígado (Garro y Lieber, 1990; Seitz y Stickel, 2007), también podrían

estar involucrados en el caso del tejido mamario. Como mencionamos más arriba, el efecto promotor del cáncer que ejerce el alcohol en otras localizaciones (por ejemplo en hígado, cavidad oral, esófago, laringe, colon o recto) actuaría a través de su biotransformación *in situ* a acetaldehído y vía la generación de radicales libres hidroxilo y 1-hidroxi-etilo con el resultante estrés oxidativo de conocida capacidad promotora del cáncer.

En los estudios realizados en tejido mamario, los resultados que obtuvimos fueron de particular interés, puesto que en este caso está demostrado que la capacidad del alcohol para promover un aumento en la incidencia de cáncer es importante aún para consumos relativamente bajos de bebidas alcohólicas. Pudimos establecer que la actividad xantina oxidoreductasa presente en el citoplasma (en presencia de



distintas purinas provenientes de la dieta) es capaz de activar al alcohol a metabolitos reactivos vinculables con la carcinogénesis y el tejido mamario es la fuente más importante de esta actividad enzimática (Castro y cols., 2001). La administración repetida de alcohol en los animales incrementa la formación de acetaldehído mediada por la xantina oxidoreductasa (Castro y cols., 2006). Otra consecuencia de la inducción de la actividad de esta enzima por parte del alcohol podría derivar de la activación de otros compuestos pro-carcinogénicos de relevancia ambiental. Recientemente, desde nuestro laboratorio se han reportado resultados sobre la activación metabólica en el tejido mamario de rata de compuestos nitroheterociclos de relevancia farmacológica, por reducción del grupo nitro y la producción de especies reactivas de oxígeno (Bartel y cols., 2009) y la inducción de este proceso por el consumo repetido de alcohol (Montalto de Mecca y cols., 2013).

En la fracción microsomal existe una importante actividad metabólica, aunque no parece estar relacionada con el P450 como en otros órganos pero que es inducible por la exposición repetida al etanol (Castro y cols., 2003; 2006).

Recientemente hemos encontrado que la administración repetida de alcohol puede inducir en los animales, una disminución significativa en la batería de defensa antioxidante disponible en el tejido mamario, como el contenido de glutatión y de vitamina E, y una disminución en las actividades de glutatión reductasa y glutatión transferasa (Fanelli y cols., 2011). Los resultados muestran que mientras que la acumulación del acetaldehído en el tejido mamario puede ser un evento crítico que resulte de un aumento de la producción *in situ* inducido por el propio

alcohol más el aporte de otros sitios vía la circulación (Castro y cols., 2008), otros factores tales como la limitada capacidad para degradarlo también podrían ser relevantes.

Las plantas consumidas por el hombre contienen miles de compuestos fenólicos (Cai y cols., 2004). Los efectos de los polifenoles dietarios son de un gran interés en la actualidad debido a sus actividades antioxidantes y posiblemente anticarcinogénicas (Williams y cols., 2004; Wiseman, 2006; Liu y cols., 2009). Un error común es suponer que los polifenoles dietarios son anti-carcinogénicos sólo porque son antioxidantes pero no hay una evidencia clara de que esto sea cierto. Los polifenoles pueden inhibir la carcinogénesis afectando los mecanismos moleculares en la iniciación, en la promoción y en la progresión del proceso. Por ejemplo, las isoflavonas y los lignanos pueden influir en la formación de tumores al afectar actividades relacionadas con los estrógenos. Los estudios epidemiológicos concernientes al consumo de polifenoles y el riesgo de cáncer sugieren que existen efectos protectores pero hace falta más esfuerzo para llegar a conclusiones más claras.

En nuestro laboratorio estamos estudiando la capacidad de una serie de compuestos naturales para modular el metabolismo del etanol *in situ* en el tejido mamario con el propósito de plantear estrategias de prevención que, a través de la dieta, contribuyan a disminuir el riesgo de cáncer mamario (Maciel y cols., 2004, 2011; Castro y cols., 2013). El objetivo es estudiar el potencial de distintos componentes dietarios para modular la biotransformación del etanol en el tejido mamario a acetaldehído y a radicales libres y el subsecuente daño que se promueve, en los casos de consumo de alco-

hol ligado a cáncer de mama. Esto permitiría orientar a una estrategia preventiva sobre bases racionales, frente a los daños que producen sus metabolitos tóxicos producidos *in situ* o provenientes de otros sitios de biotransformación en el organismo (caso del acetaldehído) (Castro y Castro, 2013).

## ■ CONCLUSIONES

El cáncer de mama es uno de los que más vidas cobran y el primero en hacerlo en la mujer. Otro tanto puede decirse del cáncer de próstata y el varón. El hecho que el consumo de alcohol esté vinculado con estos tipos de cáncer, tanto en su promoción como en el riesgo que genera es algo importante y que merece atención. Esta circunstancia adquiere un significado especial si se tiene en cuenta que el consumo de bebidas alcohólicas ha aumentado mucho (ej. cerveza, bebidas blancas) en Argentina y en el mundo. La asociación entre el consumo de alcohol con el hábito de fumar y la alimentación rica en grasa y proteínas animales es particularmente perjudicial al respecto.

La investigación experimental debe tener como objetivo analizar las razones mecánicas por las cuales estas potenciaciones podrían ocurrir y como es factible disminuir los riesgos por educación y prevención.

Respecto al impacto social y económico de este tipo de proyectos no es difícil imaginar el costo importante que significan los gastos de atención médica de este tipo de enfermedad para el Estado y para los individuos. Una gran parte del problema es evitable por educación y políticas preventivas que induzcan al cambio en aquellos hábitos per-

judiciales para la salud. La epidemiología y la investigación experimental proveen las bases racionales a estas acciones y son elementos indispensables para el logro del convencimiento de las personas. En el caso de los hábitos es difícil lograrlo pero sin argumentos racionales es imposible. La historia del hábito de fumar es clara como ejemplo de lo que se dice. El caso del alcohol en relación con el cáncer es todavía mucho más difícil.

## ■ BIBLIOGRAFIA

- Adler RA (1992). Clinical review 33: Clinically important effects of alcohol on endocrine function. *J Clin Endocrinol Metab* 74: 957-960.
- Albano E, Vidali M (2010). Immune mechanisms in alcoholic liver disease. *Genes Nutr* 5: 141-147.
- Albertsen K, Grønbaek M (2005). Alcohol and prostate cancer. En: Preedy VR, Watson RR, editors. *Comprehensive Handbook of Alcohol Related Pathology*. New York: Elsevier-Academic Press, pp. 531-550.
- Allen NE, Beral V, Casabonne D, Kan SW, Reeves GK, Brown A et al (2009). Moderate alcohol intake and cancer incidence in women. *J Natl Cancer Inst* 101: 296-305.
- Allen NE, Key TJ (2009). Prostate cancer: neither vitamin E nor selenium prevents prostate cancer. *Nat Rev Urol* 6: 187-188.
- Bartel LC, Montalto de Mecca M, Castro JA (2009). Nitroreductive metabolic activation of some carcinogenic nitro heterocyclic food contaminants in rat mammary tissue cellular fractions. *Food Chem Toxicol* 47: 140-144.
- Berenyi MR, Straus B, Cruz D (1974). In vitro and in vivo studies of cellular immunity in alcoholic cirrhosis. *Am J Dig Dis* 19: 199-205.
- Bevan CL (2005). Hormones and cancer. En: Knowles MA, Selby PJ, editors. *Introduction to the Cellular and Molecular Biology of Cancer*. New York: Oxford University Press, pp. 257-263.
- Boyle P, Levin B (2008). *World Cancer Report*. Lyon: IARC Press, pp. 412-417 y 450-455.
- Breslow RA, Weed DL (1998). Review of epidemiologic studies of alcohol and prostate cancer: 1971-1996. *Nutr Cancer* 30: 1-13.
- Cai Y, Luo Q, Sun M, Corke H (2004). Antioxidant activity and phenolic compounds of 112 traditional Chinese medicinal plants associated with anticancer. *Life Sci* 74: 2157-2184.
- Castro GD, Castro JA (2013). Metabolism of ethanol to acetaldehyde in the rat mammary tissue. Inhibitory effects of plant polyphenols and folic acid. En: Watson RR, Preedy VR, Eds., *Alcohol, Nutrition and Health Consequences*. New York: Humana Press, pp. 145-154.
- Castro GD, Delgado de Layño AMA, Castro JA (1998). Liver nuclear ethanol metabolizing system (NEMS) producing acetaldehyde and 1-hydroxyethyl free radicals. *Toxicology* 129: 137-144.
- Castro GD, Delgado de Layño AMA, Costantini MH, Castro JA (2001). Cytosolic xanthine oxidoreductase mediated bioactivation of ethanol to acetaldehyde and free radicals in rat breast tissue. Its potential role in alcohol-promoted mammary cancer. *Toxicology* 160: 11-18.
- Castro GD, Delgado de Layño AMA, Costantini MH, Castro JA (2003). Rat breast microsomal biotransformation of ethanol to acetaldehyde but not to free radicals: Its potential role in the association between alcohol drinking and breast tumor promotion. *Teratog Carcinog Mutagen* 23 Suppl 1:61-70.
- Castro GD, Quintans LN, Maciel ME, Castro JA (2013). Preventive effects of plant polyphenols in the promotion of mammary cancer and testicular damage induced by alcohol drinking. En: Watson RR, Preedy VR, Zibadi S, Eds., *Polyphenols in Health and Disease, Volume 1: Biomodification and mechanisms of action of polyphenols*. San Diego: Elsevier, 1199-1208.
- Castro GD, Costantini MH, Castro JA (2009). Rat ventral prostate cytosolic xanthine oxidase mediated metabolism of acetaldehyde to acetyl radicals. *Human Exp Toxicol* 28: 203-208.
- Castro GD, Delgado de Layño AMA, Costantini MH, Castro JA (2001). Rat ventral prostate xanthine oxidase bioactivation of ethanol to acetaldehyde and 1-hydroxyethyl free radicals. Analysis of its potential role in heavy alcohol drinking tumor promoting effects. *Teratog Carcinog Mutagen* 21: 109-119.
- Castro GD, Delgado de Layño AMA, Costantini MH, Castro JA (2002). Rat ventral prostate microsomal biotransformation of ethanol to acetaldehyde and 1-hydroxyethyl radicals. Its potential contribution to prostate can-

- cer promotion in heavy alcohol drinkers. *Teratog Carcinog Mutagen* 22: 335-341.
- Castro GD, Delgado de Layño AMA, Fanelli SL, Maciel ME, Díaz Gómez MI, Castro JA (2008). Acetaldehyde accumulation in rat mammary tissue after an acute treatment with alcohol. *J Appl Toxicol* 28: 315-321.
- Castro GD, Rodríguez de Castro C, Maciel ME, Fanelli SL, Cignoli de Ferreyra E, Díaz Gómez MI, Castro JA (2006). Ethanol-induced oxidative stress and acetaldehyde formation in rat mammary tissue: potential factors involved in alcohol drinking promotion of breast cancer. *Toxicology* 219: 208-219.
- Castro JA, Castro GD (2005). Mechanisms in prostate damage by alcohol. En: Preedy VR, Watson RR, Eds., *Comprehensive Handbook of Alcohol Related Pathology*. New York: Elsevier-Academic Press, pp. 1007-1015.
- Chao C, Haque R, Van Den Eeden SK, Caan BJ, Poon KY, Quinn VP (2010). Red wine consumption and risk of prostate cancer: the California men's health study. *Int J Cancer* 126: 171-179.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (2002). Alcohol, tobacco and breast cancer - collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer* 87: 1234-1245.
- Coutelle C, Höhn B, Benesova M, Oneta CM, Quattrochi P, Roth HJ et al (2004). Risk factors in alcohol associated breast cancer: alcohol dehydrogenase polymorphism and estrogens. *Int J Oncol* 25: 1127-1132.
- Dellarco VL (1988). A mutagenicity assessment of acetaldehyde. *Mutat Res* 195: 1-20.
- De Stefani E, Fierro L, Barrios E, Ronco A (1995). Tobacco, alcohol, diet and risk of prostate cancer. *Tumori* 81: 315-320.
- Dennis LK, Hayes RB (2001). Alcohol and prostate cancer. *Epidemiol Rev* 23: 110-114.
- Díaz Gómez MI, Fanelli SL, Castro GD, Costantini MH, Castro JA (1999). A liver nuclear ethanol metabolizing system. Formation of metabolites that bind covalently to macromolecules and lipids. *Toxicology* 138: 19-28.
- Díaz Gómez MI, Valles E, Fanelli SL, Delgado de Layño AMA, Castro GD, Castro JA (2002). Alcohol induction of nuclear ethanol and N-nitrosodimethylamine metabolism to reactive metabolites. *Teratog, Carcinog, Mutagen* 22: 139-145.
- Díaz Gómez MI, Rodríguez de Castro C, Fanelli SL, Quintans LN, Costantini MH, Castro JA, Castro GD (2007). Biochemical and ultrastructural alterations in the rat ventral prostate due to repetitive alcohol drinking. *J Appl Toxicol* 27: 391-398.
- Doll R, Forman D, La Vecchia C, Woutersen R (1999). Alcoholic Beverages and Cancers of the Digestive Tract and Larynx. En: MacDonald I, Ed., *ILSI Europe, Health Issues Related to Alcohol Consumption, second edition*. London: Blackwell Science Ltd, pp. 351-393.
- Dumitrescu RG, Shields PG (2005). The etiology of alcohol-induced breast cancer. *Alcohol* 35: 213-225.
- Emanuele MA, Emanuele NV (1998). Alcohol's effects on male reproduction. *Alcohol Health Res World* 22: 195-201.
- Etique N, Chardard D, Chesnel A, Merlin JL, Flament S, Grillier-Vuissoz I (2004). Ethanol stimulates proliferation, ER $\alpha$  and aromatase expression in MCF-7 human breast cancer cells. *Int J Mo. Med* 13: 149-155.
- Fanelli SL, Maciel ME, Díaz Gómez MI, Delgado de Layño AMA, Bietto FM, Castro JA, Castro GD (2011). Further studies on the potential contribution of acetaldehyde accumulation and oxidative stress in rat mammary tissue in the alcohol drinking promotion of breast cancer. *J Appl Toxicol* 31: 11-19.
- Garro AJ, Lieber CS (1990). Alcohol and Cancer. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 30: 219-249.
- Gass R (2002). Benign prostatic hyperplasia: the opposite effects of alcohol and coffee intake. *B J U Int* 90: 649-654.
- Ginsburg ES (1999). Estrogen, alcohol and breast cancer risk. *J Steroid Biochem Mol Biol* 69: 299-306.
- Gong Z, Kristal AR, Schenk JM, Tangen CM, Goodman PJ, Thompson IM (2009). Alcohol consumption, finasteride, and prostate cancer risk: Results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *Cancer* 115: 3661-3669.
- González FJ (2005). Role of cytochromes P450 in chemical toxicology.

- city and oxidative stress: studies with CYP2E1. *Mutat Res* 569: 101-110.
- International Agency for Research on Cancer (2010). Alcohol Consumption and Ethyl Carbamate. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, vol. 96*. Lyon: WHO Press, 1433 pp.
- International Agency for Research on Cancer (1988). Alcohol Drinking. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, vol. 44*. Lyon: WHO Press, 416 pp.
- Izevbigie EB, Ekunwe SI, Jordan J, Howard CB (2002). Ethanol modulates the growth of human breast cancer cells in vitro. *Exp Biol Med* 227: 260-265.
- Izevbigie EB (2005). Signalling pathways in human breast cells in response to alcohol: mechanisms for alcohol-induced breast cancer. En: Watson RR, Preedy V, editors. *Comprehensive Handbook of Alcohol-Related Pathology, Volume 2*. London: Elsevier-Academic Press, pp. 1017-1025.
- Keshava C, McCanlies EC, Weston A (2004). CYP3A4 polymorphisms-potential risk factors for breast and prostate cancer: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 160: 825-841.
- Khandrika L, Kumar B, Koul S, Maroni P, Koul HK (2009). Oxidative stress in prostate cancer. *Cancer Lett* 282: 125-136.
- Klein EA, Casey G, Silverman R (2006). Genetic susceptibility and oxidative stress in prostate cancer: Integrated model with implications for prevention. *Urology* 68: 1145-1151.
- Leskelä S, Honrado E, Montero-Conde C, Landa I, Cascón A, Letón R, Talavera P, Cózar JM, Concha A, Robledo M, Rodríguez-Antona C (2007). Cytochrome P450 3A5 is highly expressed in normal prostate cells but absent in prostate cancer. *Endocr Relat Cancer* 14: 645-654.
- Lieber CS (2005). Alcohol Metabolism: General Aspects. En: Watson RR, Preedy V, Eds., *Comprehensive Handbook of Alcohol Related Pathology, Volume 1*. London: Elsevier-Academic Press, pp. 15-26.
- Lieber CS, Seitz HK, Garro AJ, Wörner TM. Alcohol-related diseases and carcinogenesis. *Cancer Res* 1979; 39: 2863-2886.
- Liehr JG (2000). Is estradiol a genotoxic mutagenic carcinogen? *Endocr Rev* 21: 40-54.
- Liu JR, Dong HW, Chen BQ, Zhao P, Liu RH (2009). Fresh apples suppress mammary carcinogenesis and proliferative activity and induce apoptosis in mammary tumors of the Sprague-Dawley rat. *J Agric Food Chem* 57: 297-304.
- Maciel ME, Castro GD, Castro JA (2004). Inhibition of the rat breast cytosolic bioactivation of ethanol to acetaldehyde by some plant polyphenols and folic acid. *Nutr Cancer* 2004; 49: 94-99.
- Maciel ME, Castro JA, Castro GD (2011). Inhibition of rat mammary microsomal oxidation of ethanol to acetaldehyde by plant polyphenols. *Human Exp Toxicol* 30: 656-664.
- Minelli A, Belleza I, Conte C, Cullig Z (2009). Oxidative stress-related aging: A role for prostate cancer? *Biochim Biophys Acta* 1795: 83-91.
- Montalto de Mecca M, Bartel LC, Castro JA (2013). Effect of chronic alcohol drinking on rat liver microsomal nitroreductive metabolism of Nifurtimox and Benznidazole. *Human Exp Toxicol*. En prensa.
- Mufti SI, Becker G, Sipes IG (1989). Effect of chronic dietary ethanol consumption on the initiation and promotion of chemically-induced esophageal carcinogenesis in experimental rats. *Carcinogenesis* 10: 303-309.
- Mufti SI (1991). Liver cancer: role of alcohol and others factors. En: Watson RR, Ed., *Liver Pathology and Drugs of Abuse*. Boca Raton: CRC Press, 632 pp.
- Mufti SI (1992). Mechanism of alcohol-related cancers. En: Watson RR, Ed., *Alcohol and Cancer*. Boca Raton: CRC Press, pp. 1-16.
- Nagy LE (2004). Molecular aspects of alcohol metabolism: Transcription factors involved in early ethanol-induced liver injury. *Annu Rev Nutr* 24: 55-78.
- Obe G, Ristow H (1979). Mutagenic, carcinogenic and teratogenic effects of alcohol. *Mutat Res* 65: 229-259.
- Patel AR, Klein EA (2009). Risk factors for prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol* 6: 87-95.
- Pelucchi C, Galeone C, Talamini R, Negri E, Parpinel M, Franceschi S, Montella M, La Vecchia C

- (2005). Dietary folate and risk of prostate cancer in Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14: 944-948.
- Penn I, Starzl TE (1972). Malignant tumors arising de novo in immunosuppressed organ transplant recipients. *Transplantation* 14: 407-417.
- Plante MK, Folson JB, Zvara P (2004). Prostatic tissue ablation by injection: a literature review. *J Urol* 172: 20-26.
- Platz EA, Rimm EB, Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Giovannuci E (1999). Alcohol consumption, cigarette smoking and risk of benign prostatic hyperplasia. *Am J Epidemiol* 149: 106-115.
- Przylipek A, Rabe T, Hafner J, Przylipek M, Runnebaum R (1996). Influence of ethanol on in vitro growth of human mammary carcinoma cell line MCF-7. *Arch Gynecol Obstet* 258: 137-140.
- Putnam SD, Cerhan JR, Parker AS, Wallace RB, Cantor KP, Lynch CF (1998). Alcohol consumption and prostate cancer in a cohort of Iowa males. *Am J Epidemiol* 147: S42.
- Quintans LN; Castro GD; Castro JA (2005). Oxidation of ethanol to acetaldehyde and free radicals by rat testicular microsomes. *Arch Toxicol* 79: 25-30.
- Quintans LN, Maciel ME, Castro JA, Castro GD (2013). Acumulación de acetaldehído y estrés oxidativo en testículo luego de la intoxicación alcohólica en ratas. *Acta Bioquím Clin Latinoam*. En prensa.
- Schuurman AG, Goldbohm RA, Van den Braandt PA (1999). A prospective cohort study on consumption of alcoholic beverages in relation to prostate cancer incidence (The Netherlands). *Cancer Causes Control* 10: 597-605.
- Seitz HK, Stickel F (2007). Molecular mechanisms of alcohol mediated carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 7: 599-612.
- Singletary KW, Gapstur SM (2001). Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. *JAMA* 286: 2143-2151.
- Singletary, KW, Frey, RS, Yan, W (2001). Effect of ethanol on proliferation and estrogen receptor-alpha expression in human breast cancer cells. *Cancer Lett* 165: 131-137.
- Smith BM, Skillman JJ, Edwards BG, Silen W (1971). Permeability of the human gastric mucosa. Alteration by acetylsalicylic acid and ethanol. *N Engl J Med* 285: 716-721.
- Snyder N, Bessoff J, Dwyer JM, Conn HO (1978). Depressed delayed cutaneous hypersensitivity in alcoholic hepatitis. *Am J Dig Dis* 23: 353-358.
- Stewart BW, Kleihues P (2003). *World Cancer Report*. Lyon: IARC Press, pp. 29-32.
- Thompson A (2001). Role of androgens and fibroblast growth factors in prostatic development. *Reproduction* 121: 187-195.
- Tonnesen H, Moller H, Andersen JR, Jensen E, Juel K (1994). Cancer morbidity in alcohol abusers. *Br J Cancer* 69: 327-332.
- Trottier G, Boström PJ, Lawrentschuk N, Fleshner NE (2010). Nutraceuticals and prostate cancer prevention: a current review. *Nat Rev Urol* 7: 21-30.
- Weinstein IB, Yamasaki H, Wigler M, Lee L, Fisher PB, Jeffrey A et al (1979). Molecular and Cellular Events Associated with the Action of Initiating Carcinogens and Tumor Promoter. En: Griffin AC, Shaw CR, Eds., *Carcinogens: Identification and Mechanism of Action*. New York: Raven Press, pp. 399-410.
- Williams RJ, Spencer JP, Rice-Evans C (2004). Flavonoids: antioxidants or signaling molecules? *Free Radic Biol Med* 36: 838-849.
- Wiseman H (2006). Isoflavonoids and human health. En: Andersen OM, Markham KR, editors. *Flavonoids: Chemistry, Biochemistry and Applications*. Boca Raton: CRC Press Taylor and Francis Group, pp. 371-388.
- Worritersen RA, Appelman LM, Feron VJ, Van Der Heijden CA (1984). Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats. 3. Carcinogenicity study. *Toxicology* 41: 213-232.
- Worritersen RA, Appelman LM, Feron VJ, Zimmering S (1985). Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats II. Carcinogenicity study: interim results after 15 months. *Toxicology* 31: 123-133.
- World Cancer Research Fund – American Institute for Cancer Research (2007). *Food, Nutri-*

tion, Physical Activity and the Prevention of Cancer: A global perspective. Washington DC: AICR, pp. 157-171.

World Health Organization (2011). *Global Status Report on Alcohol and Health*. Geneva: WHO Press.

Yang J, Qian LX, Wu HF, Xu ZQ, Sui YG, Wang XR, Zhang W (2006). Genetic polymorphisms in the cytochrome P450 1A1 and 2E1 genes, smoking, drinking and prostate cancer susceptibility: a case-control study in a Han nationality population in Southern China. *Int J Urol* 13: 773-80.

Yang J, Wu HF, Zhang W, Gu M, Hua LX, Sui YG, Zhang ZD, Zhou JW, Wang XR, Zou C, Qian LX (2006). Polymorphisms of metabolic enzyme genes, living habits and prostate cancer susceptibility. *Front Biosci* 11: 2052-2060.

## ■ GLOSARIO

**Aflatoxinas:** Las aflatoxinas son micotoxinas producidas por hongos del género *Aspergillus*. Son compuestos tóxicos y carcinogénicos potentes para animales, incluyendo humanos. Se metabolizan por el hígado convirtiéndose en mutágenos. Muchos cereales, semillas, nueces de árboles y frutos deshidratados pueden estar contaminados por hongos que producen estas micotoxinas según las condiciones de almacenamiento.

**Citocromos P450:** El citocromo P450 (abreviado CYP en inglés, o simplemente P450) es una enorme y diversa superfamilia de hemoproteínas encontradas en casi todos los organismos vivos. Pueden utilizar un amplio rango de compuestos exógenos y endógenos como sustratos de sus reacciones enzimáticas. La mayoría de los CYP actúan sobre

varios sustratos pudiendo algunas de ellas catalizar varios tipos de reacciones. Las enzimas del citocromo P450 están presentes en la mayoría de los tejidos del organismo, jugando un papel fundamental en la síntesis de hormonas (incluyendo estrógenos y testosterona), colesterol o la vitamina D3. Por otra parte, el CYP constituye el mayor complejo enzimático involucrado en el metabolismo de los fármacos y sustancias tóxicas en nuestro organismo al jugar un papel fundamental en la fase oxidativa (conocida como fase I). Algunos de estas sustancias tienen la capacidad de aumentar o disminuir la actividad de las enzimas (fenómenos conocidos como inducción enzimática e inhibición enzimática, respectivamente).

**Factor de crecimiento dependiente de insulina (IGF-1):** El IGF-1 es una hormona similar en estructura molecular a la insulina. Juega un papel importante en el crecimiento infantil (los mayores niveles se producen en la pubertad, los menores en la infancia y la vejez) y en el adulto continúa teniendo efectos anabolizantes. Su acción principal es mediada por la unión a su receptor específico presente en muchos tipos de tejidos. El IGF-1 es un estimulador del crecimiento y la proliferación celular y un potente inhibidor de la muerte celular programada.

**Hiperplasia prostática benigna (HPB):** Consiste en un crecimiento no cancerígeno en el tamaño de la próstata. Este aumento del tamaño de la glándula prostática es producido por un aumento relativo de los estrógenos (hormonas femeninas) sobre la testosterona (hormona masculina) que aparece en los hombres con la edad. Es una enfermedad muy común en los hombres: aunque generalmente comienza a partir de los 30 años es muy raro que se manifieste antes de los 40. A los 60 años, aproximadamente, más del 50% de los hombres padece HPB y

entre los 70 y 80 años hasta el 90% presenta alguno de sus síntomas.

**N-nitrosaminas:** Son compuestos orgánicos frecuentemente carcinogénicos. Las nitrosaminas se producen a partir de reacciones entre nitritos y aminas secundarias (a veces presentes en forma de proteínas) en condiciones fuertemente ácidas como el medio gástrico. Las nitrosaminas también se encuentran en muchos alimentos, especialmente cerveza, pescado y sus derivados y también en los productos de carne y queso preservados con nitritos como conservante. Los diferentes gobiernos han establecido límites a la cantidad de nitritos empleados en los productos cárnicos para disminuir el riesgo de cáncer en la población. También hay normas para regular las cantidades de ácido ascórbico o compuestos relacionados que pueden añadirse a la carne porque inhiben la formación de nitrosaminas.

**Paracrino:** La liberación paracrina se refiere a un tipo de comunicación celular por secreción química que afecta a una célula vecina a la célula emisora como es el caso de muchas hormonas, por ejemplo. La sustancia secretada difunde en dirección de los receptores específicos sobre las células adyacentes a la célula que la sintetizó.

**Xantino oxidoreductasa:** La xantino oxidasa (XO, es una forma de xantino oxidoreductasa que produce especies reactivas del oxígeno) es una enzima que cataliza la oxidación de hipoxantina a xantina y puede luego catalizar la oxidación de xantina en ácido úrico. Esta enzima juega un papel importante en el catabolismo de purinas en algunas especies incluyendo humanos. La xantino oxidasa puede ser convertida a xantino deshidrogenasa a través de una oxidación reversible con sulfhidrilo.

# INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

## Revista CIENCIA E INVESTIGACION

Ciencia e Investigación, órgano de difusión de la Asociación Argentina para el Progreso de las Ciencias (AAPC), es una revista de divulgación científica y tecnológica destinada a educadores, estudiantes universitarios, profesionales y público en general. La temática abarcada por sus artículos es amplia y va desde temas básicos hasta bibliográficos: actividades desarrolladas por científicos y tecnólogos, entrevistas, historia de las ciencias, crónicas de actualidad, biografías, obituarios y comentarios bibliográficos. Desde el año 2009 la revista tiene difusión en versión on line ([www.aargentinapciencias.org](http://www.aargentinapciencias.org))

## PRESENTACIÓN DEL MANUSCRITO

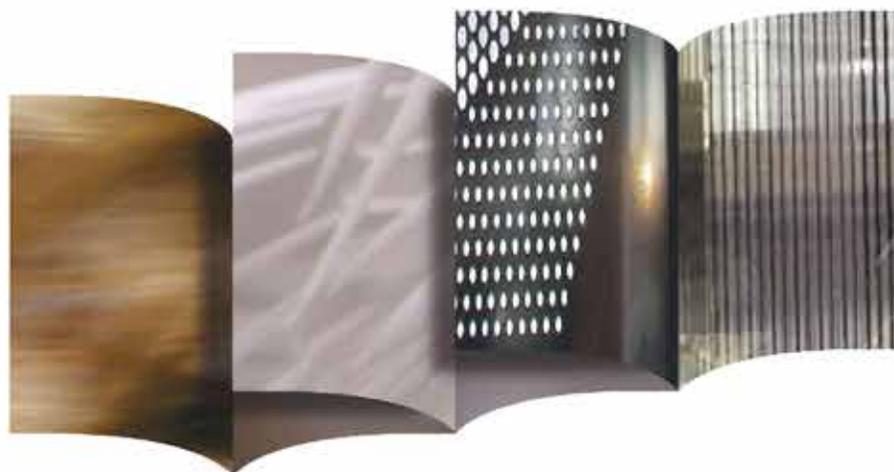
El artículo podrá presentarse vía correo electrónico, como documento adjunto, escrito con procesador de texto word (extensión «doc») en castellano, en hoja tamaño A4, a doble espacio, con márgenes de por lo menos 2,5 cm en cada lado, letra Time New Roman tamaño 12. Las páginas deben numerarse (arriba a la derecha) en forma corrida, incluyendo el texto, glosario, bibliografía y las leyendas de las figuras. Colocar las ilustraciones (figuras y tablas) al final en página sin numerar. Por tratarse de artículos de divulgación científica aconsejamos acompañar el trabajo con un glosario de los términos que puedan resultar desconocidos para los lectores no especialistas en el tema.

La primera página deberá contener: Título del trabajo, nombre de los autores, institución a la que pertenecen y lugar de trabajo, correo electrónico de uno solo de los autores (con asterisco en el nombre del autor a quién pertenece), al menos 3 palabras claves en castellano y su correspondiente traducción en inglés. La segunda página incluirá un resumen o referencia sobre el trabajo, en castellano y en inglés, con un máximo de 250 palabras para cada idioma. El texto del trabajo comenzará en la tercera página y finalizará con el posible glosario, la bibliografía y las leyendas de las figuras. La extensión de los artículos que traten temas básicos no excederá las 10.000 palabras, (incluyendo título, autores, resumen, glosario, bibliografía y leyendas). Otros artículos relacionados con actividades científicas, bibliografías, historia de la ciencia, crónicas o notas de actualidad, etc. no deberán excederse de 6.000 palabras.

El material gráfico se presentará como: a) figuras (dibujos e imágenes en formato JPG) y se numerarán correlativamente (Ej. Figura 1) y b) tablas numeradas en forma correlativa independiente de las figuras (Ej. Tabla 1). En el caso de las ilustraciones que no sean originales, éstas deberán citarse en la leyenda correspondiente (cita bibliográfica o de página web). En el texto del trabajo se indicará el lugar donde el autor ubica cada figura y cada tabla (poniendo en la parte media de un renglón Figura... o Tabla..., en negrita y tamaño de letra 14). Es importante que las figuras y cualquier tipo de ilustración sean de buena calidad. La lista de trabajos citados en el texto o lecturas recomendadas, deberá ordenarse alfabéticamente de acuerdo con el apellido del primer autor, seguido por las iniciales de los nombres, año de publicación entre paréntesis, título completo de la misma, título completo de la revista o libro donde fue publicado, volumen y página. Ej. Benin L.W., Hurste J.A., Eigenel P. (2008) The non Lineal Hypercycle. Nature 277, 108 – 115.

Se deberá acompañar con una carta dirigida al Director del Comité Editorial de la revista Ciencia e Investigación solicitando su posible publicación (conteniendo correo electrónico y teléfono) y remitirse a cualquiera de los siguientes miembros del Colegiado Directivo de la AAPC: [abaldi@dna.uba.ar](mailto:abaldi@dna.uba.ar) - [nidiabasso@yahoo.com](mailto:nidiabasso@yahoo.com) - [miguelblesa@yahoo.es](mailto:miguelblesa@yahoo.es) - [xammar@argentina.com](mailto:xammar@argentina.com) - [sarce@cnea.gov.ar](mailto:sarce@cnea.gov.ar) y con copia a [secretaria@aargentinapciencias.org](mailto:secretaria@aargentinapciencias.org)

Quienes recepcionen el trabajo acusarán recibo del mismo y lo elevarán al Comité Editorial. Todos los artículos serán arbitrados. Una vez aprobados para su publicación, la versión corregida (con las críticas y sugerencias de los árbitros) deberá ser nuevamente enviada por los autores.



## Desarrollo y gestión de proyectos científicos y tecnológicos innovadores

FUNINTEC es una organización sin fines de lucro creada por la Universidad de San Martín cuyo objetivo es promover y alentar la investigación, el desarrollo tecnológico y la transferencia de conocimientos a los sectores público y privado, sus empresas y en particular a las PyMES.

Dentro de los alcances previstos por la Ley de Innovación Tecnológica, funciona como vínculo entre el sistema científico tecnológico y el sector productivo.

**CONTACTO:**  
[www.funintec.org.ar](http://www.funintec.org.ar)

Fundación  
Innovación  
y Tecnología

**FUNINTEC**

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN MARTÍN

