

Actividad antioxidante *in vivo* de licopeno del tomate, papaya y guayaba rosada para la prevención del cáncer colorrectal

Trabajo de grado para optar por el título de Especialista en Alimentación y Nutrición

Sulima Rendón Marín

Asesora

María Elena Maldonado Celis Dr. Sc.

Licenciada en Biología

Corporación Universitaria Lasallista

Facultad de Ingeniería

Ingeniería de Alimentos

Especialización en Alimentación y Nutrición

Caldas – Antioquia

2016

Tabla de contenido

| | pág. |
|--|-------------|
| Resumen | 7 |
| Introducción | 8 |
| Justificación | 9 |
| Problema | 10 |
| Objetivos | 11 |
| General | 11 |
| Específicos | 11 |
| Marco teórico | 12 |
| Licopeno | 13 |
| Tomate (<i>Solanum lycopersicum</i>) | 14 |
| Papaya (<i>Carica papaya</i>) | 15 |
| Guayaba rosada (<i>Psidium guajava</i>) | 16 |
| Metodología | 18 |
| Capítulo 1. Carcinogénesis colorrectal y el papel del licopeno como agente antioxidante protector contral el cáncer colorrectal. | 20 |
| Sistema de clasificación por etapas del AJCC | 20 |

| | |
|---|----|
| Grados del cáncer colorrectal | 21 |
| Factores de riesgo | 23 |
| Factores dietarios | 23 |
| Factores no dietarios | 25 |
| Inflamación y cáncer colorrectal | 26 |
| Factores genéticos | 31 |
| Características de la carcinogénesis colorrectal | 35 |
| Secuencia de tipo adenoma-carcinoma | 37 |
| Oncongen Ras y el gen p53 | 40 |
| Quimioprevención | 44 |
| Papel del licopeno como agente antioxidante y potencial anticancerígeno | 47 |
| | |
| Capítulo 2. Capacidad antioxidante del licopeno y de las frutas que lo contienen como el tomate, papaya y guayaba rosada | 54 |
| | |
| Métodos para medir actividad antioxidante | 59 |
| Métodos basados en la transferencia de átomos de hidrógeno (HAT) | 62 |
| <i>Método ORAC (Capacidad de Absorbancia de Radicales de Oxígeno)</i> | 62 |
| <i>Método TRAP (Parámetro Antioxidante Total de Atrapamiento de Radicales)</i> | 63 |
| Métodos basados en la transferencia de electrones (SET, <i>Single electron transfer</i>) | 63 |
| <i>Método FRAP (Capacidad para Reducir el Hierro Férrico)</i> | 64 |
| Métodos que combinan mecanismos HAT y TE | 65 |
| <i>ABTS (azinobis 3-etilbenzotiazolina-6-ácido sulfónico)</i> | 65 |
| <i>Difenil Picril Hidrazilo</i> | 66 |

| | |
|--|-----|
| Capacidad antioxidante del tomate, papaya y guayaba rosada | 67 |
| Tomate (<i>Solanum lycopersicum</i>) | 67 |
| Papaya (<i>Carica papaya</i>) | 69 |
| Guayaba rosada (<i>Psidium guajava</i>) | 70 |
| | |
| Capítulo 3. Estudios <i>in vivo</i> sobre la actividad anticancerígena del licopeno del tomate, papaya y guayaba rosada | 75 |
| | |
| Capítulo 4. Influencia de la actividad antioxidante del licopeno del tomate, papaya y guayaba rosada sobre la prevención del cáncer colorrectal. | 86 |
| | |
| Entrevista a Oncólogo José Alfredo Almenares | 89 |
| | |
| Entrevista a Nutricionista Dietista Sofía Cataño | 93 |
| | |
| Conclusiones y Recomendaciones | 97 |
| | |
| Referencias | 100 |

Lista de figuras

| | pág. |
|---|-------------|
| Figura 1. Imagen bibliométrica según la base de datos | 19 |
| Figura 2. Inicio de CCR esporádico CAC | 27 |
| Figura 3. Mecanismos de CCR y desarrollo de CAC | 39 |
| Figura 4. Esquema de la transformación del epitelio normal de colon en cáncer colorrectal | 41 |
| Figura 5. Fases de la intervención del licopeno en el proceso Carcinogénico | 85 |

Lista de tablas**pág.**

Tabla 1. Capacidad antioxidante de varias frutas tropicales

73

Resumen

Por medio de búsqueda en bases de datos bibliográficos de los últimos diez años, se obtuvo información relevante sobre la actividad antioxidante *in vivo* del licopeno del tomate, papaya y guayaba rosada para la prevención del cáncer colorrectal.

Se encontró que efectivamente estas tres frutas poseen capacidad antioxidante, pero han sido tan pocos los estudios que se han realizado *in vitro* e *in vivo*, que no se puede llegar a una conclusión de que su consumo previene efectivamente el desarrollo de cáncer colorrectal.

Por ultimo y aunque no exista evidencia significativa y suficiente que indique que el consumo de las tres frutas estudiadas tienen un efecto directo en la prevención del cancer colorrectal, la bibliografía existente sí permite afirmar que una dieta rica en frutas y verduras tiene una incidencia directa en la salud de las personas en general, previniendo enfermedades prevalentes en nuestro medio, así como enfermedades cardiovasculares y diversos cánceres, apoyando esta idea con el concepto de dos profesionales en el tema, un oncólogo y una nutricionista dietista.

Palabras clave: licopeno, actividad antioxidante, tomate, papaya, guayaba rosada, cáncer colorrectal.

Introducción

En los últimos 10 años se ha notado un incremento considerable en el diagnóstico de casos de cáncer en la población mundial en general, esto se debe a tres factores principales, el primero que se ha obtenido un mayor conocimiento acerca de la enfermedad y todas sus variables; el segundo, que los métodos de detección y diagnóstico han mejorado su exactitud y el tercero, que los factores de riesgo se han incrementado conforme han cambiado los hábitos de vida de la población.

Si bien el cáncer es una enfermedad que está asociada a diferentes factores como son la edad, raza, sexo, genética, exposición a sustancias químicas, radiación, entre otros, se puede influir directa o indirectamente en el riesgo de padecerlo si las personas son conscientes y tienen buena información sobre las causas en las que se puede intervenir, como lo es la alimentación.

Aprovechando el auge que ha tenido últimamente la adopción de una “alimentación saludable” en la que prima la calidad de los alimentos y donde las personas han aumentado su interés en conocer la relación que tienen con el riesgo de sufrir o de prevenir el desarrollo de diversas enfermedades como obesidad, diabetes, hipertensión arterial, anemia, alguno tipos de cánceres, pretendo demostrar la importancia de la ingesta de frutas y verduras en nuestra dieta en la prevención del cáncer colorrectal, especialmente de las frutas tomate, papaya y guayaba rosada.

Se evidencia la actividad antioxidante del licopeno que contienen estas frutas, mediante un mecanismo involucrado en la protección de la mucosa colorrectal contra agentes carcinógenos y previene la aparición y consecuente desarrollo de cáncer colorrectal.

Justificación

En los últimos años se ha visto una tendencia a la mejora de hábitos nutricionales con fines estéticos y especialmente para mejorar la salud, tema que es de gran interés y en una mayor proporción si se relaciona con la disminución del riesgo de sufrir diversas enfermedades. La nutrición tiene una gran importancia en el desarrollo, prevención y tratamiento del cáncer y es por este motivo que se fundamenta la decisión en investigar sobre este tema.

Según el último reporte (2012) de *International Agency for Research on Cancer*, el cáncer colorrectal en Colombia y en el mundo está entre los primeros cinco cánceres según las tasas de incidencia y mortalidad para ambos sexos. El cáncer colorrectal además de la herencia genética, está directamente relacionado con la calidad de los alimentos que ingerimos, por ejemplo una alimentación rica en alimentos de origen vegetal como ensaladas, frutas y verduras se asocia con una disminución en el riesgo; el cuerpo utiliza estos nutrientes para combatir el daño a los tejidos por procesos de oxidación y un posible subsecuente riesgo de cáncer. El tomate, papaya y guayaba rosada serán objeto de este trabajo, ya que contienen una buena proporción de licopeno, antioxidante natural por excelencia, que combate el exceso de radicales libres. Esta revisión será fuente de información para cualquier persona interesada en prevenir el riesgo de sufrir cáncer, especialmente el cáncer colorrectal.

Problema

El cáncer colorrectal es uno de los tipos de cáncer más frecuentes en el mundo, y es la tercera causa de muerte por cáncer en el mundo. Entre los factores asociados a su alta incidencia están el consumo de tabaco y alcohol, la inactividad física y los malos hábitos dietarios caracterizados por un bajo consumo en fibra, frutas y verduras, alto consumo de carnes rojas y procesadas, carbohidratos refinados. Se estima un aumento exponencial importante de casos de muerte por cáncer en los próximos años, situación que se puede evitar conociendo que este tipo de cáncer es prevenible y se puede lograr principalmente haciendo un cambio de hábitos de vida. Esta realidad hace necesaria la implementación de programas especiales y revisión de información en guías que puedan llegar a las diferentes comunidades, informando la importancia de las buenas costumbres, como ejercicio frecuente, evitar tabaco y alcohol y una alimentación adecuada.

Este trabajo pretende demostrar que las frutas tomate, papaya y guayaba rosada contienen compuestos con capacidad antioxidante como el licopeno, propiedad que se ha evaluado mediante modelos *in vitro* e *in vivo* como mecanismo involucrado en la prevención e intervención del desarrollo del cáncer colorrectal, y apoyar así el consumo de frutas como parte de una dieta saludable y capaz de prevenir este tipo de cáncer.

Objetivos

Objetivo General

Obtener información relevante sobre la actividad antioxidante *in vivo* del licopeno del tomate, papaya y guayaba rosada para la prevención del cáncer colorrectal.

Objetivos Específicos

- Describir la carcinogénesis colorrectal y el papel del licopeno como agente antioxidante protector contra el cáncer colorrectal.
- Evidenciar la capacidad antioxidante del licopeno y de las frutas que lo contienen como el tomate, papaya y guayaba rosada
- Analizar estudios *in vivo* sobre la actividad antioxidante del licopeno del tomate, papaya y guayaba rosada en cuanto a prevención del cáncer colorrectal.
- Determinar cómo la actividad antioxidante del licopeno del tomate, papaya y guayaba rosada influye en la prevención del cáncer colorrectal.

Marco Teórico

Dado que la mira central de este trabajo estará puesta en la actividad del licopeno como agente antioxidante que actúa en la prevención del cáncer colorrectal, será necesario plantear algunos parámetros que sirvan de ejes conceptuales para su soporte. Para empezar, entenderemos que la nutrición juega un papel importante en la incidencia del cáncer (González, 2006, S42), y especialmente frutas y verduras que contienen numerosos componentes potencialmente beneficiosos para la salud, como vitaminas, minerales, fibra, carotenoides y otras sustancias bioactivas como los compuestos (poli) fenólicos que pueden ayudar a prevenir el cáncer (Kushi et al., 2011, 41; Sestari et al., 2014, 111). En los últimos años se ha propuesto un incremento del consumo de alimentos que contienen fitoquímicos, entre los que se encuentra el licopeno, un tipo de carotenoide que ha sido estudiado por sus propiedades biológicas y fisicoquímicas en la prevención de enfermedades crónicas como el cáncer (Waliszewski y Blasco, 2010, 254).

El cáncer colorrectal es el tercer cáncer más común en los hombres (746.000 casos, 10,0% del total) y el segundo en mujeres (614.000 casos, 9,2% del total) en todo el mundo (Ferlay et al, 2012).

Factores de riesgo generales para el desarrollo de cáncer colorrectal incluyen la predisposición genética, factores ambientales y los riesgos adquiridos. Estos factores están involucrados en una progresión gradual de la mucosa colónica normal de pólipos adenomatosos a adenocarcinoma invasivo. El proceso neoplásico a menudo se desarrolla en individuos que han adquirido (somática) o heredado (la

línea germinal) mutaciones genéticas, que se promueven aún más por factores ambientales, dietarios, estilo de vida (sedentarismo, alcoholismo, tabaquismo). En Estados Unidos la incidencia del cáncer colorrectal se redujo en un 2,1% entre 1992 y 1996, y los datos actuales sugieren que las tasas de mortalidad también pueden estar disminuyendo. Estas tendencias pueden ser atribuibles al aumento de los esfuerzos de detección, intervención temprana con polipectomía profiláctica, y la mejora de las terapias adyuvantes. Esto ha alentado a seguir investigando en la prevención, detección y tratamiento del cáncer colorrectal (Bhadkamkar, Crane, Rodriguez-Bigas, Kopetz y Eng, 2011).

Se cree que los radicales libres y especies reactivas desempeñan un importante papel en diversas enfermedades humanas. El estrés oxidativo se define como el desequilibrio de oxidantes y antioxidantes a favor de los oxidantes, que puede conducir a daño celular (Kong et al., 2010, 1142). Fisiológicamente, la excesiva producción de oxidantes puede dar como resultado el daño oxidativo, debido a la oxidación de los lípidos, las proteínas y el ADN en las células. Entre los muchos antioxidantes, el licopeno ha demostrado beneficios de salud en la prevención del estrés oxidativo y carcinogénesis (Kong et al., 2010, 1142).

Licopeno

El licopeno, uno de los carotenoides más importantes, se ha estudiado cada vez más debido a los resultados positivos en la investigación relacionada con la reducción de riesgos de algunas enfermedades como el cáncer de próstata (Erdman, Ford y Lindshield, 2009, 229). El licopeno es un carotenoide que da color rojo a algunas frutas y verduras. Muchos estudios han asociado el compuesto con

un menor riesgo de enfermedades cardiovasculares y de cáncer de próstata. Como resultado, el licopeno puede ser considerado un alimento funcional, que justifica el interés en el estudio de este compuesto (Paes, Cunha y Viotto, 2015, 296; Ruhul Amin, Kucuk, Khuri y Shin, 2009, 2718).

Hay evidencia de que el licopeno puede ser preventivo contra la formación y el desarrollo de cáncer de colon, leucemia mieloide, linfoma y de próstata (Salman, Bergman, Djaldetti y Bessler, 2007, 368); aunque la actividad antioxidante del licopeno sea la base de su función preventiva del cáncer, se ha demostrado en estudios *in vitro* que el licopeno tiene varios mecanismos quimiopreventivos que incluye inducción de apoptosis y anti proliferación de células cancerígenas y actividad antimetastásica (Breemen y Pajkovic, 2008, 339; Béliveau y Gingras, 2007, 1908).

Tomate (*Solanum lycopersicum*)

La dieta mediterránea incluye el consumo de tomate crudo o en productos procesados como jugos, salsas y sopas, y es usado como fuente importante de antioxidantes contribuyendo a la ingesta diaria de licopeno. (Riahi y Hdider, 2013, 90). El consumo regular de tomate fresco o productos procesados ha sido inversamente correlacionado con la aparición de enfermedades cardiovasculares y cáncer (Ilahy, Hdider, Lenucci, Tlili y Delessandro, 2011, 255; Tang, Cho, Pai y Chen, 2009, 426). Los componentes del tomate como el licopeno, fenoles, flavonoides y vitamina C y E son los principales responsables de la capacidad antioxidante en tomates crudos y procesados, comer la fruta entera, incluyendo piel y semillas aumenta entre un 40 y 53% la cantidad de los principales antioxidantes (Toor y Savage, 2005,

487); el licopeno por ejemplo ha demostrado además tener capacidad para reducir el colesterol LDL (Abete et al., 2013, 28), se demostró que el consumo de tomate disminuye significativamente la incidencia de focos de criptas aberrantes (Sengupta, Ghosh y Das, 2004, 127).

La cantidad de licopeno en tomates frescos puede variar dependiendo de la especie, la madurez y las condiciones ambientales en las que la fruta madura. Normalmente los tomates contienen cerca de 3 a 5 mg de licopeno por 100 g de fruta cruda (Waliszewski y Blasco, 2010, 255).

Papaya (*Carica papaya*)

Carica papaya, pertenece a la familia *Caricaceae*, tiene un gran potencial de ser medio de prevención y tratamiento de varias enfermedades, tales como cáncer, diversos trastornos alérgicos y también puede servir como inmunoadyuvante para terapias de vacunas. Derivado originalmente desde la parte sur de México, *Carica papaya* es una planta perenne, y se distribuye actualmente en toda la zona tropical (Otsuki et al., 2010, 760). La papaya es un fruto utilizado por sus amplias aplicaciones en salud, como tratamiento de úlceras y dermatitis, para usos gastrointestinales como antihelmínticos y antibacterianos y usos tradicionales para control de fertilidad; la papaya junto con la guayaba y el tomate se encuentran entre los cinco frutos más benéficos nutricionalmente, recomendadas por su alto contenido en provitamina A, ácido ascórbico, ácido fólico, potasio y fibra. La papaya es considerada buena fuente de licopeno con un valor promedio de 0.36 a 3.4 mg/100g de peso fresco (Khairul Ikram, Stanley, Netzel y Fanning, 2015, 201) (Paes, Cunha y Viotto, 2015, 296). La papaya tiene un beneficio potencialmente

profiláctico para el manejo dietario del cáncer y la diabetes (Aruoma, Somanah, Bourdon, Rondeau y Bahorun, 2014, 66). El contenido de licopeno en la papaya es diferente durante las etapas de madurez, aumentando considerablemente con la maduración (Gayoso-García Sancho, Yahia y González, 2011, 1285)

Guayaba rosada (*Psidium guajava*)

La guayaba es una planta perteneciente a la familia *Myrtaceae* y es nativa de América tropical, es usada tradicionalmente como antidiarréico, aunque otros usos han sido sugeridos que incluyen tratamiento de gastroenteritis, disentería, trastornos intestinales y estomacales debido a infecciones por patógenos, heridas, acné, trastornos cardiovasculares, dolencias inflamatorias, entre otras (Bontempo et al, 2012, 22). Reporta ser buena fuente de antioxidantes como el licopeno (Kong e Ismail, 2011, 53; Levy y Carley, 2012, 202), inhibidor potente de oxígeno singulete, igualmente tiene la capacidad de atrapar radicales peroxilo para inhibir la oxidación del ADN, la peroxidación lipídica y la oxidación de lipoproteínas de baja densidad, pudiendo, pudiendo ser utilizado para beneficios quimiopreventivos (Chandrika, Fernando y Ranaweera, 2009, 559).

El licopeno en la guayaba demostró ser un potente antioxidante para prevención de daño oxidativo, tiene un significativo efecto protector contra daño celular inducido por H_2O_2 (Kong et al., 2010, 1147). Se demostró que el mecanismo de acción antioxidante de la guayaba es la captación de radicales libres y la reducción de intermediarios de oxidación (Tachakittirungrod, Okonogi y Chowwanapoonpohn, 2007, 381) al igual que hay evidencia experimental de que la guayaba es capaz de inducir detención del ciclo celular confirmando las propiedades anticancerígenas

que le confieren (Bontempo et al., 2012, 30).

Metodología

Para la localización de los documentos bibliográficos se utilizó varias fuentes documentales. Se realizó una búsqueda bibliográfica de los últimos diez años (2005 – 2015) en bases de datos bibliográficas como PubMed, AccessMedicine, EbscoHost, Nature, Ombid, Science Direct, utilizando los descriptores: antioxidantes, licopeno, tomate (*Solanum lycopersicum*), papaya (*Carica papaya*), guayaba rosada (*Psidium guajava*), cáncer colorrectal, nutrición y sus posibles combinaciones; materiales bibliográficos de bibliotecas y centros de documentación que pertenezcan al G8. Se redujo la información eliminando todo aquello que no sea esencial; se seleccionaron aquellos documentos que informaran sobre los aspectos generales y específicos de cada palabra clave, se tuvo en cuenta las investigaciones *in vivo* de las frutas en mención y del cáncer colorrectal; se clasificó, analizó e integró la información según el contenido para luego darle orden y prioridad en la redacción.

A continuación en la siguiente figura se presentan las gráficas bibliométricas de la búsqueda realizada para los términos “lycopene antioxidant” (Figura 1A), “lycopene antioxidant tomato solanum lycopersicum” (Figura 1B) y “lycopene cancer” (Figura 1C). Sin embargo al combinar los términos anteriores con el fruto de la papaya, la guayaba o específicamente cáncer colorrectal no se generaban, y la cantidad de referencias bibliográficas encontradas fueron 33 (desde 1991 hasta 2016), 18 (entre los años 1999 a 2014), 79 (1994 hasta 1994).

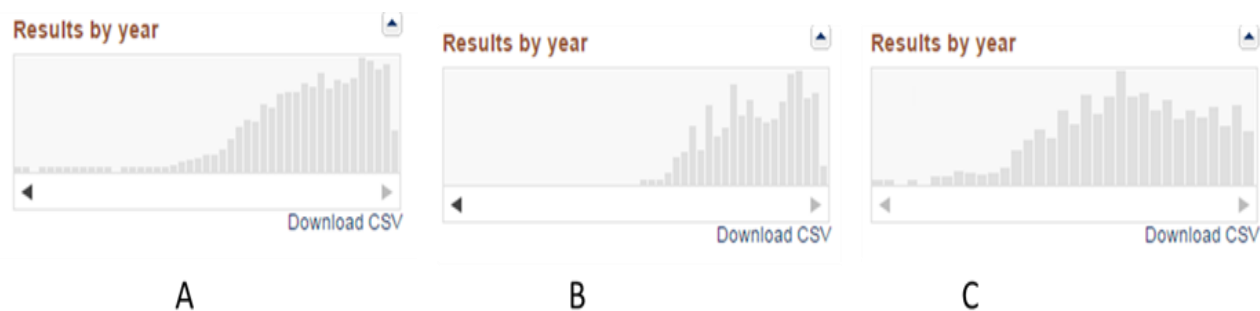


Figura 1. Imagen bibliométrica según la base de datos para documentos que incluyan los términos *lycopene antioxidant* (A), *lycopene antioxidant tomato solanum lycopersicum* (B) y *lycopene cancer* (C).

Se elaboró una entrevista a oncólogo clínico y nutricionista para abordar temas de su competencia y enfatice en resultados observados a lo largo de sus profesiones.

Se consideró la información que presentan las instituciones que tratan e investigan el cáncer como Worldwide Cancer Research, American Cancer Society, International Agency for Research on Cancer –WHO y publicaciones de hospitales especializados en cáncer así como St. Jude Children’s Research Hospital.

Capítulo 1. Carcinogénesis colorrectal y el papel del licopeno como agente antioxidante protector contra el cáncer colorrectal.

Una neoplasia o tumor es una enfermedad que se caracteriza por crecimiento excesivo, incontrolado y propagación de células diferenciadas estructural y biológicamente anormales (Tanaka, 2009, 1). El cáncer colorrectal es un término que se emplea para el cáncer que se origina en el colon o el recto. A estos cánceres se les puede llamar por separado dependiendo del lugar donde se origina. Tanto el cáncer de colon como el cáncer de recto comparten muchas características en común. La pared del colon y del recto está compuesta por varias capas, el cáncer colorrectal se origina en la capa más interna (la mucosa) y puede crecer a través de algunas o de todas las demás capas (lámina propia, submucosa y muscular); la etapa o estadio del cáncer colorrectal depende en gran medida de cuán profundo crece en estas capas. El estadio describe la extensión del cáncer en el cuerpo. Para el cáncer colorrectal, la etapa se basa en cuán lejos el cáncer ha crecido hacia la pared del intestino, si ha alcanzado o no las estructuras cercanas, o si se ha propagado o no a los ganglios linfáticos o a órganos distantes.

Sistema de clasificación por etapas del AJCC

El sistema de clasificación por etapas del cáncer colorrectal es el que provee el *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*. También se conoce algunas veces como el sistema TNM. El sistema TNM describe tres piezas clave de información:

- La letra **T** describe cuán lejos el tumor primario ha crecido hacia la pared

del intestino y si ha crecido hacia las áreas adyacentes.

- La letra **N** describe la extensión de la propagación a los ganglios (nódulos) linfáticos regionales. Los ganglios linfáticos son pequeños grupos, en forma de frijol, de células del sistema inmunológico muy importantes en la lucha contra las infecciones.
- La **M** indica si el cáncer se ha propagado (ha producido metástasis) a otros órganos del cuerpo. El cáncer colorrectal se puede propagar a casi cualquier parte del cuerpo, pero los lugares más comunes de propagación son el hígado y los pulmones.

Una vez que se han determinado las categorías T, N y M, de una persona, usualmente después de la cirugía, esta información se combina en un proceso llamado *agrupamiento por etapas*. La etapa se expresa en números romanos desde la etapa I (la menos avanzada) hasta la etapa IV (la más avanzada).

Grados del cáncer colorrectal

Otro factor que puede afectar su pronóstico de supervivencia es el grado de su cáncer. El grado describe cuán parecido es el cáncer al tejido normal cuando se observa con un microscopio.

La escala utilizada para clasificar por grados a los cánceres colorrectales va del 1 al 4. El grado 1 (G1) significa que el cáncer se parece mucho al tejido normal colorrectal. Mientras que el grado 4 (G4) significa que el cáncer se ve muy anormal. Los grados 2 y 3 (G2 y G3) están en algún lugar intermedio. A menudo, el grado se simplifica como de bajo grado (G1 o G2) o de alto grado (G3 o

G4).

Los cánceres de bajo grado tienden a crecer y propagarse más lentamente que los cánceres de alto grado. En la mayoría de los casos, el pronóstico es mejor para los cánceres de bajo grado que para los cánceres de alto grado de la misma etapa (American Cancer Society).

Más de 1 millón de nuevos casos de cáncer colorrectal (CCR) se diagnostican cada año en todo el mundo. CCR es la tercera neoplasia maligna más común y cuarta más común de causa de mortalidad por cáncer en todo el mundo (Terzic, Grivennikov y Karin, 2010, 2101).

El cáncer colorrectal se puede diagnosticar cuando un paciente presenta síntomas o como el resultado de un programa de cribado. A excepción de los pacientes con cánceres obstructivos o perforados, la duración de los síntomas no se correlaciona con el pronóstico. Dado que el cáncer colorrectal no produce síntomas tempranos y porque muchos de los síntomas del cáncer colorrectal no son específicos (cambio en los hábitos intestinales, malestar abdominal en general, la pérdida de peso sin causa aparente, cansancio constante), los esfuerzos agresivos en la detección a través de los programas de cribado son esenciales. Los síntomas del cáncer colorrectal - dolor abdominal intermitente, náuseas o vómitos - son secundarias a la hemorragia, obstrucción o perforación. Una masa palpable es común con el cáncer de colon derecho. El sangrado puede ser agudo y más comúnmente aparece como sangre roja mezclada con las heces. Sangre oscura es más comúnmente secundaria a sangrado diverticular. De vez en cuando,

melenas pueden estar asociadas con un cáncer de colon derecho. Pérdida de sangre oculta crónica con anemia por deficiencia de hierro se produce con frecuencia. Estos pacientes pueden presentar debilidad y alto gasto cardíaco congestivo. Menores grados de sangrado se pueden detectar como una parte de una prueba de sangre oculta en heces. Obstrucción maligna del intestino grueso es más comúnmente asociado con el cáncer del colon sigmoide. Si la válvula ileocecal es competente, tales obstrucciones se manifiestan como una enfermedad abdominal aguda. Si la válvula ileocecal es incompetente, la enfermedad es más insidioso, con el aumento de estreñimiento y distensión abdominal notado durante muchos días. El principal diagnóstico diferencial del cáncer incluye diverticulitis, tenesmo y síntomas incluso urinarios o dolor perineal pueden estar presentes en los tumores de recto localmente avanzados. Sin embargo, el cáncer de colon es una enfermedad altamente tratable y a menudo curable cuando se localiza en el intestino y con una mejor respuesta cuando son tratados en un estadio temprano. La cirugía es el tratamiento primario y el resultado de cura es de aproximadamente el 50% de los pacientes. La recurrencia después de la cirugía es un problema importante y es a menudo la causa final de muerte (Labianca, Beretta, Kildani, Milesi y Merlin, 2010, 106).

Factores de riesgo

Factores dietarios

Los factores de riesgo para CCR incluyen la obesidad, consumo de alcohol y tabaco y factores dietarios, como la dieta occidental, que incluye grandes cantidades de carne roja y grasa, bajas cantidades de verduras, frutas y fibra. Varios

compuestos se han encontrado para reducir el riesgo de CCR, incluyendo carbohidratos (inulina y oligofructosa), ácidos grasos insaturados n-3, vitaminas, minerales (calcio y selenio) y fitoquímicos (resveratrol, curcumina) (Terzic et al, 2010, 2101).

El cáncer colorrectal ocurre más comúnmente en forma esporádica y se hereda en sólo el 5% de los casos. La dieta es definitivamente el factor exógeno más importante identificado hasta ahora en la etiología del cáncer colorrectal. El Fondo Mundial para la Investigación del Cáncer y el Instituto Americano para la Investigación del Cáncer concluyeron que el cáncer colorrectal es en su mayoría prevenible si se lleva una dieta apropiada y se tiene en cuenta los factores asociados (Labianca et al, 2010, 106; Aggarwal, Prasad, Sung, Krishnan y Guha, 2013, 37). La evidencia de que la carne roja, carne procesada, consumo considerable de bebidas alcohólicas (más de 30 g de etanol por día), grasa corporal y grasa abdominal y los factores que conducen al adulto alcanzar mayor talla, o sus consecuencias, son causas de cáncer colorrectal, y son convincentes. Los alimentos que contienen fibra dietética, así como ajo, leche y calcio, probablemente protegen contra este tipo de cáncer. Existe evidencia limitada que sugiere que vegetales sin almidón, las frutas, los alimentos que contienen ácido fólico, así como el pescado, los alimentos que contienen vitamina D y selenio protegen contra el cáncer colorrectal. Los alimentos que contienen hierro, alimentos que contienen grasas de origen animal, el queso y los alimentos que contienen azúcares son las causas de este tipo de cáncer (WCR/AICR, 2011).

Factores no dietarios

Los factores de riesgo no dietéticos establecidos para el cáncer de colon incluyen el fumar tabaco, el uso crónico de medicamentos antiinflamatorio no esteroideos (AINEs) y aspirina. Fumar ha sido consistentemente asociado positivamente con adenomas colorrectales grandes, que son generalmente aceptadas como lesiones precursoras de cáncer colorrectal. Por lo tanto la exposición a los componentes del tabaco puede ser un factor desencadenante para la carcinogénesis colorrectal. La enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) aumenta el riesgo de cáncer de colon (Labianca et al, 2010, 106; Rajamanickam y Agarwal, 2008, 460). La evidencia de que la actividad física protege contra el cáncer colorrectal es convincente, aunque la evidencia es más fuerte para el cáncer de colon que para el cáncer de recto (WCR/AICR, 2011).

Cáncer de vía tipo colitis: está bien reconocido que el cáncer colorrectal (CCR) ocurre en un alto porcentaje de pacientes con colitis ulcerativa de más de 8-10 de duración. Además, la displasia plana se piensa que es una lesión precancerosa que ocurre en la mucosa colónica en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (IBD). Por lo tanto, la IBD asociada con CCR se cree que ocurre por una progresión de no displasia a displasia indefinida a displasia de bajo grado a displasia de alto grado y a carcinoma. Varios genes relacionados con la inflamación, transcritos por el factor de transcripción común, factor nuclear kB (NF-kB), como ciclooxigenasa (COX-2), óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), interferón γ , factor α de necrosis tumoral e interleuquina- 1β , se incrementan en la mucosa inflamada y mantienen niveles elevados neoplasmas colónicos. NF-kB es un regulador central

de la activación de la transcripción de un número de genes implicados en la adhesión celular, la respuesta inmune y pro-inflamatoria, la apoptosis, la diferenciación y el crecimiento. La inducción de estos genes en las células epiteliales intestinales por activación del NF- κ B influye profundamente en la inflamación de la mucosa y su reparación. Sin embargo, la activación crónica de NF- κ B induce promoción de la renovación de las células epiteliales y la generación de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (RONS) (Echeverry y Mockus, 2008, 133). Se cree que la intensificada renovación de células epiteliales y de daños de ADN causados por RONS parece conducir los procesos de carcinogénesis (Tanaka, 2009, 1).

Inflamación y cáncer colorrectal

Se ha establecido una relación entre inflamación y generación de tumores. La inflamación del intestino es un factor de riesgo importante para el desarrollo de cáncer de colon. Se ha explicado el papel de distintas células inmunes, citoquinas y otros mediadores inmunes prácticamente en todas las etapas de generación de tumor de colon (iniciación, promoción, progresión y metástasis) (Terzic et al, 2010, 2101; Rajamanickam y Agarwal, 2008, 460).

El cáncer asociado a colitis es el subtipo de CCR que está asociado a enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), es difícil de tratar y tiene una alta mortalidad. Más del 20% de los pacientes con IBD desarrollan cáncer asociado a colitis (CAC) en los 30 años del inicio de la enfermedad y más del 50% de estos morirán de CAC (Terzic et al, 2010, 2101).

Algunas de las etapas esenciales de desarrollo de cáncer, que incluye

formación de foco de criptas aberrantes, pólipos, adenomas y carcinomas son similares entre CAC y CCR no inflamatoria. (Terzic et al, 2010, 2101; Rajamanickam y Agarwal, 2008, 460). Genética común y vías de señalización como Wnt, K-ras, B-catenina, p53, factor transformador de crecimiento (TGF- β) y proteínas reparadoras de daños de ADN (MMR) son alteradas en CCR esporádico y CAC, sin embargo la sincronización de p53 e inactivación de adenoma polipomatosa familiar (APC) y activación de K-ras pueden diferir entre CCR y CAC. Figura 2.

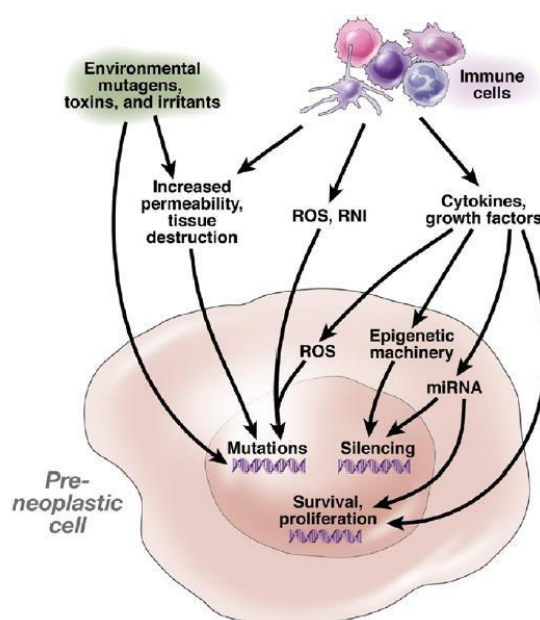


Figura 2. Inicio de CCR esporádico CAC. Mutágenos ambientales inician mutaciones en células epiteliales en el cáncer de colon esporádico mientras que los ROS y los RNI, producidos por células en procesos inflamatorios, pueden causar daños en el ADN que en adición a otros mutágenos pueden iniciar CAC. Las citoquinas de células inflamatorias pueden aumentar ROS y RNI intracelular en células premalignas, dando como resultado cambios epigenéticos que apagan los supresores de tumores y la iniciación de progresión tumoral. miARN (microARN);

ROS (especies reactivas de oxígeno); RNI (intermediario reactivo de nitrógeno). (Terzic et al, 2010, 2102).

CCR es causado por acumulación de mutaciones en oncogenes y genes supresores de tumores; algunas de estas conllevan a la activación aberrante de señalización de B-catenina (componente importante en la regulación transcripcional). Mutaciones en adenoma polipomatosa familiar (APC), β -catenina y otros componentes de esta vía, median la transcripción de células preneoplásicas individuales a focos de criptas aberrantes y luego en adenoma y CCR. La inflamación crónica, que conlleva a CAC, se caracteriza por producción de citoquinas proinflamatorias que pueden inducir a mutaciones en oncogenes y genes supresores de tumor e inestabilidad genómica. La persistente inflamación facilita la promoción de tumores mediante activación de la proliferación y propiedades antiapoptótica de las células premalignas, así como la progresión tumoral y la metástasis. Al igual que otros tumores malignos sólidos, el CCR y tumores asociados a colitis son infiltrados por varios tipos de células inmunes. Células del sistema inmune innato, como neutrófilos, mastocitos, células asesinas naturales (NK), células dendríticas (DC) y macrófagos asociados a tumor pueden ser fácilmente detectados en estos tumores. Células del sistema inmune adaptativo también son recluidas en tumores colorrectal y asociado a colitis, donde tienen papel pro o antitumoral. En CCR y CAC, la vigilancia inmunológica puede mediar la detección y eliminación temprana de células transformadas y focos de criptas aberrantes y también mantener tumores pequeños en estado latente. La inmunovigilancia puede ser también importante durante la metástasis, cuando números pequeños o células metastásicas

individuales viajan y pueden ser atacados por células inmunes antitumorales que no son inhibidas por factores en el microambiente tumoral. Las células T reguladoras, que son abundantes en el intestino, suprimen la inflamación y la respuesta antitumoral inmune, son células antitumorales en cánceres gastrointestinales (Terzic et al, 2010, 2101).

Es poco probable que la inflamación inicie un CCR esporádico porque la mayoría de las células inmunes intratumorales son reclutadas después de que se forma el tumor, en este caso la inflamación crónica no precede, sino que sigue el desarrollo del tumor. Sin embargo, después de que se forme el tumor, el microambiente inflamatorio localizado puede promover acumulación de mutaciones adicionales y cambios epigenéticos. Las células inflamatorias activadas producen especies reactivas de oxígeno (ROS) y productos intermedios reactivos de nitrógeno que pueden inducir al daño y mutación en el ADN (Terzic et al, 2010, 2101).

NF-kB y cánceres colorrectales. La mayoría de las citoquinas promotoras de tumor son activadas vía factor NF-kB de transcripción (junto con otro estímulo inflamatorio) o señalización activada de NF-kB en células premalignas y células inmune-inflamatorias. La activación de NF-kB puede apoyar la tumorigénesis mediante el aumento de la proliferación celular, angiogénesis, inhibición de la muerte celular y la promoción de la invasión de células y metastasis (Echeverry y Mockus, 2008, 133).

Citoquinas de señalización y promoción tumoral. La mayoría, pero no todas las citoquinas promotoras de tumores activan los receptores en las células del epitelio intestinal que activan los factores de transcripción de oncogénesis y otras vías

de señalización oncogénicas, como señal extracelular regulada por quinasa o blanco de rapamicina de mamífero Akt (mTOR). Las citoquinas que promueven los tumores colorrectal y asociado a colitis incluyen el desarrollo de TNF, IL-6 y IL-1. En cambio, las citoquinas IL-10 y TGF- β inhiben la tumorigénesis colorrectal. La mayoría de las citoquinas promotoras de tumores son producidas por macrófagos y DC de la lámina propia durante etapas tempranas del desarrollo del CAC o por células T durante etapas tardías de la progresión del tumor (Terzic et al, 2010, 2101).

Síntesis de prostaglandinas, inflamación y tumorigénesis colorrectal. COX2 es un mediador inducible de síntesis de prostaglandina y un factor importante en la tumorigénesis colorrectal. La expresión del COX2 está regulada positivamente en el tumor colorrectal y en modelos experimentales de CAC. Los efectos protumorigénicos de COX2 están mediados por su principal producto final, PGE₂; tumores colorrectales humanos han incrementado los niveles de PGE₂. Estos mediadores de la inflamación son componentes importantes de los tumores malignos colorrectales, o al menos de CCR esporádico.

Los mecanismos protumorigénicas de COX-2 incluyen la inhibición de la apoptosis; el PGE₂ activa la señal dependiente de β -catenina, la cual promueve la supervivencia y la proliferación. La COX-2 también estimula la angiogénesis tumoral mediante la inducción de producción de VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) y factor de crecimiento de fibroblastos básicos e incrementa la diseminación del tumor alterando las propiedades de adhesión de las células e incrementando la actividad metaloproteínasa de la matriz (Terzic et al, 2010, 2101).

Inflamación en la invasión y metástasis. Células inmunes e inflamatorias

están presentes en tumores avanzados y metastásicos, especialmente en el borde delantero del tumor donde la invasión toma lugar. Las citocinas y quimiocinas pueden servir como factores de crecimiento y supervivencia del tumor y pueden promover el crecimiento del tumor promoviendo la angiogénesis y suprimiendo la eliminación del tumor. Las quimiocinas pueden estimular directamente la migración de células malignas a través de los vasos sanguíneos, mientras que las citocinas como TNF α pueden incrementar la permeabilidad vascular y facilitar la intra y extravasación de semillas metastásicas (Terzic et al, 2010, 2101).

Factores genéticos

La vulnerabilidad genética al cáncer de colon se ha atribuido a síndromes poliposo o no poliposo. El síndrome poliposo principal es poliposis adenomatosa familiar (FAP), que se asocia con la mutación o pérdida del gen FAP. El cáncer colorrectal no poliposo hereditario (HNPCC) se asocia con mutaciones germinales en 6 genes de reparación del ADN (Labianca et al, 2010, 106; Rajamanickam y Agarwal, 2008, 460).

Atendiendo la forma en que se transmite, el cáncer colorrectal puede aparecer en una de tres formas: esporádica, familiar, y hereditaria. La forma esporádica es más común y no tiene el factor familiar o hereditario asociado hasta ahora, mientras que las formas familiar y hereditaria muestran el mismo patrón de herencia. Cánceres colorrectales hereditarios se desarrollan por medio de etapas definidas que van desde lesiones en la cripta del colon a través de adenomas para manifestar el cáncer. Se caracterizan por una acumulación de múltiples mutaciones en los genes y oncogenes supresores de tumores que afectan el equilibrio entre la

proliferación celular y la apoptosis. La vía de carcinogénesis colorrectal no es única y hay probablemente varios caminos para el inicio, el desarrollo y la progresión de los tumores colorrectales.

El término esporádico se utiliza generalmente para diferenciar cánceres que ocurren en individuos que no portan una mutación que confiere susceptibilidad tumoral de cáncer, ocurren en personas que portan una mutación conocida asociada con esta enfermedad. Esta diferencia no es absoluta debido a que el factor genético parece influir en la probabilidad de aparición del cáncer incluso en la presencia de una mutación específica. El término esporádico también se utiliza para describir el cáncer en individuos que carecen de una historia familiar de cáncer. La gran mayoría de los cánceres se considera esporádicos.

En el caso de los cánceres familiares, los estudios de población muestran una de dos a tres veces mayor riesgo de CCR en comparación con la población normal cuando familiares de primer grado tienen cáncer esporádico de colon (Labianca et al, 2010, 106).

Los factores hereditarios pueden determinar la susceptibilidad de un individuo a desarrollar adenomas y cáncer de colon, mientras que los factores ambientales determinan con mayor probabilidad cuál individuo está predispuesto genéticamente a desarrollar pequeños adenomas, adenomas grandes, y finalmente cáncer colorrectal (Clarens, 2004, 48). La identificación del pólipo adenomatoso es determinado como una lesión premaligna, junto con la buena supervivencia asociada con la enfermedad temprana, hacen del cáncer colorrectal un candidato ideal para el cribado. Hasta ahora hay dos estrategias de cribado disponibles:

prueba fecal de sangre oculta en heces (FOBT) y endoscopia. El método más extensamente examinado, FOBT, se ha demostrado en varios ensayos aleatorios que reduce la mortalidad por cáncer colorrectal en un 25% entre los asistentes al cribado. La colonoscopia tiene la ventaja de visualizar todo el colon, pero el procedimiento es costoso e implica la incomodidad sustancial, y tiene un riesgo de complicaciones tales como la perforación del intestino. El cribado debe ofrecerse a los hombres y mujeres mayores de 50 años hasta aproximadamente 74 años. El intervalo del cribado debe ser de 1-2 años. Las estrategias de cribado deben aplicarse dentro de los programas organizados, donde es posible, estimular una mayor conciencia pública de reducción potencial de riesgo a través de un cribado eficaz, para su posterior diagnóstico y tratamiento (Labianca et al, 2010, 106).

Poliposis hereditaria. La poliposis adenomatosa familiar (PAF) es un trastorno autosómico dominante que tiene como consecuencia el desarrollo de numerosos pólipos adenomatosos en el intestino grueso. Los pólipos aparecen normalmente en los primeros 20 o 30 años de vida y en pacientes con este trastorno, el riesgo de padecer cáncer colorrectal se aproxima al 100%. El gen responsable de la PAF se denomina gen de poliposis adenomatosa colónica (APC); esta proteína se une con la β -catenina y con otras proteínas y la zona de fijación de la β -catenina se conserva en la mayoría de las proteínas APC mutadas. La competencia que se establece entre el APC mutante y el APC en estado nativo para fijarse a la β -catenina o a otras dianas puede explicar el efecto negativo dominante. La mutación se produce casi con la misma frecuencia en adenomas esporádicos que en carcinomas. En adenomas pequeños se encuentran con mucha más frecuencia

mutaciones del APC que mutaciones ras, al igual que en los pólipos. La mutación del APC es la primera modificación genética que se detecta en la progresión del cáncer de colon y puede que en muchos de los casos sea la lesión que inicie el proceso maligno. Se ha demostrado que las mutaciones ras son frecuentes en los focos glandulares aberrantes no displásicos; cuando la mutación K-ras se produce antes que la del gen APC, la lesión tiene un menor potencial maligno (DeVita et al, 2000).

La mayoría de los CCR son no hereditarios y esporádicos, que hace que la detección temprana sea importante. Existe buena evidencia que demuestra la reducción de la morbilidad y la mortalidad asociadas con la detección temprana de lesiones invasivas y precursor de pólipos adenomatosos. Sin embargo, la mayoría de CCRs en el mundo son diagnosticados en una etapa avanzada. Por lo tanto, la atención se ha centrado en la detección de objetivos para la quimioprevención del cáncer para reducir el número de pacientes con CCR.

Hay personas de alto riesgo que son más susceptibles a las enfermedades crónicas, incluyendo el cáncer. Por lo tanto, los métodos que identifican a tales individuos de alto riesgo facilitará en gran medida la implementación de un espectro de técnicas de prevención específicas dirigidas a reducir el riesgo individual. Actualmente desarrolla tecnologías ómicas (genómica y proteómica) y mi RNAs, están guiando en la actualidad el desarrollo de agentes que también son capaces de dirigir los biomarcadores. Procesos moleculares específicos han sido objetivo para la intervención terapéutica, incluyendo receptores de factor de crecimiento, proliferación de señalización, el ciclo celular, la apoptosis, la

angiogénesis, el sistema inmunológico, etc., ya que la mayoría de los cánceres se caracterizan por alteraciones en ciertas vías de señalización y la identificación de la vía aberrante en pacientes con cáncer permite la terapia dirigida a tales vías específicas (Tanaka, 2009, 1).

El cáncer de colon no poliposo y hereditario (HNPCC) puede representar hasta el 5-10% de los casos de esta enfermedad en EE.UU. Se ha observado que el cáncer colorrectal asociado al síndrome aparece fundamentalmente en el colon derecho. La base molecular del HNPCC ya se ha determinado; se ha descubierto mediante análisis de enlace que el gen causante de este síndrome está localizado en el cromosoma 2p. Las mutaciones ras, APC y p53 aparecen con la misma frecuencia en los tumores del tipo HNPCC y en los del tipo no HNPCC. Una diferencia sustancial es que, mientras que los tumores no HNPCC son tremendamente aneuploides y presentan múltiples pérdidas de brazos cromosómicos, en los tumores HNPCC apenas se pierden alelos. Esto sugiere que los tumores colorrectales requieren un mayor mecanismo generador de variación genética. En los pacientes con HNPCC, esto se debe a mutaciones en el sistema de reparación del ADN; en los tumores no HNPCC, a una lesión sin identificar que ocasiona graves defectos en la integridad cromosómica (DeVita et al, 2000).

Características de la carcinogénesis colorrectal

El tracto intestinal consiste en el intestino delgado (duodeno, yeyuno e íleon) y el intestino grueso o colon. El colon es cubierto por el peritoneo, excepto por la parte distal, el recto. La longitud del colon humano es de aproximadamente 100-150 cms. Las principales funciones del intestino grueso es la recuperación de agua y

sales de las heces y de la propulsión de las heces cada vez más sólidas hacia el recto antes de la eliminación. La mucosa muscular es una característica destacada de la mucosa del intestino grueso. Contracciones rítmicas previenen obstrucción de las glándulas y mejora la expulsión de mucus.

Consistente con sus funciones, la mucosa tiene dos tipos de células: células de absorción y células calciformes secretoras de moco. Éstas están dispuestas en glándulas muy juntas rectas tubulares o criptas, que se extienden hasta la mucosa muscular (Tanaka, 2009, 1).

El epitelio de absorción del intestino grueso contiene un gran número de células de la cripta. Las células diferenciadas (enterocitos, células enteroendocrinas y células calciformes) ocupan la cripta. La parte restante de las criptas se componen de células madre y el compartimento progenitor de proliferación. Las células madre residen cerca de la parte inferior de la cripta y dan lugar a células progenitoras que son capaces de la diferenciación hacia todos los linajes epiteliales. La presencia de estas células hace que el epitelio del colon se autorrenueve más rápidamente en los mamíferos adultos. La renovación epitelial ocurre en las criptas a través de una serie coordinada de eventos tales como la proliferación, diferenciación y migración hacia el lumen del intestino grueso. De esta manera, el gran número de células producidas por el compartimiento de la cripta es compensado por apoptosis en la punta de la cripta en un proceso que requiere alrededor 2-3 días. La proliferación de los precursores de la cripta y células de la criptas diferenciadas forman una lámina continua de células con movimiento ascendente perpetuo. Las células madre en la parte inferior de la cripta escapan de este flujo (Tanaka, 2009,

1).

Todas las células dentro de la cripta se derivan de las células madre. Una de las células madre mitóticas permanece como una célula madre en la parte inferior de la cripta y la otra célula es levantada gradualmente hasta la superficie luminal de la cripta como una célula epitelial. Las células que alcanzan la parte más alta ejecutan la apoptosis y despegan sin replicar o diferenciarse. Por lo tanto, cualquier mutación en estas células tiene esencialmente ningún impacto en la renovación normal de la mucosa. Las células con daño en el ADN (genes mutados) no causan apoptosis y llegan a la parte más alta de la cripta y continúan proliferando. Esto es un cambio precanceroso, focos de criptas aberrantes (ACF), y es ampliamente utilizado como uno de los biomarcadores de cáncer de colon en experimentos quimiopreventivos.

Los avances en la comprensión de la biología de células madre y el papel de las células madre en enfermedades, tales como CCR, han sido notables en los últimos 15 años. En particular, los descubrimientos relacionados con el control de la proliferación de células madre y cómo la desregulación de la proliferación conduce a oncogénesis ha sido fundamental. La familia de factores de crecimiento WNT y eventos tales como la regulación de la localización nuclear de β -catenina parece ser central en la homeostasis normal en las células madre intestinales. Las mutaciones en los componentes de estas vías conducen al desarrollo de CCR (Tanaka, 2009, 1).

Secuencia de tipo adenoma-carcinoma

Este modelo supone que la mutación del gen APC se produce en la

primera etapa de la proceso de la carcinogénesis. El gen APC se ha identificado como un gen causante de la FAP y está implicado en la regulación de la β -catenina, la organización del citoesqueleto, la apoptosis, el control del ciclo celular y la adhesión celular. Mutaciones del APC ocurren hasta en un 80% de los adenomas y adenocarcinomas y el 4,3% de ACF. La proteína APC traducida del gen APC es un factor principal en la vía de señales Wnt y el gen APC regula la proliferación celular mediante la unión y la degradación de la proteína β -catenina que promueve la proliferación celular. Sin embargo, la proteína APC mutante no puede unirse y degrada la proteína β -catenina y, como resultado, la proteína β -catenina se trasloca al núcleo y se une al factor célula T-linfocito factor potenciador del factor de transcripción, que se dirige a los genes c-myc, cyclin y c-jun y promueve la proliferación celular. El gen K-ras es uno de los oncogenes y se asume que la mutación se produce después del gen APC en el CCR. Activación de mutaciones en los genes K-ras se han identificado en una gran variedad de carcinogénesis humana. Las formas mutadas se encuentran para estimular la proliferación celular, la transformación y diferenciación. Las mutaciones del gen Ras se producen en 58% de los adenomas de más de 1 cm y en 47% de los carcinomas. Sin embargo, las mutaciones K-ras se encuentran en 9% de los adenomas de menos de 1 cm de tamaño. Además, debido a la identificación de la misma mutación puntual en adenoma y adenocarcinoma del mismo paciente, se cree que la mutación del gen K-ras se produce durante la primera etapa de la carcinogénesis y es relacionados con un aumento del tamaño del tumor (Tanaka, 2009, 1).

El desarrollo del cáncer colorrectal es un proceso de múltiples etapas que

implica una pérdida sucesiva de genes. La disponibilidad de numerosos marcadores de ADN poli-mórfica proporciona un medio para la localización de otras mutaciones asociadas con la pérdida somática de heterocigosidad en el cáncer de colon y sugiere que otros genes supresores de tumores pueden estar implicados en la oncogénesis colorrectal más con la corriente de la formación de un pólipo. Se han observado alteraciones genéticas en muestras de tumor colorrectal en las diversas etapas del desarrollo neoplásico y se encontró que los cambios en el cromosoma 5q y el oncogén RAS tienden a ocurrir temprano en la vía. Mutaciones frecuentes se han encontrado en los K-ras usando ensayo de protección de ARNasa y la hibridación de análisis de ADN. Más abajo en la progresión a la malignidad es la supresión de una región del cromosoma 18. Esta región se ha eliminado con frecuencia en los carcinomas y adenomas avanzados pero sólo de vez en cuando a principios de los adenomas (Labianca et al, 2010, 106) Figura 3.

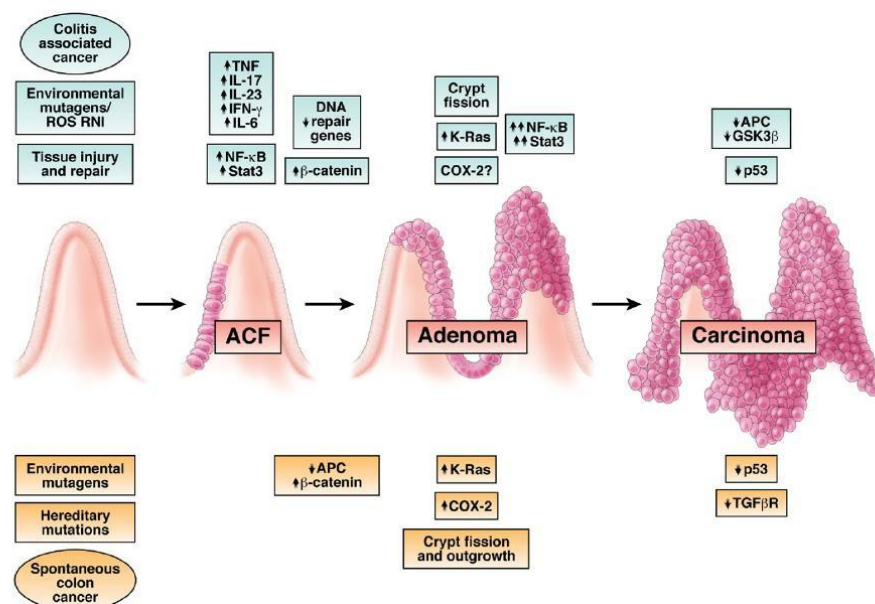


Figura 3. Mecanismos de CCR y desarrollo de CAC. CCR es causado por

acumulación de mutaciones en oncogenes y genes supresores de tumor; algunos de éstos conducen a la activación aberrante de señalización de β -catenina. Las mutaciones en APC, β -catenina, y otros componentes de esta vía median en la transición de las células preneoplásicas individuales a ACF y luego a adenoma y carcinoma colorrectal. La inflamación crónica, lo que lleva a CAC, se caracteriza por producción de citocinas proinflamatorias que pueden inducir a mutaciones en oncogenes y genes supresores de tumor (APC, p53, K-ras) y la inestabilidad genómica a través de diferentes mecanismos. La inflamación persistente facilita la promoción tumoral mediante la activación de la proliferación y propiedades antiapoptóticas de células premalignas, así como la progresión tumoral y metástasis. Existe una considerable superposición en los mecanismos de patogénesis de CCR y el CAC. GSK- β (glucógeno quinasa β sintasa); RNI (intermediario reactivo de nitrógeno); TGF (factor de crecimiento transformador) (Terzic et al, 2010, 2102).

Oncogen Ras y el gen p53

Entre las mutaciones más estudiadas implicadas en el desarrollo de CCR, se encuentran el oncongen Ras y el gen p53.

El CCR contiene una mutación K-ras en el exón 12 en alrededor de 40-50% de los casos. En la mucosa normal, la misma mutación se encuentra en aproximadamente 20% de los casos. El defecto de campo en CCR es similar al de otros tipos de cáncer con lesiones premalignas, en que los cánceres espontáneos por lo general surgen en los pólipos y la incidencia de recurrencia o múltiple pólipos es muy alta. (Tanaka, 2009, 1).

La familia de protooncogenes ras está formada por tres miembros: H-ras, K-ras y N-ras, los cuales codifican proteínas fijadoras de guanosina trifosfato (GTP) que están activas cuando el GTP aparece fijado. En el tumor colorrectal, el gen mutado suele ser el K-ras. Las mutaciones ras se producen en una etapa relativamente temprana de la progresión del tumor colorrectal. Estas mutaciones aparecen en aproximadamente un 50% de los carcinomas y pólipos displásicos de gran tamaño, pero en tan solo un 10 % de los adenomas pequeños. (Tanaka, 2009, 1).

La teoría de la carcinogénesis colónica sugiere una progresión ordenada en el desarrollo del tumor: 1. Mucosa normal, 2. Mucosa hiperproliferativa, 3. Pequeños pólipos con bajo potencial maligno, 4. Pólipos de mayor tamaño y con displasia, 5. Células transformadas pero no invasivas, que constituyen un carcinoma in situ, 6. Tumores invasivos pero no metastásicos y 7. Tumores con metástasis distantes. Figura 4.

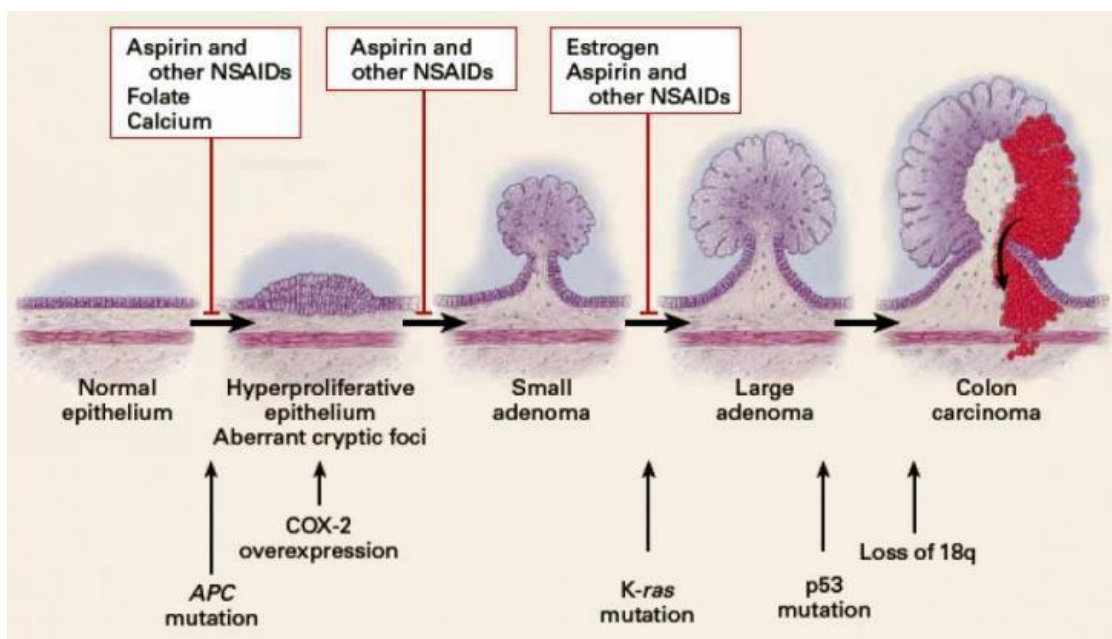


Figura 4. Esquema de la transformación del epitelio normal de colon en

cáncer colorrectal. Se sabe que la transformación del epitelio hiperproliferativo está asociada en muchos casos a mutaciones y/o defectos en el gen APC que conduce a la formación de criptas aberrantes, precursores de los pólipos intestinales. El proceso continua con la formación de adenomas que pueden crecer en tamaño. Estos pasos parecen mediados por la actividad aberrante de algunos genes como COX-2, Ras y p53. El último paso es la formación de carcinomas con capacidad proliferativa y migratoria. En la parte superior se mencionan los pasos que podrían ser interferidos por diferentes candidatos quimiopreventivos (Jänne y Mayer, 2000, 1960).

Se ha estudiado la pérdida del carácter heterocigótico en el genoma y descubrieron que la pérdida de alelos era frecuente y que ocurría en todos los tumores; esto indica que la integridad cromosómica es deficiente en el cáncer colorrectal.

Las pérdidas más frecuentes se producen en 18q y 17p, con una pérdida de aproximadamente del 75-80%. En el 17p la pequeña región delecionada corresponde al gen p53; después del análisis del alelo no delecionado en estos tumores se descubrió que estaba mutado en la mayoría de los casos. Las mutaciones no son frecuentes en tumores o en pólipos sin deleción del 17p. Se puede entonces suponer, que el p53 es un gen supresor de tumores y permanece inactivo a causa de mutaciones somáticas en las tres cuartas partes de los carcinomas colorrectales. El p53 es una proteína nuclear con una media vida muy corta, sus oligómeros se fijan al ADN y actúa como factor de transcripción, el aumento de su expresión provoca un bloqueo de la fase G1 y una apoptosis. El p53 regula el punto de control de la fase G1 en caso de daño del ADN, hipoxia y

otras posibles agresiones. Una célula con una expresión muy elevada del gen p53, o bien se para en la fase G1 y en ese tiempo repara su ADN, o bien sufre apoptosis. En cualquiera de los casos, se evita que pueda replicarse el ADN dañado, gracias a lo cual no se transmiten ni las mutaciones ni el daño genético. Por todo esto, la pérdida del p53 supondría una acumulación de mutaciones más rápida en el tumor y una disminución en la probabilidad de apoptosis como respuesta a la activación de los protooncogenes, el crecimiento incontrolado o a la hipoxia. La mutación del p53 es muy frecuente en los carcinomas de colon primarios, pero muy rara en el caso de los pólipos. Los tumores con un p53 mutado tienen peor pronóstico, lo cual es lógico si se tiene en cuenta que, en las células con este defecto, aumenta la diversidad genética y disminuye la respuesta apoptótica (DeVita, Hellman y Rosenberg, 2000).

El término "pólipo" no debe ser utilizado por sí mismo para el diagnóstico histológico. Pólipo es una descripción clínica de cualquier masa circunscrita de las células que se proyectan por encima de la superficie de la mucosa normal circundante. Los pólipos colorrectales pueden ser definidos como bien delimitados, masas circunscritas de displasia epitelial con división celular incontrolada de criptas. Las células transformadas individuales pueden generar subclones a través de nuevas mutaciones, con la posibilidad de una tasa de crecimiento mejorada. La mayoría de los adenomas se mantienen como lesiones benignas y asintomáticas, que pueden ser descubiertas por casualidad durante una endoscopia baja. Sin embargo, una pequeña fracción de estas lesiones pueden evolucionar hacia la malignidad y hay pruebas que indican que una gran mayoría (si no todos) de

los carcinomas colorrectales se desarrollan a partir de pólipos adenomatosos (Tanaka, 2009, 1).

Formas clásicas de CCR se caracterizan por el desarrollo a partir de pólipos adenomatosos a través de la secuencia adenoma-carcinoma, con la acumulación progresiva de alteraciones genéticas. En la década de 1980, varios investigadores japoneses comenzaron a informar que podían detectar el carcinoma de tipo plano con un diámetro inferior a 10 mm que surgen “*de novo*”, que tendían a llegar a las capas más profundas en una etapa anterior que el carcinoma de tipo polipoide en el adenoma. Este tipo plano de carcinoma muestra un menor número de mutaciones de los APC y genes K-ras que los carcinoma de tipo polipoide, aunque las mutaciones de los genes de p53 se ven en el mismo nivel que en el tipo de carcinoma polipoide (Tanaka, 2009, 1).

Las mutaciones en el p53, el APC, el DCC (delecionado en el cáncer de colon) y en los genes reparadores conllevan una inactivación de las funciones tendentes a reducir la probabilidad de carcinogénesis. En muchos de los tumores colorrectales solo se ha detectado la mutación de un protooncogén activado (ras). En esta enfermedad también pueden aparecer sobre expresados o desregulados otro protooncogenes, elementos de los procesos de transducción de señales o proteínas que pudieran estar implicadas en los fenómenos de adhesión celular o invasión tumoral (DeVita et al, 2000).

Quimioprevención

Hasta la fecha, el problema del cáncer y el fracaso de la quimioterapia convencional para conseguir una reducción en las tasas de mortalidad por

tumores malignos epiteliales comunes, como los carcinomas de pulmón, colon, mama, próstata y páncreas, indica una necesidad crítica de nuevos enfoques para controlar el desarrollo del cáncer. Uno de estos enfoques es la quimioprevención, que es un enfoque farmacológico a la intervención con el objetivo de detener o revertir el proceso de la carcinogénesis de múltiples pasos. El proceso carcinogénico puede ser impulsado por mutaciones y seguido por alteraciones posteriores en eventos fenotípicos, epigenética y genéticos. La modulación farmacológica de estas vías de regulación, que implica el uso eficaz de los medicamentos, micronutrientes y no nutrientes que bloquean el daño mutacional de ADN, por tanto, ofrece un gran potencial para la prevención del cáncer (Tanaka, Shnimizu y Moriwaki, 2012, 3202).

Clínicamente, la quimioprevención se clasifica como primaria, secundaria o terciaria. Quimioprevención primaria es adecuada para la población en general y para los que pueden estar en mayor riesgo de enfermedad. Quimioprevención Secundaria está dirigido a pacientes con lesiones premalignas que pueden progresar a una enfermedad invasiva. Los ejemplos de agentes quimiopreventivos principales incluyen fitoquímicos dietéticos y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Por otro lado, la quimioprevención terciaria está dirigida a prevenir la recurrencia de la enfermedad o (segundos) enfermedad primaria adicional en aquellos individuos que ya han sufrido terapia potencialmente curativa (Kristin, Landis y Neena, 2014, 19).

A nivel molecular, la quimioprevención del cáncer se caracteriza por la interrupción de, o al menos el retardo de, múltiples vías y procesos entre las

tres etapas de la carcinogénesis: la iniciación, promoción y progresión. Químicos o biomoléculas que inhiben la iniciación de la etapa son importantes para la conservación de ADN en su estado natal y se les conoce como "agentes de bloqueo", ya que "bloquean" las interacciones mutagénicas con el ADN. Los agentes bloqueantes pueden eludir el daño permanente e irreparable del ADN que se produce durante la iniciación mediante la inactivación o metabolismo directamente de carcinógenos, actuando como captadores de radicales libres, o fisiológicamente induciendo actividad enzimática antioxidante para desencadenar mecanismos de reparar del ADN.

En contraste con los agentes de bloqueo, compuestos que afectan a las etapas posteriores de la carcinogénesis (promoción y progresión) se denominan "agentes supresores" por su capacidad para disminuir la capacidad proliferativa de las células iniciadas. Interfieren con proliferación de células cancerosas regulando la señal en las vías de transducción como el factor nuclear kappa potenciador de células B activadas (NF- κ B), blanco mamario de rapamicina (mTOR), transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT3), y muchos otros y mediante la inhibición de enzimas del citocromo P450 que modulan la transducción de señal a elementos de respuesta a hormonas. Además, es probable que los agentes supresores reducen o retrasan la capacidad de las células cancerosas en evolucionar con propiedades metastásicas mediante la promoción de vías que conducen a la apoptosis e inhibiendo vías que conducen a la angiogénesis, transición epitelial mesenquimal (EMT), invasión, y la difusión (Kristin, Landis y Neena, 2014, 19).

Papel del licopeno como agente antioxidante y potencial anticancerígeno

La reciente búsqueda de nuevos fármacos contra el cáncer se centra más en los compuestos naturales de la dieta humana regular debido a que estos compuestos raramente presentan efectos secundarios graves pero actúan de manera eficiente en una amplia gama de objetivos moleculares implicados en la carcinogénesis (Kelkel, Schumacher, Dicato y Diederich, 2011, 925). La evidencia epidemiológica de los efectos protectores de frutas y verduras contra el cáncer, así como los mecanismos básicos por los que los fitoquímicos en frutas y verduras pueden proteger contra el desarrollo del cáncer, ha sido objeto de estudio desde hace varios años. A veces es difícil asociar el consumo total de frutas y verduras y la prevención del cáncer, pero podría estar asociado con algunas familias específicas o tipos de frutas y verduras. Por ejemplo, un alto consumo de tomate o productos a base de tomate se asocia constantemente con un menor riesgo de diferentes tipos de cáncer, de pulmón, de próstata y cáncer de estómago (Ilahy, Hdider, Lenucci, Tlili y Delessandro, 2011, 255); esta actividad protectora se atribuye al carotenoide licopeno, el cual puede estar en cantidades de 3 a 5 mg por 100 g de fruta cruda (Ilahy et al, 2011, 255).

El licopeno, es el pigmento principal responsable del color rojo intenso característico de frutas como el tomate maduro y en menor grado en guayaba, pomelo rosa, sandía y papaya (Kelkel et al, 2011, 925) (De la Rosa, Álvarez y González, 2010), es un antioxidante natural que puede prevenir el cáncer y las enfermedades del corazón. El licopeno es conocido como uno de los antioxidantes más potentes, aunque carece de actividad de provitamina A, sin embargo el licopeno

exhibe una constante de velocidad de desactivación del oxígeno singlete casi dos veces más alta que la del β - caroteno (Kelkel et al, 2011, 925) (De la Rosa et al, 2010). El aumento de la evidencia clínica apoya el papel del licopeno como un micronutriente con importantes beneficios de salud, debido a su papel en la protección contra una amplia gama de cánceres epiteliales. El nivel sérico de licopeno y tomates han sido inversamente correlacionado con la incidencia de cáncer gastrointestinal, pulmón, mama y próstata (Palozza, Parrone, Simone y Catalano, 2011, 1846).

El licopeno en el estado excitado tiene insuficiente energía para causar la excitación de otras moléculas y generar especies reactivas. Su exceso de energía se disipa a través de una serie de rotación y las interacciones vibracionales con moléculas circundantes, y luego el carotenoide regenerado es capaz de aplacar moléculas de oxígeno singlete adicional. De esta manera, miles de moléculas de oxígeno singlete pueden ser aplacadas por una sola molécula de licopeno antes de ser degradada (Palozza et al, 2011, 1846).

La capacidad de aplacamiento de un carotenoide depende principalmente del número de dobles enlaces conjugados que contenga, lo que explica la gran eficacia del licopeno en el aplacamiento del oxígeno singlete. Otro mecanismo para la actividad antioxidante de licopeno es la reacción con radicales libres. Los radicales de carotenoides con centro de carbono formados en estas reacciones se estabilizan por la cadena larga de polieno. La densidad electrónica no es uniforme a lo largo de la cadena pero es mayor hacia los extremos, que son por lo tanto los sitios preferidos para la reacción.

Los carotenoides de la dieta reaccionan con un amplio grupo de radicales como $\text{CCl}_3\text{O}_2^\bullet$, RSO_2^\bullet , NO_2^\bullet , y varios radicales arilperóxidos a través de transferencia de electrones produciendo un radical catión del carotenoide.

Los radicales menos fuertemente oxidantes, tales como radicales alquilperoxilo puede conducir a la transferencia de átomo de hidrógeno generando un carotenoide neutral (Palozza et al, 2011, 1846).

El estrés oxidativo es un componente clave en la vinculación de toxicidad ambiental al proceso carcinogénico de varias etapas. Las ROS se generan en respuestas a estímulos tanto endógenos como exógenos. La evidencia de ambos tanto en estudios *in vivo* como *in vitro* ha vinculado a agentes ambientales como la radiación, xenobióticos y compuestos clorados, como inductores significativos de daño celular a través de la toxicidad mediada por ROS.

Para contrarrestar la lesión mediada por ROS, existen sistemas de defensa antioxidantes endógenos y función de quelación y aclaramiento de la actividad intracelular de ROS y la acumulación y el mantenimiento óxido-reductor. Esto es muy importante en el caso de desequilibrio intracelular (como resultado de estrés oxidativo crónico) en el que el daño ocurre a macromoléculas celulares (ADN, lípidos y proteínas) que dará como resultado modificación irreversible de la viabilidad y función celular. Las defensas antioxidantes enzimáticas endógenas (superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa y la catalasa) puede contrarrestar microambientes oxidativos quelando la superóxido y varios peróxidos. Además, los antioxidantes endógenos no enzimáticos (vitaminas E y C, coenzima Q, β -caroteno y glutatión) tienen la capacidad de aplacar la actividad de ROS.

El estrés oxidativo crónico y acumulativo induce modificaciones deletéreas a

una variedad de componentes macromoleculares, tales como ADN, lípidos y proteínas. ROS también puede mediar un ataque indirecto al ADN, principalmente por reacción con otros componentes celulares (fosfolípidos), lo que resulta en la generación de intermediarios reactivos secundarios y una irreversiblemente a las bases de ADN, formando aductos de ADN. La formación de aductos de ADN es fundamental en el proceso cancerígeno, ya que, si tales aductos escapan a mecanismos de reparación celular y persisten, pueden conducir a un microespaciado y finalmente a mutaciones (Tarlovsky, 2013, 15).

Tasas elevadas de especies reactivas del oxígeno se han detectado en casi todos los tipos de cáncer, donde promueven muchos aspectos del desarrollo y progresión tumoral. Sin embargo, las células tumorales también expresan niveles aumentados de proteínas antioxidantes para desintoxicación de ROS), lo que sugiere que se requiere un delicado equilibrio de los niveles de ROS intracelulares para la función celular de cáncer. Además, generado el radical, la ubicación de su generación, así como la concentración local son importantes para las funciones celulares de ROS en el cáncer (Palozza et al, 2011, 1846).

Similar a la curcumina y el resveratrol, el licopeno posee propiedades beneficiosas para la salud, que van desde efectos hipocolesterolémicos y cardioprotectores hasta una actividad antiinflamatoria y anti-mutagénico y potencialmente contra el cáncer (Kelkel et al, 2011, 925; De la Rosa et al, 2010).

Además de ser un antioxidante directo, el licopeno también ejerce propiedades antioxidantes indirectas mediante la inducción de la producción de enzimas

celulares tales como superóxido dismutasa, glutatión S-transferasa y quinona reductasa que también protege a las células de especies reactivas de oxígeno y otras moléculas electrofílicas (De la Rosa et al, 2010; Palozza et al, 2011, 1846).

El potencial quimiopreventivo del licopeno puede ser explicado parcialmente por su fuerte actividad de bloqueo del oxígeno singlete, que es el más eficaz de 600 carotenoides presentes en la naturaleza y se basa en su estructura química; el licopeno es un hidrocarburo tetraterpeno con cadena de polieno con 11 enlaces dobles conjugados y dos dobles enlaces no conjugados que pueden ser fácilmente atacados por reactivos electrofílicos, resultando en una extrema reactividad hacia el oxígeno y los radicales libres. Los carotenoides en general podrían reaccionar con los radicales libres en tres formas principales, que incluye la transferencia de electrones, la abstracción de hidrógeno y la adición de radical. Debido a su naturaleza altamente lipofílica, el licopeno ejerce su actividad antioxidante máxima a nivel de las membranas celulares e interactúa con componentes lipídicos. A través de la protección de las membranas de la peroxidación lipídica, contrarresta la iniciación del tumor.

Considerando que los efectos quimiopreventivos de licopeno se basan principalmente en su actividad antioxidante, el licopeno también previene la promoción de la carcinogénesis por interferencia de diversos procesos celulares, incluyendo la progresión del ciclo celular y la modulación de las vías de transducción. En este sentido, se puede decir que el licopeno afecta a la cascada inflamatoria. Una revisión reciente resume los efectos anti-inflamatorios de licopeno, que incluyen la modulación de la ciclooxigenasa (COX) y la expresión de la

lipoxigenasa (LOX), la interferencia con el factor nuclear NF- κ B, proteína activadora (AP) -1 y la proteína activada por la mitógeno quinasa (MAPK) de señalización y posterior regulación de la sintasa inducible del óxido nítrico (iNOS). Se demostró que el licopeno afecta la señalización Ras en células de carcinoma de próstata y colon mediante la inhibición de la expresión de la 3-hidroxi-3- metilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA) y modulando de esta manera la vía del mevalonato. En consecuencia, esta GTPasa permanece inactiva e incapaz de activar la cascada MAPK, que suprime por último la activación de Ras dependiente de NF- κ B (Kelkel et al, 2011, 925).

La evidencia creciente sugiere que el licopeno puede inhibir el crecimiento de células cancerosas mediante la protección directa de biomoléculas críticas, incluyendo lípidos, proteínas y ataque al ADN de ROS (Palozza et al, 2011, 1846).

Si bien la actividad antiapoptótica no es objeto de este trabajo, se puede considerar esta característica, puesto que la apoptosis es sin duda uno de las más potentes defensas contra el cáncer, ya que la evasión de la apoptosis es uno de los sellos para la promoción y progresión de cáncer, así como la resistencia al tratamiento.

Mientras que el uso de potentes antioxidantes como el licopeno parece ser un enfoque racional para actuar contra la carcinogénesis inducida por el estrés oxidativo en la etapa de iniciación. Los estudios señalan que el licopeno puede modular los procesos celulares, tales como la proliferación celular, la diferenciación celular, la señalización celular, apoptosis, etc., en varios modelos de la tumorigénesis. Se ha demostrado que el licopeno induce la apoptosis mitocondrial

en células LNaCP y células HuCC (carcinoma humano de colon). Algunos estudios infieren que el producto metabolito del licopeno, en lugar de la molécula intacta, puede actuar a nivel del gen para modular la expresión de los genes relevantes e inducir la apoptosis en células de cáncer. Se ha sugerido que puede depender de la formación intracelular de productos de auto oxidación de licopeno en vez del licopeno por sí mismo. Los estudios han reportado efecto apoptótico del licopeno en el cáncer gástrico suponiendo su efecto sobre p53 dependiente de apoptosis. El metabolito del licopeno redujo la viabilidad celular por la inducción de la apoptosis en células HL-60 a través de la activación de las caspasas y la reducción del gen bcl-2 (Gupta, Pal y Koul A, 2013, 479).

La apoptosis también se ha asociado con los cambios en el ambiente celular de óxido reducción. Bcl-2 protege las células contra el estrés oxidativo induciendo la muerte celular a través de diferentes mecanismos, incluyendo reducción en la formación de ROS, prevención de oxígeno radical mediado por peroxidación lipídica (LPO), inhibición de la liberación del citocromo c de mitocondrias o la alteración de la glutatión celular (Gupta, Pal y Koul A, 2013, 479).

En un estudio se indicó que el licopeno ejerce un efecto *in vitro* dosis dependiente anti-proliferativo en líneas de células malignas, como las de próstata y carcinoma de mama. Sin embargo, Se observó actividad apoptótica de licopeno sólo en línea celular Raji y HuCC. Esta observación refuerza el valor de caroteno como potencial agente anticancerígeno (Salman, Bergman, Djaldetti y Bessler, 2007, 368)

Capítulo 2. Capacidad antioxidante del licopeno y de las frutas que lo contienen como el tomate, papaya y guayaba rosada

Mantener el equilibrio de los oxidantes y antioxidantes dentro del ambiente intracelular y extracelular es esencial para un metabolismo óptimo y la salud. Obtenemos energía a partir del metabolismo oxidativo de los macronutrientes de la dieta, pero al hacerlo se producen especies reactivas de oxígeno que puede dañar los lípidos, proteínas y ADN (Erdman, Ford y Lindshield, 2009, 229). Las Especies Reactivas de Oxígeno (ROS) son especies químicas radicales y no radicales que debido a su inestabilidad se comportan como agentes oxidantes. Las ROS pueden tener en nuestro organismo un origen endógeno relacionado con el metabolismo del oxígeno y con distintas reacciones de defensa de nuestro sistema inmunológico. También pueden provenir de fuentes externas: el tabaco, la contaminación del aire, la radiación ultravioleta y la de alta energía, el ozono o ciertos medicamentos.

El organismo dispone de mecanismos de defensa antioxidante frente a las ROS, que comprenden sistemas enzimáticos y no enzimáticos (Fernández, Villaño, Troncoso y Parrilla, 2006, 110). Con respecto a los antioxidantes enzimáticos se dividen en defensas enzimáticas primarias y secundarias. Con respecto a la defensa primaria, se compone de tres enzimas importantes que impiden la formación o neutralizan los radicales libres: la glutatión peroxidasa, que dona dos electrones para reducir los peróxidos formando selenoles y también elimina los peróxidos como sustrato potencial para la reacción de Fenton; enzima catalasa, que convierte el peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno molecular y tiene una de los mayores tasas

de rotación conocidos por el hombre, lo que permite que una sola molécula de catalasa pueda convertir 6 mil millones de moléculas de peróxido de hidrógeno; y por último, la superóxido dismutasa, convierte aniones superóxido en peróxido de hidrógeno como sustrato para la catalasa (Carrocho y Ferreira, 2013, 15).

La defensa enzimática secundaria incluye la glutatión reductasa y glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. La glutatión reductasa reduce el glutatión (antioxidante) de su forma oxidada a su forma reducida, reciclando así, para continuar la neutralización de más radicales libres. La glucosa-6-fosfato regenera el NADPH (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato - coenzima utilizada en reacciones anabólicas) creando un ambiente reducido. Estas dos enzimas no neutralizan directamente los radicales libres, pero tienen funciones de apoyo a los otros antioxidantes endógenos (Carrocho y Ferreira, 2013, 15).

Los sistemas defensivos no enzimáticos abarcan una serie de compuestos antioxidantes como albúmina, ceruloplasmina, transferrina, glutatión, bilirrubina, ácido úrico, ubiquinona o melatonina. En ciertas situaciones extremas, estas defensas no son suficientes y las especies reactivas producen daño oxidativo, tanto en biomoléculas como en componentes celulares, situación conocida como estrés oxidativo (Erdman, Ford y Lindshield, 2009, 229; Fernández et al, 2006, 110).

El estrés oxidativo lleva al daño oxidativo que se relaciona con el origen y desarrollo de ciertas enfermedades multifactoriales de carácter crónico, como la oxidación de las LDL y la enfermedad cardiovascular, el daño oxidativo al ADN y el cáncer, y la oxidación de las proteínas de las lentes oculares y la alteración de la visión.

La ingesta de alimentos ricos en sustancias antioxidantes como vitaminas C y E, carotenoides o compuestos fenólicos, previene o disminuye el desarrollo de estas enfermedades. Se cree que la dieta aumenta la defensa antioxidante del organismo evitando el daño oxidativo (Fernández et al, 2006, 110).

Un número de estudios científicos van direccionados hacia la variedad de beneficios para la salud de la suplementación antioxidante en procesos como el estrés, el envejecimiento, la infestación de patógenos, la apoptosis y enfermedades neurológicas. Los antioxidantes reducen el daño celular, efecto de los radicales libres. El cerebro es especialmente vulnerable a la lesión por oxidación, debido a su alta tasa metabólica y niveles elevados de lípidos poliinsaturados, el objetivo de la peroxidación lipídica. En consecuencia, los antioxidantes se usan comúnmente como medicamentos para tratar varias formas de lesión cerebral. Los antioxidantes están siendo igualmente investigados como posibles tratamientos para enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, el Parkinson y la esclerosis lateral amiotrófica y como una manera de prevenir pérdida de audición inducida por ruido. La gente toma suplementos de antioxidantes directamente de las frutas y verduras frescas. Las frutas y las verduras contienen una gran cantidad de flavonoides y suplementos antioxidantes que contribuyen a la protección contra diferentes tipos de cáncer y problemas cardiovasculares (Shindi et al, 2013, 828).

Pequeñas moléculas como los carotenoides, vitaminas y algunos minerales contribuyen a la defensa antioxidante como parte de las enzimas o juegan un papel más directo al interceptar y/o aplacar los ROS o RNS (por ejemplo, vitaminas E y C). El aplacamiento de los ROS o de los radicales peroxilo por carotenoides

transfiere directamente energía entre estas moléculas. Esta energía se puede disipar en el medio acuoso en forma de calor o destruyendo la propia molécula de carotenoide. Para que los carotenoides, como el licopeno, sean antioxidantes efectivos, deben estar presentes en suficientes concentraciones y en el lugar específico donde los ROS o RNS son generados (Erdman et al, 2009, 229).

No todas las fuentes de licopeno son igualmente biodisponibles, la ingesta en su forma *trans* natural, como es prominente en los tomates, es pobremente absorbida, mientras que el tratamiento térmico de tomates y productos de tomate induce la isomerización del licopeno de la configuración *trans* a la *cis*, aumentando así su biodisponibilidad (Gajawik y Dobrzynska, 2014, 263). Después del tratamiento térmico del zumo de tomate a 100°C durante 1 hora, del 20 al 30% de los isómeros *trans* se transforma *cis*, principalmente a los isómeros 9-*cis* y 13-*cis* (Periago, Valverde, Ros, Martínez., López, 2001, 51). A temperaturas <100° C el licopeno es relativamente estable, en particular en la matriz de tomate, pero a temperaturas más altas el licopeno *all-trans* estable, isomeriza a una forma *cis* menos estable y menos rojiza. El nivel de isómero *cis* incrementa con la temperatura y el tiempo de procesamiento, siempre y cuando este último no sea más de 2 h. Las temperaturas más altas (> 100 ° C) y tiempos de calentamiento prolongados puede provocar la degradación auto-oxidativa irreversible del licopeno con la fragmentación en compuestos de cetona y aldehído más pequeños, que imparte un sabor desagradable y la pérdida de color de los productos (Lutteroti, Bicanic, Markovic y Franko, 2015, 67).

En el plasma humano, el licopeno total es una mezcla de isómeros que contiene 40% a 50% en forma de isómeros *cis*. Las estabilidades relativas de los

isómeros de licopeno más comúnmente identificados, desde la más estable a la menor, son 5-*cis*, *trans*, 9-*cis*, 13-*cis*, 15-*cis*, 7-*cis* y 11-*cis*. La clasificación de estos mismos isómeros de mayor a menor propiedad antioxidante según su potencial de ionización, son 5-*cis*, 9-*cis*, 7-*cis*, 13-*cis*, 15-*cis*, 11-*cis* y *trans* (Gajawik y Dobrzynska, 2014, 263).

En general, el isómero *cis* es más polar, tiene una menor tendencia a ser cristalino, es más soluble en aceite y en disolvente de hidrocarburo, es más fácil para unirse a la lipoproteína o la estructura de subcelular de lípidos, por lo que es más fácil de entrar en la célula y son menos estables que los isómeros *trans* (Novelina, Nazir y Adrian, 2016, 328).

La evidencia experimental sugiere que el licopeno puede aplacar el oxígeno singlete (O_2^{\cdot}), así como otro tipo de especies reactivas como dióxido de nitrógeno (NO_2^{\cdot}), tiilo (RS^{\cdot}) y sulfonil (RSO_2^{\cdot}). Toda esta evidencia es útil para entender el papel antioxidante del licopeno.

El posible mecanismo por el cual los carotenoides aplacan el oxígeno singlete puede ser el siguiente: durante el aplacamiento del oxígeno singlete la energía se transfiere desde O_2^{\cdot} a la molécula de licopeno, convirtiéndola en energía rica del estado triplete. La captura de otras ROS, OH, NO_2 o peroxinitrito, conduce a la descomposición por oxidación de la molécula de licopeno. De esta manera, el licopeno puede proteger *in vivo* contra oxidación de lípidos, proteínas y ADN.

Debido a su naturaleza lipofílica, el licopeno y otros carotenoides se encuentran concentrados en fracciones de lipoproteínas de baja densidad y muy baja

densidad. El licopeno también se encuentra concentrado en la glándula suprarrenal, testículos, hígado y glándula de la próstata, donde es el carotenoide más prominente (Gajawik et al, 2014, 263).

Métodos para medir actividad antioxidante

Los métodos de determinación de la actividad antioxidantes se basan en comprobar cómo un agente oxidante induce daño oxidativo a un sustrato oxidable, daño que es inhibido o reducido en presencia de un antioxidante. Esta inhibición es proporcional a la actividad antioxidante del compuesto o la muestra. Por otra parte, hay ensayos que se basan en la cuantificación de los productos formados tras el proceso oxidativo.

Los distintos métodos difieren en el agente oxidante, en el sustrato empleado, en la medida del punto final, en la técnica instrumental utilizada y en las posibles interacciones de la muestra con el medio de reacción.

Los métodos *in vitro* son útiles para comparar la actividad antioxidante de diferentes muestras de alimentos. Los resultados son limitados desde un punto de vista nutricional, ya que no reproducen la situación fisiológica. Para alcanzar una mayor aproximación algunos ensayos incluyen radicales relevantes en los sistemas biológicos ($O_2^{\cdot -}$, H_2O_2 , ROO^{\cdot} , OH^{\cdot})

Hay que tener en cuenta que la actividad antioxidante de un alimento *in vitro* difiere de su efecto antioxidante *in vivo*, ya que las transformaciones metabólicas que sufren los compuestos antioxidantes en el organismo modifican su actividad. Ciertos compuestos fenólicos poliméricos que presentan una baja actividad *in vitro* pueden, sin embargo, contribuir a la capacidad antioxidante

del plasma después de su transformación metabólica en compuestos más simples. Así, dos muestras de té verde y negro, que daban resultados muy diferentes en experiencias *in vitro*, produjeron, tras su consumo, un incremento similar en la capacidad antioxidante del plasma (32). Por ello es importante tener en consideración aspectos como el grado de absorción de los compuestos, los productos del metabolismo que generan y la actividad de los mismos (Fernández et al, 2006, 110).

La actividad antioxidante es entonces la capacidad de una sustancia para inhibir la degradación oxidativa. En las fuentes dietarias, la presencia de antioxidantes depende, entre otros factores, de la parte del alimento en cuestión.

En el contexto de la inhibición de procesos de reacción en cadena mediados por radicales libres, un antioxidante actúa gracias a su capacidad para reaccionar con radicales libres y por lo tanto recibe el nombre de antioxidante terminador de cadena. Sin embargo, es necesario distinguir también entre actividad estabilizadora de radicales libres o anti-radicalaria y actividad antioxidante. La primera está determinada completamente por la reactividad de un antioxidante frente a radicales libres, lo cual puede ser caracterizado por la velocidad de esa reacción. De otro lado, la actividad antioxidante mide la capacidad para retardar la degradación oxidativa. Por lo tanto, una alta actividad anti-radicalaria no siempre correlaciona con una alta actividad antioxidante, en particular, algunos compuestos fenólicos sintéticos presentan alta reactividad frente a radicales libres, pero muestran moderada actividad antioxidante, debido a la alta reactividad de los derivados fenoxil o semiquinona formados después de la estabilización de los

radicales libres (Londoño, 2012, 129).

En conclusión, la actividad antioxidante está determinada por: 1) reactividad química del antioxidante, 2) capacidad del antioxidante para acceder hasta el sitio de reacción y 3) estabilidad de los productos formados después del proceso de estabilización de radicales libres (Londoño, 2012, 129).

En general, existen varias aproximaciones para la clasificación de métodos para medir actividad antioxidante. Una de ellas se basa en clasificar los métodos como directos e indirectos, mientras que otra los clasifica de acuerdo con el mecanismo mediante el cual sucede el proceso antioxidante.

En los métodos indirectos se estudia la habilidad del antioxidante para estabilizar algún radical libre, de hecho, se ha popularizado el uso de algunos radicales libres metaestables, coloreados, con fuerte absorción en el espectro visible, como herramienta para determinar actividad estabilizadora de radicales libres (Ej. DPPH, ABTS). Sin embargo, varios estudios han controvertido esta aproximación considerando que con estos métodos se puede medir solo la capacidad para donar hidrógenos, pero que, en muchos casos, no se correlacionan con la capacidad antioxidante.

Los métodos directos están basados en el estudio del efecto de un antioxidante sobre la degradación oxidativa de un sistema, de los cuales los más usados han sido: proteínas, ácidos nucleicos, plasma sanguíneo, grasas, lipoproteínas, membranas biológicas, entre otros; los lípidos constituyen el sistema más frecuente debido a la importancia de su oxidación en el desarrollo de enfermedades, así como en el deterioro de la calidad de los alimentos. (Londoño,

2012, 129).

Métodos basados en la transferencia de átomos de hidrógeno (HAT)

Los métodos HAT miden la capacidad de un antioxidante para estabilizar un radical libre mediante la transferencia de átomos de hidrógeno. Esto significa que un radical libre reaccionará más rápidamente con el antioxidante que con el sustrato oxidable. Adicionalmente, la especie $A\cdot$ (estable) , generada en el proceso de estabilización del radical libre, debe ser tan estable como para no reaccionar con el sustrato e iniciar nuevamente una reacción de oxidación, pero lo suficientemente reactiva como para estabilizar radicales libres en un proceso de terminación de cadena.

Método ORAC (Capacidad de Absorbancia de Radicales de Oxígeno)

Conocido en inglés como ORAC (*oxygen radical absorbance capacity*). El método ORAC consiste en medir la disminución en la fluorescencia de una proteína como resultado de la pérdida de su conformación cuando sufre daño oxidativo causado por una fuente de radicales peróxido (ROO). El método mide la capacidad de los antioxidantes en la muestra para proteger la proteína del daño oxidativo. La proteína usada es la fluoresceína. El mecanismo de la reacción se basa en la transferencia de un átomo de hidrogeno del antioxidante al radical libre. Por esto, se utiliza el radical iniciador, el AAPH (2,2'-azobis (2-amidinopropane) dihidro-clorido), para generar el radical peroxil ROO \cdot . Una mol de AAPH, pierde una mol de nitrógeno, para generar dos moles de radical AAPH a una rata constante. En una solución saturada de aire, el radical AAPH reacciona rápidamente con el oxígeno para dar un radical peroxil más estable, ROO \cdot . La pérdida de fluorescencia

de la FL es el indicador de la extensión de la oxidación con el radical peroxil. En presencia de un antioxidante, $\text{RRO}\cdot$ capta, preferiblemente, un átomo de hidrógeno del antioxidante estable. Como consecuencia, la disminución de la fluorescencia de la FL por acción del radical peroxil es disminuida o inhibida (Londoño, 2012, 129).

Método TRAP (Parámetro Antioxidante Total de Atrapamiento de Radicales)

Conocido en inglés como TRAP (*total radical-trapping antioxidant parameter*), este método mide la inhibición de la oxidación inducida por radicales peroxilo y reflejan un mecanismo clásico de actividad mediada por antioxidantes terminadores de cadena mediante HAT. Generalmente el resultado se expresa en términos de equivalencia de Trolox (análogo de vitamina E) o TEAC (capacidad antioxidante equivalente trolox) (Londoño, 2012, 129).

Métodos basados en la transferencia de electrones (SET, *Single electron transfer*)

Estos métodos determinan la capacidad de un antioxidante para transferir un electrón y reducir un compuesto. Describen reacciones más lentas que las HAT y por esto los cálculos de actividad antioxidante se basan en porcentajes de disminución en los productos más que en cinéticas de reacción. La reactividad relativa de un antioxidante en un método SET está basada, fundamentalmente, en la desprotonación y por lo tanto es gobernada por el potencial de ionización (PI), de tal manera que los valores de PI disminuyen con el aumento del pH, reflejando el incremento en la capacidad electrodonante con la desprotonación y por lo tanto, compuestos con $\text{PI} > -45 \text{ Kcal/mol}$ siguen un mecanismo predominantemente tipo

SET. En general, se ha correlacionado el potencial redox con un mecanismo tipo SET. Los métodos SET son bastante sensibles a ácido ascórbico y ácido úrico, dos sustancias reconocidas por mantener el estado redox en plasma, además pueden detectar el poder reductor de polifenoles. Como en los métodos HAT, los metales pueden generar interferencia causando variabilidad e inconsistencias en los resultados (Londoño, 2012, 129).

Método FRAP (Capacidad para Reducir el Hierro Férrico)

Conocido en inglés como FRAP (*Ferric Reducing Antioxidant Power*). Es un método adaptado para medir actividad antioxidante de productos fitoterapéuticos y nutracéuticos. Es una reacción que mide la reducción de 2,4,6-Tripiridiltriazina Férrica (TPTZ) a un producto coloreado y detecta compuestos con potenciales redox < 0.7 V. Se cree que el poder reductor está correlacionado con el grado de hidroxilación y conjugación en polifenoles; sin embargo, FRAP no puede detectar compuestos que actúan por mecanismo HAT, subestimando el potencial antioxidante de mezclas que contengan, por ejemplo, tioles.

Se ha argumentado que la capacidad para reducir el hierro se correlaciona poco con la estabilización de radicales libres; sin embargo, la oxidación o reducción de radicales para formar iones puede detener la oxidación en cadena y por lo tanto el poder reductor reflejaría la capacidad de un compuesto para regular el estado redox del plasma o tejidos. El método FRAP sigue un mecanismo típicamente SET y, por lo tanto, en combinación con otros métodos puede ser útil para distinguir el mecanismo dominante de diferentes antioxidantes. Adicionalmente, como los metales reducidos son propagadores de reacción en cadena de peroxidación

lipídica por el rompimiento de hidroperóxidos a radicales alcoxilo, esto podría ser interesante para evaluar si altos valores FRAP correlacionan con la tendencia de algunos antioxidantes para actuar como prooxidantes bajo algunas condiciones (Londoño, 2012, 129).

Métodos que combinan mecanismos HAT y TE

Algunos métodos ampliamente usados como el ABTS y el DPPH se fundamentan en la estabilización de radicales libres sintéticos metaestables, cuya reacción con un antioxidante genera un cambio que puede ser detectado instrumentalmente. Sin embargo, se ha mostrado que estos radicales pueden ser estabilizados tanto por mecanismos HAT como SET y, por lo tanto, los patrones de reactividad y el mecanismo son difíciles de interpretar cuando no se conoce la estructura química del antioxidante evaluado (Londoño, 2012, 129).

ABTS (azinobis 3-etilbenzotiazolina-6-ácido sulfónico)

Este método se fundamenta en la capacidad de un antioxidante para estabilizar el radical catión coloreado ABTS^{•+}, el cual es formado previamente por la oxidación del ABTS (2,2'-azinobis (3-etilbenzotiazolina-6-ácido sulfónico)) por metamioglobina y peróxido de hidrógeno. Los resultados son expresados como equivalentes de Trolox o TEAC (por su nombre en inglés, Trolox Equivalent Antioxidant Capacity).

Entre las ventajas de este método está que los valores de TEAC de una amplia gama de alimentos están reportados lo que permite establecer comparaciones; adicionalmente puede ser usado en un amplio rango de pH y fuerza

iónica, además de que el ABTS^{•+} es soluble tanto en medio acuoso como orgánico y permite la evaluación de antioxidantes hidrofílicos y lipofílicos. Entre las desventajas están que el ABTS^{•+} debe ser generado previamente, que no es un radical fisiológico y que la cinética de reacción con algunos antioxidantes suele ser bastante lenta y, por lo tanto, el punto final de medición debe fijarse de manera arbitraria (Londoño, 2012, 129).

Difenil Picril Hidrazilo

El DPPH[•] es uno de los pocos radicales orgánicos estable, presenta una fuerte coloración violeta, es comercialmente disponible y no tiene que ser generado in situ como el ABTS^{•+}. El ensayo se fundamenta en la medición de la capacidad de un antioxidante para estabilizar el radical DPPH[•], esta medición puede hacerse espectrofotométricamente siguiendo el decaimiento de la absorbancia a 517 nm. La reacción de estabilización se considera que transcurre principalmente mediante un mecanismo TE, con un aporte marginal de TAH. Los resultados se suelen expresar como EC₅₀, es decir, la concentración de antioxidante necesaria para estabilizar un 50% del DPPH[•]. Sin embargo, han surgido otros parámetros como la eficiencia anti- radicalaria (EA) basada en la cinética de la reacción y que involucran, además de la concentración de antioxidante, el tiempo necesario para ejercer su efecto. Entre las ventajas de este método están su simplicidad y el bajo requerimiento instrumental; sin embargo, entre las desventajas están la dificultad de interpretar los resultados cuando se tienen sustancias cuyo espectro de absorción se solapa con el del radical; adicionalmente el DPPH[•] es un radical estable, centrado en nitrógeno, que dista mucho de parecerse a las especies

reactivas de importancia biológica; de hecho muchos antioxidantes que reaccionan rápidamente con radicales peroxilo no lo hacen así con DPPH• , debido al impedimento estérico que representa la estructura química que rodea al radical, lo cual hace que sustancias pequeñas generalmente muestren una mayor actividad. (Londoño, 2012, 129).

Capacidad antioxidante del tomate, papaya y guayaba rosada

Tomate (*Solanum lycopersicum*)

El licopeno es uno de los compuestos químicos contenidos más ampliamente en los tomates, 100 gramos de tomates en promedio contienen tanto como 3-5 mg de licopeno. Se ha demostrado que el consumo de salsa de tomate es más eficaz para mejorar la biodisponibilidad del licopeno en el cuerpo que el consumo de tomates frescos. El licopeno se encuentra en las células de la mucosa en cantidades más grandes en los individuos que consumen salsa de tomate *trans* (Novelina et al, 2016, 328). Esto demuestra que la presencia de licopeno aumenta en productos procesados de tomate en comparación con los tomates frescos (Novelina et al, 2016, 328; Stinco, Heredia, Vicario y Melendez, 2016, 718).

El proceso de calentamiento en el procesado de los tomates puede aumentar los niveles de licopeno, pero si la temperatura de calentamiento es demasiado alta dará lugar a la pérdida del licopeno. La temperatura óptima durante el calentamiento del licopeno es 70 °C. Durante el procesamiento, la temperatura y la influencia mecánica debilitarán la fuerza de unión entre el licopeno y la matriz del tejido, igualmente facilitará la rotura de paredes celulares de manera que la liberación del licopeno se incrementará en los productos de tomate tratados

(Novelina et al, 2016, 328).

Otro factor que interviene en la concentración del licopeno, es su etapa de maduración. Durante la maduración, el nivel de carotenoides aumenta entre 10 y 14 veces, debido al aumento de expresión de genes implicados en la biosíntesis de los isoprenoides, tales como 1-desoxi-D xilulosa 5-fosfato. El color rojo, debido a la acumulación de licopeno, comienza a aparecer desde la etapa interruptor (44 ± 1 día después de la floración) cuando la maduración es provocada por el etileno (Del Giudice et al, 2015, 83).

Usando el método FRAP, se detectó una actividad antioxidante lipofílica excesivamente baja comparado con el alto contenido de antioxidantes lipofílicos. Se ha informado que la evaluación de la actividad antioxidante lipofílica (LAA) con este método no es fiable debido a la incapacidad de los carotenoides para reducir el cloruro férrico (Ilahy et al, 2011, 255).

La actividad antioxidante se midió en los extractos hidrófilos y lipófilos de tomates y se encontró que la actividad antioxidante en los extractos hidrófilos de piel, semillas y pulpa fue el principal contribuyente (91-93%) de la actividad antioxidante total de las fracciones (hidrófilo + lipófilo). El estudio se realizó en tres diferentes cultivos de tomate, Excell, Tradiro y Flavourine y en promedio se obtuvo una actividad antioxidante para el estudio en piel del tomate de $212 \mu\text{M TEAC}/100 \text{ g}$; en pulpa $81.7 \mu\text{M TEAC}/100 \text{ g}$ y para las semillas se obtuvo un resultado de $9.4 \mu\text{M TEAC}/100 \text{ g}$ (Toor y Savage, 2005, 487).

Los resultados muestran que la cantidad de antioxidantes y la actividad antioxidante en la piel del tomate es significativamente mayor comparada con la pulpa

y las semillas. Pero, de hecho, la cantidad de piel y la fracción de semillas presente en todo el tomate son muy bajos en comparación a la pulpa. Se determinó entonces la contribución de las fracciones de la piel y las semillas a la composición antioxidante total de tomate, para medir los antioxidantes en cada fracción sobre la base de su peso real en el tomate. Se calculó la cantidad de antioxidantes en cada fracción sobre la base de sus pesos reales en tomates enteros. Para el licopeno se obtuvo un porcentaje promedio de 37.3% para la piel, 51.3% para la pulpa y 7% para las semillas. Aunque la pulpa aporta la mayoría del licopeno como agente antioxidante en el tomate, se muestra que las fracciones de la piel y de semillas son contribuyente importante a la actividad antioxidante y global de los tomates (Toor y Savage, 2005, 487).

Cabe resaltar entonces el buen contenido de licopeno presente en el tomate y su actividad antioxidante en todas las partes de esta fruta, contribuyendo así a darle un valor nutricional adicional a su consumo, especialmente cuando el tomate es procesado.

Papaya (*Carica papaya*)

La variedad del cultivo, el lugar de siembra, la exposición al sol, las prácticas agrícolas, la etapa de madurez y el manejo pos cosecha, pueden tener efectos significativos sobre la composición química de la papaya. La progresión de la fruta a través de los diferentes estados de madurez son el resultado de cambios fisiológicos y bioquímicos que modifican la composición de la fruta y fortalece su consumo como fruta fresca. Al igual que en el tomate, el licopeno de la papaya aumenta cuando la fruta está madura; el contenido de licopeno en pulpa de papaya

roja es significativamente más alto que en una pulpa amarilla. La papaya es considerada buena fuente de licopeno, con valores promedio de 0.36 – 3.4 mg por 100 gramos de fruta fresca (Ikram, Stanley, Netzel y Fanning, 2015, 201). La papaya mostró un valor ORAC total de $1385,5 \pm 102,9$ $\mu\text{mol Trolox}/100$ g de muestra liofilizada (Zapata, Piedrahíta y Rojano, 2014, 25).

El escaldado puede afectar muchos grupos fitoquímicos en frutas exóticas. Por ejemplo, un escaldado de papaya a 80°C por 5 minutos, resulta en pérdida de carotenoides (Rawson et al, 2011, 1875), por lo tanto, contrario con lo que pasa con el tomate, procesamiento que incluya uso de altas temperaturas en papaya, influye considerablemente en la cantidad de licopeno y por consiguiente en su actividad antioxidante.

La literatura es escasa sobre las capacidades antioxidantes de esta fruta, a partir del año 2006 (10 años de revisión bibliográfica según metodología) se han venido publicando aproximadamente 25 artículos sobre este tema, adicionando además que no todos los artículos corresponden específicamente a la capacidad antioxidante del licopeno de la papaya. Convendría tener en cuenta el licopeno de la papaya para realizar más ensayos sobre su capacidad antioxidante y así utilizar estos datos para posteriores estudios *in vivo* y soportar su capacidad antioxidante.

Guayaba rosada (*Psidium guajava*)

El licopeno es el principal carotenoide en la guayaba, contribuyendo así al 86% del total de carotenoides. En promedio hay un contenido de 3.78 mg de licopeno por cada 100 mg de fruta fresca. Básicamente el licopeno está distribuido en la pulpa de la guayaba y el color es determinante de la cantidad de licopeno, su

color es más rojizo en presencia de niveles más altos de licopeno (Kong e Ismail, 2011, 53). Para la determinación de la capacidad antioxidante en muestras biológicas in vitro, es común utilizar el método de ORAC (capacidad de absorción de radicales de oxígeno); se ha dicho ser un método más notable ya que utiliza fuente de radicales biológicamente relevantes. Se determinó la actividad antioxidante en extracto de metanol por este método y dio como resultado 18.03–32.25 $\mu\text{M TE/g}$ (Thaipong, Boonprakob, Crosby, Cisneros y Byrne, 2006, 669).

Se estudió la capacidad antioxidante y el contenido fenólico de tres frutas tropicales, piña miel, banano y guayaba Thai sin semillas. El resultado de polifenoles para la guayaba fue de 123 a 191 mg GAE/100 g, para la banana fue de 24.4 a 72.2 GAE/100 g y para la piña miel fue de 34.7 a 54.7 GAE/100 g. El contenido fenólico fue significativamente correlacionado con la alta capacidad antioxidante (Dembitsky et al, 2011, 1671).

Se evaluó el efecto del procesamiento y tiempo de almacenamiento en el contenido de licopeno en néctar de guayaba rosada; las guayabas fueron lavadas, cortadas en cuartos, escaldadas, despulpadas y la pulpa pasteurizada. La pulpa se utilizó en la producción del néctar: pulpa de guayaba, azúcar y agua se mezclaron en la proporción de 5:3:12, y la mezcla se pasteurizó, se virtió en caliente en frascos de vidrio 125 mL, y se enfrió rápidamente a 25°C. La producción de néctar de guayaba fresca redujo el licopeno de 3.55 a 1.35 mg/100 g de peso fresco y después de 240 días a 10.0 \pm 2°C no se observó cambios estadísticamente significativos en el contenido del licopeno. La reducción del licopeno es principalmente debido a la dilución y el néctar es solo el 25% de pulpa de guayaba

(Ordoñez y Vásquez, 2010, 280).

Contrario al néctar, cuando se procesa pulpa de fruta de guayaba, se produce un aumento en el porcentaje de licopeno. Una posible hipótesis del aumento de licopeno durante la obtención de pulpa de la fruta guayaba, es el aumento en licopeno que estaba unido a proteínas celulares y de membrana, y se libera por efecto mecánico del proceso de homogeneización y el tratamiento térmico que lleva a la disociación de los complejos proteína-carotenoides y por lo tanto a aumento de la capacidad de extracción de carotenoides. Sin embargo, el tratamiento de calor podría estimular la transformación de algunos carotenoides en licopeno. El fitoeno sufre una serie de reacciones de desaturación, cada una de las cuales crea un nuevo doble enlace y extiende el cromóforo por dos enlaces dobles conjugados; el producto final es el licopeno, producido a través de intermediarios fitoflueno intermedios, ζ -caroteno y neurosporeno (Ordoñez y Vásquez, 2010, 280).

En un estudio realizado a varias frutas y hortalizas colombianas (Zapata et al, 2014, 25) para determinar su actividad antioxidante por el método ORAC, se incluyeron las frutas de interés en este trabajo (tomate, guayaba rosada y papaya), los valores obtenidos varían entre 685,7 a 207.850,4 $\mu\text{mol trolox}/100\text{ g}$ en las frutas y 372,3 a 32.047,9 $\mu\text{mol trolox}/100\text{ g}$ en las hortalizas. En dicho estudio, estos productos hortofrutícolas se clasificaron en tres grupos según su capacidad antioxidante, baja, moderada y alta. En el grupo de actividad moderada se encuentran la papaya, el tomate chonto, el tomate tipo milano verde y tomate tipo milano maduro y en el grupo que presentan una elevada capacidad antioxidante ($>5.000\ \mu\text{mol trolox}/100\text{ g}$), está la guayaba y guayaba manzana. A continuación se

muestra el dato de ORAC total específico obtenido para cada fruta:

| Fruta/Hortaliza | ORAC ($\mu\text{mol Trolox}/100 \text{ g de muestra liofilizada}$) |
|---------------------------|--|
| Papaya | 1385,5 \pm 102,9 |
| Tomate chonto | 3527,1 \pm 237,2 |
| Tomate tipo milano verde | 4075,1 \pm 241,7 |
| Tomate tipo milano maduro | 4250,1 \pm 328,0 |
| Guayaba | 11988,2 \pm 873,7 |
| Guayaba manzana | 18069,0 \pm 851,9 |

Tabla 1. Capacidad antioxidante de varias frutas tropicales. (Zapata et al, 2014, 25).

En cuanto a la actividad antioxidante medida por el método ORAC, cabe aclarar que el consumo de aproximadamente 100 g de muchos de los productos hortofrutícolas analizados, podrían ejercer una potente protección antioxidante. Algunos investigadores sugieren una ingesta entre 3.000 a 5.000 ORAC/día, con el fin de promover un equilibrio oxidativo en el plasma sanguíneo y los tejidos corporales (Zapata et al, 2014, 25).

Teniendo unidades similares de la capacidad antioxidante para las frutas tomate, guayaba rosada y papaya, para este estudio en especial, se puede hacer una comparación y se concluye que la guayaba tiene la mayor capacidad antioxidante de estas tres frutas, no sin despreciar los datos de la papaya y el tomate, que teniendo en cuenta todas las frutas que incluyeron en el estudio, la papaya y el tomate quedan incluidos en la categoría de actividad moderada de

capacidad antioxidante.

Capítulo 3. Estudios *in vivo* sobre la actividad anticancerígena del licopeno del tomate, papaya y guayaba rosada

El licopeno es un compuesto extremadamente hidrófobo, lo que representa un obstáculo para la realización de estudios de cultivo celular utilizando licopeno. No sólo es que el licopeno sea insoluble en agua, es prácticamente insoluble en la mayoría de los codisolventes que se utilizan a menudo para promover disolución de agentes de ensayo en medio de cultivo celular incluyendo dimetilsulfóxido (Wang et al, 1999, 1031).

Se ha utilizado tetrahidrofurano para mejorar la solubilidad del licopeno en medios de cultivo celular, sin embargo, el tetrahidrofurano es tóxico para algunas líneas celulares tales como LNCaP de cáncer de próstata humano (Wang et al, 1999, 1031). Además, el licopeno es inestable en soluciones acuosas de tetrahidrofurano con una vida media de menos de 2 h, y esta longitud de tiempo puede ser demasiado corta para los estudios de proliferación celular que se realizan en períodos de 24 hasta 96 horas. Como alternativa, se desarrolló un sistema de liberación liposomal que solubiliza y estabiliza el licopeno en medio de cultivo celular. Aunque el licopeno en liposomas fue estable durante al menos 96 horas a 37° C en cultivo de medio celular, los liposomas se componen de compuestos tales como taurocolato de sodio que puede ser tóxico hacia algunas líneas celulares.

Otra opción que ha sido utilizada para facilitar la estabilización del licopeno, son las perlas dispersables en agua; con el uso de estas perlas, encontraron que el licopeno fue estable durante al menos 72 h en 37° C en medio de cultivo celular. Sin embargo, las perlas contienen ácido ascórbico y α -tocoferol, que son

antioxidantes y ellos mismos pueden tener actividad como agentes de quimioprevención. Además el uso de estas perlas que no contiene licopeno mostró una inhibición medible de la tasa de proliferación de las células de cáncer de próstata. (Breemen y Pajkovic, 2008, 339).

Teniendo esto como base, se puede dilucidar en cierta parte la poca o nula cantidad de estudios *in vitro* e *in vivo* que relacionan la actividad antioxidante del licopeno con prevención del cáncer colorrectal y mucho más si se quiere ser específico y decir que es licopeno contenido en frutas como tomate, papaya y guayaba rosada.

Las primeras actividades biológicas *in vivo* de licopenos reportados fue protección de ratones contra infección bacteriana por licopeno inyectado vía intraperitoneal y la protección contra la radiación y el desarrollo de ciertos tipos de tumores con ascitis (Lingen, Ernster y Lindberg, 1959, 384). Desde 1989 se ha relacionado el consumo de tomate con un menor riesgo de cáncer de próstata, y esto renovó el interés en el licopeno como un agente quimiopreventivo. Desde entonces, múltiples modelos animales, incluyendo ratas, ratones y hurones han sido utilizados para explorar la eficacia del licopeno en la prevención del cáncer en otros tejidos diferentes al de próstata.

Dado que la evidencia clínica más fuerte para los beneficios de licopeno en el cáncer es por la quimioprevención del cáncer de próstata, la mayoría de los estudios en animales con licopeno se han interesado en este tipo de cáncer (Breemen et al, 2008, 339).

Se evaluó el efecto de licopeno en la tasa de crecimiento de células de

cáncer de próstata humano DU145 en un modelo de xenoinjerto utilizando ratones BALB/c Nude. A las dosis de 100 y 300 mg / kg de licopeno, las tasas de crecimiento del tumor fueron inhibidos 55,6% y 75,8%, respectivamente (Tang, Jin, Zeng y Wang, 2005, 287). Por el contrario, Limpens et al utilizó el modelo de ratón ortotópico PC-346 C de cáncer de próstata, pero no encontró ningún efecto sobre el volumen del tumor cuando el licopeno se administró por vía oral a 5 o 50 mg / kg. Sin embargo, el volumen del tumor se redujo cuando el licopeno se combinó con α -tocoferol acetato (Limpens et al, 2006, 1287).

Ha habido relativamente pocos estudios con animales con respecto a la quimioprevención de otras formas de cáncer por licopeno. En comparación con los estudios epidemiológicos del consumo de tomate y el riesgo de cáncer, ha habido pocos ensayos clínicos de intervención del licopeno y el riesgo de cáncer que son aleatorizados, controlado con placebo y doble ciego. Sin embargo, hay varios estudios que carecen de uno o más de estas características de diseño tales como control de placebo, el cegamiento, la asignación al azar, o el tamaño de muestra adecuado para ser significativa. Sobre la base de la evidencia epidemiológica, no es de extrañar que la mayor parte de los estudios de intervención hasta la fecha haya incluido el cáncer de próstata. Por lo general, estos ensayos de intervención han sido relativamente cortos en duración (semanas en vez de años), y los resultados que se han obtenido generalmente tienen estado de criterios intermedios o marcadores de riesgo, como estrés oxidativo en lugar de la incidencia de cáncer. Para el año 2008, no había estudios fase III de licopeno y prevención de cáncer (Breemen et al, 2008, 339).

En el estudio de Dias et al (2010) el tratamiento dietario con licopeno (300 mg / kg en la dieta basal) durante la fase de iniciación redujo tanto foco de criptas aberrantes (ACF), como el desarrollo de mucina-negativo-ACF en ratas Wistar machos.

Los niveles de daño del ADN detectado en el grupo basal (tratado con no carcinógeno) puede estar relacionado con la citotoxicidad/genotoxicidad *per se* del agua fecal debido a los compuestos biliares o metabolitos tóxicos presente en los gránulos de rata. En el grupo tratado con 1,2-dimetilhidrazina (DMH), los niveles de daño del ADN de leucocitos fueron significativamente más alto que los detectados en el grupo basal probablemente debido a la suma de genotoxicidad *per se* de aguas fecales, más la presencia de una pequeña cantidad de metabolitos de DMH en las heces (Dias et al, 2010, 772).

Es muy interesante que el tratamiento con los agentes quimiopreventivos fueron capaces de proteger contra el daño de ADN tanto de metabolitos carcinógenos como de agentes tóxicos endógenos presentes en gránulos de rata. La reducción observada del daño primario del ADN mediante tratamiento con licopeno puede estar asociada con la reducción de la biotransformación hepática de DMH o promovida por sus actividades antimutagénica y captadora de ROS que atenúan directamente los efectos deletéreos de metabolitos de DMH en las células epiteliales del colon (Dias et al, 2010, 772).

En el estudio de Schnabele et al (2008), el análisis de HPLC mostró que el consumo de jugos de zanahoria y tomate provoca un aumento de las cantidades de β - caroteno y licopeno en las heces fecales y agua. Filtración por pasos mostró

que los carotenoides en agua fecal están presentes en estructuras con un tamaño de diámetro que oscila entre 0.65 y 5.0 μm . Las células HT29 (células de adenocarcinoma de colon) pueden tomar carotenoides de emulsiones con partículas de tamaño comprendido entre 0.3 y 1.0 μm . En las zanahorias y tomates, β -caroteno y licopeno, respectivamente, ocurren como estructuras semi-cristalinos unidas a la membrana derivados de plastidios. La liberación de carotenoides de la matriz alimentaria es un paso clave en su biodisponibilidad. Para nuestro conocimiento actual, no se sabe en qué forma los carotenoides (asociados a los residuos de alimentos no digeribles, como precipitado de cristales, o incorporado en micelas) se producen en el agua fecal y si podrían al menos en parte, ser absorbidos por colonocitos. Las diferencias entre los efectos de la zanahoria y el jugo de tomate podrían ser causadas por variaciones en la composición de fibra dietética o diferencias en las matrices de zumo que podría influir en los sitios de colon fermentación.

En resumen, aunque el consumo de ambos jugos ricos en carotenoides por dos semanas, aumentó el nivel de carotenoides en las heces, no hubo cambios observables en las propiedades citotóxicas y anti-proliferativas de aguas fecales, en las concentraciones biliares y de SCFA (ácidos grasos de cadena corta), así como de la actividad de las enzimas bacterianas en el agua fecal. Esto indica que otros mecanismos anticancerígenos de zanahorias y tomates parecen tener mayor importancia. Promover estudios de intervención con carotenoides y/o alimentos fuente para evaluar su efecto en otros marcadores relacionados con la prevención del cáncer tales como la protección de daños en el ADN, la inducción de las

enzimas de fase II y los cambios marcadores de inflamación son requeridos (Schnabele et al, 2008, 606).

Para demostrar una correlación entre la intensidad bioluminiscente (recuentos de fotones) y el crecimiento del tumor, fueron implantadas células HT-29 de adenocarcinoma de colon humano con el gen indicador de luciferasa en el flanco derecho de ratones desnudos en un estudio piloto. Los resultados de ese estudio piloto mostraron una correlación entre el tamaño del tumor y la intensidad bioluminiscente (Recuentos de fotones = $208 \pm 18 \times \text{tamaño (mm)}^3$; $r^2 = 0,99$). Estudios previos a éste del mismo investigador demostraron que el licopeno y EPA (ácido eicosapentaenoico) inhibieron sinérgicamente la proliferación de las células HT-29. Por lo tanto, estos autores ampliaron su investigación a un modelo de xenoinjertos de tumores *in vivo* para validar la importancia de los hallazgos *in vitro*. Los efectos inhibidores de licopeno y aceite de pescado en el crecimiento de células de cáncer de colon se investigaron en un modelo de tumor de xenoinjerto de ratón que consistió en la inoculación por vía subcutánea de células HT-29 en el flanco derecho de cada ratón. Los resultados de las imágenes bioluminiscentes demostraron que el consumo de licopeno suprime eficazmente y significativamente ($p < 0.05$) el crecimiento del tumor de CCR en ratones portadores de tumor. El licopeno fue suministrado en dosis de 3 mg/kg de peso corporal (baja dosis de licopeno) y 6 mg/kg de peso corporal (alta dosis) que inhibieron significativamente el crecimiento del tumor ($p < 0,05$). Además, el consumo concomitante de licopeno y aceite de pescado suprimió significativamente el crecimiento de CCR *in vivo* ($p < 0,05$). En este estudio, los autores demostraron que el consumo de licopeno y

aceite de pescado inhibieron significativamente el crecimiento del tumor CCR en este modelo de xenoinjerto de ratón ($p < 0,05$). Igualmente se observó que el consumo de licopeno y aceite de pescado suprimió significativamente la expresión de la enzima pro-inflamatoria ciclooxigenasa tipo 2 (COX-2) y su metabolito principal, PGE2, en producción de tumor en ratones. Tomando en conjunto estos resultados es probable que el licopeno y aceite de pescado puedan inhibir la inflamación del tumor y la progresión de CCR a través de la supresión de la COX-2 y PGE2 en estos ratones.

Muchos estudios sugieren que el licopeno puede ejercer efectos anticancerígenos e inhibir la expresión de oncoproteínas asociada con el pronóstico del cáncer. En un estudio realizado, la dosis de licopeno y aceite de pescado se basaron en la pertinencia fisiológica y la ingesta diaria de aceite de pescado o el licopeno para los seres humanos. Debido a la importancia fisiológica de las dietas utilizadas en este estudio (Thang, Pai, Kuo y Wang, 2012, 1520), se determinó la dosis de aceite de pescado con base al consumo típico de EPA y DHA del 1-2% de la energía total de la dieta en la dieta japonesa. En dicho estudio, alrededor de 2% y 1,4% de la energía total de la dieta provenía de DHA y EPA, respectivamente. En este estudio, las dosis de consumo de licopeno en 3 mg/kg de peso corporal por día y 6 mg/kg de peso corporal por día en ratones fueron equivalentes al consumo de licopeno en dosis de 1,7 y 3,4 mg de licopeno por día para los seres humanos (con 70 kg de peso corporal), respectivamente. La ingesta media diaria de licopeno para los seres humanos es muy variable de 0,6 a 6,2 mg en muchos países, incluyendo América del Norte. Por lo tanto, las dosis de aceite de pescado y licopeno estaban

dentro de la cantidad consumida por los seres humanos (Thang et al, 2012, 1520).

Según la cantidad promedio de contenido de licopeno para las frutas tomate, papaya y guayaba rosada, consumir 100 g de fruta fresca de cada una por separado, incluiría la dosis de licopeno que se trabajó en este estudio.

La mayor parte de los documentos relativos a las actividades contra el cáncer de fitoquímicos se basan en su capacidad para inhibir la expresión de oncoproteínas, que se ha asociado con el pronóstico del cáncer. Entre ellos, sobreexpresiones de biomarcadores tales como β -catenina, la COX-2 y metaloproteinasa-9 (MMP-9) que pueden desempeñar un papel crucial en el crecimiento del tumor y la progresión del cáncer de colon hacia la angiogénesis y la metástasis (Lian et al, 2007, 1567).

En otro estudio se demostró que el consumo de licopeno podría inhibir significativamente el crecimiento de cáncer de colon humano en un modelo de xenoinjerto de ratón a bajas dosis (3 mg/kg de peso corporal por día). El licopeno pudo inhibir el crecimiento del tumor hasta un 40%. Empleando una alta dosis (6 mg/kg día of peso corporal), el licopeno inhibió 60% la proliferación de células de cáncer de colon en ratones productores de tumor. No se observó hepatotoxicidad de licopeno en dosis de 3 o 6 mg/ Kg de peso corporal. En este estudio, el consumo de licopeno (Lycovit 10%) a una dosis de 3 mg/kg de peso corporal por día en ratones equivale al consumo de licopeno en dosis de 0,0243 mg/kg de peso corporal por día para los seres humanos (1,7 mg de licopeno por día para los seres humanos con 70 kg de peso corporal). El consumo de licopeno (Lycovit 10%) a una dosis de 6 mg/kg de peso corporal por día en ratones es equivalente al consumo de licopeno

en dosis de 0,0486 mg/kg de peso corporal por día para los seres humanos (o 3,4 mg licopeno por día para los seres humanos con 70 kg de peso corporal). Los resultados de este estudio fueron consistentes con hallazgos anteriores del mismo grupo de investigación y confirmó el papel quimiopreventivo de licopeno contra CCR. En su conjunto, el consumo de licopeno podría efectivamente inhibir el crecimiento tumoral y la progresión de tumor colorrectal en un modelo de xenoinjerto de ratón. En conclusión, el licopeno puede efectivamente inhibir la proliferación y la progresión de colonocitos transformados y puede llegar a ser un nuevo potente compuesto anticancerígeno con la mejora de la selectividad hacia las células colorrectales transformadas (Thang, Pai y Wang, 2011, 9011).

El aumento gradual de la comprensión de la biología del cáncer durante los últimos años ha dado como resultado el esclarecimiento de varios enfoques para la intervención en la carcinogénesis. Las actividades antioxidantes y anti-inflamatorias del licopeno y sus metabolitos pueden contribuir a la prevención y la terapia para el cáncer mediante la modulación de diversos procesos bioquímicos implicados en la carcinogénesis (Figura 5).

Los efectos potencialmente beneficiosos del licopeno además de su actividad antioxidante, incluyen la inhibición de la activación cancerígena, la proliferación, angiogénesis, invasión y metástasis, el bloqueo de progresión del ciclo celular del tumor, y la inducción de la apoptosis a través de alteraciones en diferentes vías de señalización. Se requieren más ensayos clínicos a gran escala para evaluar plenamente el potencial quimiopreventivo del licopeno y sus metabolitos en la prevención y tratamiento del cáncer colorrectal, para determinar la

óptima dosificación y la vía de administración e identificar blancos del cáncer y las posibles interacciones con otros fármacos. (Trejo et al, 2013, 8).

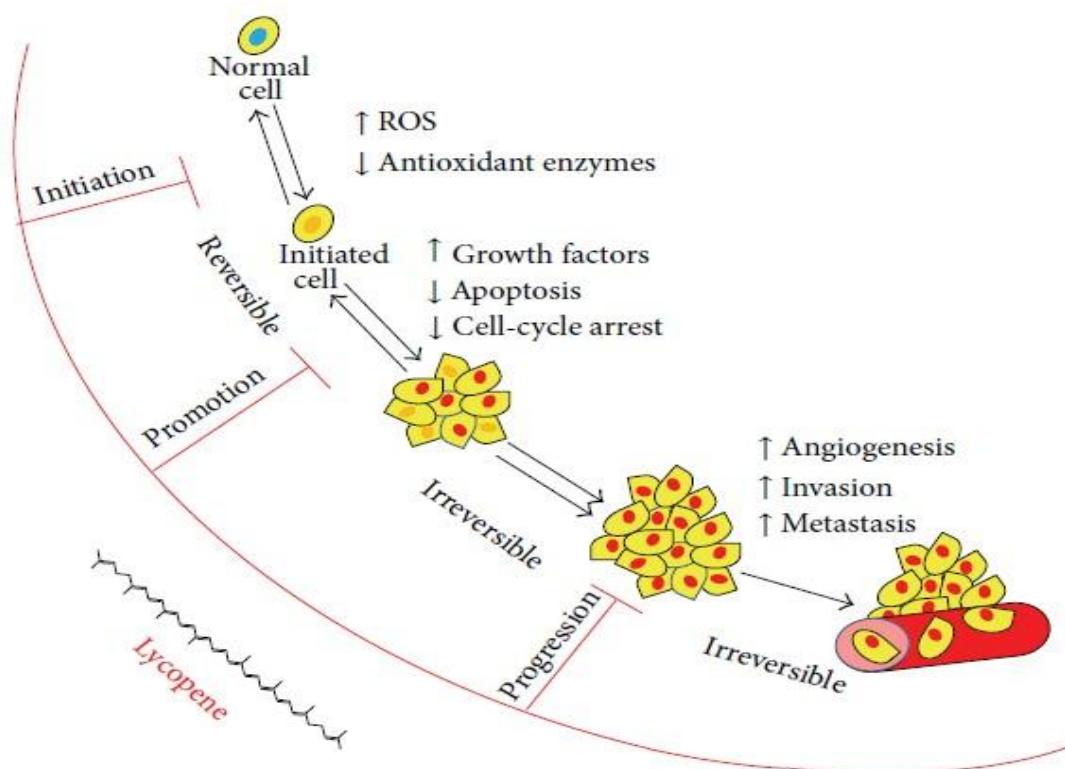


Figura 5. Fases de la intervención del licopeno en el proceso carcinogénico: El desarrollo del cáncer es un proceso de múltiples pasos que incluye la iniciación, promoción y progresión. La etapa de iniciación se inicia por la adición de un agente carcinógeno o irradiación en las células normales. El licopeno y sus metabolitos pueden bloquear este paso mediante la inactivación de ROS y la inducción de los sistemas de desintoxicación y de enzimas antioxidantes que protegen las células del daño causado por iniciadores cancerígenos. El licopeno también puede bloquear o impedir la promoción y progresión del tumor mediante la modulación de clave las vías de señalización inducidas por promotores tumorales,

citoquinas inflamatorias, y factores de crecimiento (Trejo et al, 2013, 8).

En conclusión, el licopeno es una molécula con actividad antioxidante claramente demostrada *in vitro* en sistemas químicos y libres de células, pero los estudios donde licopeno se ha utilizado con modelos animales o líneas celulares de adenocarcinoma sugieren la capacidad antioxidante del licopeno con base a su capacidad protectora del ADN contra agentes carcinogénicos, los cuales mediante la producción de ROS lleva al daño genotóxico, y con ello a la alteración en la expresión de genes involucrados en la reparación del ADN y del ciclo celular que favorecen su transformación neoplásica.

Sin embargo, hay escasa información en las bases bibliográficas en los diez últimos años al respecto de su actividad antioxidante *in vivo*, así como su eficacia quimiopreventiva contra cáncer colorrectal, no solo del licopeno sino también de sus alimentos fuente como el tomate, la guayaba rosada y papaya, solo el tomate hay un gran número de estudios pero indicados en cáncer de próstata. Por tanto, esto abre la puerta para nuevas preguntas, estudios y necesidad de hallazgos en el conocimiento de las propiedades biológicas del licopeno contra una enfermedad de alto impacto en la salud a nivel mundial.

Capítulo 4. Influencia de la actividad antioxidante del licopeno del tomate, papaya y guayaba rosada sobre la prevención del cáncer colorrectal.

Además de participar en la neutralización o captación de radicales libres y ROS, el licopeno puede regular al alza el elemento de respuesta antioxidante (ARE) y de esta manera estimular la producción de enzimas celulares tales como superóxido dismutasa, glutatión S-transferasa y quinona reductasa que protegen las células de ROS y otras moléculas electrofílicas. Por lo tanto, el licopeno no sólo funciona como un antioxidante directo, sino por mecanismos indirectos de regulación de actividad enzimática del sistema antioxidante endógeno celular que ayudan a proteger contra ROS y otras especies electrofílicas que pueden dañar el ADN a nivel estructural, lípidos que llevan a producir peroxidación lipídica y proteínas cuya función se altera debido a su cambio estructural (Breemen et al, 2008, 339).

Estudios *in vitro* han indicado que, de todos los principales carotenoides de la dieta, el licopeno es el que mayor capacidad tiene para captar (Rao, Rey y Rao.L., 2006, 99). Además, se consideran mecanismos quimiopreventivos del licopeno su capacidad moduladora del metabolismo del carcinógeno DMH, su función antimutagénica, captadora de ROS y activadora de la reparación de genes *in vivo* (Dias et al, 2010, 772).

Ahora bien, la defensa antioxidante es multifacética, por lo tanto, la suplementación con una sola molécula de tamaño pequeño, de bajo potencial antioxidante no tendrá efecto importante sobre la incidencia de esta enfermedad crónica. Por otro lado, una reserva de moléculas pequeñas, tales como las que se encuentran en frutas y verduras, puede proporcionar una protección significativa

si se consume en forma regular en al menos 3 porciones al día (Erdman, Ford y Lindshield, 2009, 229).

Los mecanismos exactos detrás de los efectos antitumorales del tomate, papaya y guayaba rosada son desconocidos aún y son tema de exploración. Muchos estudios sugieren que hay funciones adicionales responsables de la actividad antitumoral producida por estos alimentos de origen vegetal que van más allá de su capacidad antioxidante. Aunque los datos epidemiológicos apoyan la asociación entre un menor riesgo de cáncer y una alta ingesta de frutas y vegetales (hortalizas, granos, verduras, cereales), el potencial anticancerígeno puede resultar de la combinación de efectos de diferentes alimentos y no de un alimento en específico. Factores tales como componentes de alimentos no-polifenólico, matriz de los alimentos, condiciones de procesamiento, metabolismo y biodisponibilidad también necesitan ser estudiados. Los resultados de ese tipo de estudios ayudarán a aclarar el papel de la capacidad antioxidante de la dieta y sus efectos preventivos y terapéuticos contra el cáncer.

Además de la utilización de modelos de cultivo celular, los experimentos con animales y ensayos clínicos en humanos se deben emplear para explorar las posibles aplicaciones de alimentos ricos en antioxidantes fitoquímicos. Estos estudios proporcionarían una visión fisiológica más clara sobre si las capacidades antioxidantes de los alimentos están directamente relacionadas con sus actividades contra el cáncer (Wang et al, 2011, 2545).

La evidencia sobre el papel antioxidante del licopeno como mecanismo en la quimioprevención primaria del cáncer colorrectal en modelos in vivo y estudios

clínicos humanos, es escasa. Por tanto, son necesarias este tipo de investigaciones para aclarar y confirmar el papel antioxidante de esta molécula contra el CRC.

Si bien hay un gran interés en las propiedades antioxidantes de licopeno, otros mecanismos de acción que pueden o no estar relacionados con la función antioxidante, también han recibido atención en investigación y han sido revisados como fue mencionado en este trabajo. En general, hay poca evidencia *in vivo* para apoyar la prevención del cáncer colorrectal con el consumo de licopeno, lo cual no implica que no pueda tener ese beneficio, pero existe un apoyo experimental limitado para la "hipótesis antioxidante" como un importante mecanismo de acción de licopeno contra el cáncer colorrectal *in vivo*.

Entrevista a Oncólogo José Alfredo Almenares

Médico General de la Universidad del Norte (Barranquilla, Colombia), más de 30 años de experiencia.

Oncólogo del Hospital Clínico Universitario de San Carlos (Madrid, España), 26 años de experiencia. 20 años de experiencia en España, trabajando como oncólogo.

- *¿Retira algún alimento después de conocer el diagnóstico de cáncer?*

No soy radical de esos temas, uno como médico oncólogo hay que ser muy cuidadoso para no crear un trauma en el paciente, para no confundirlos; lo único que aconsejo es que eviten el consumo de grasa animal, sobretodo en pacientes con cáncer de colon, mama y próstata, no les retiro la carnes rojas, solo aconsejo comer poco (evitar el exceso) y que sea magra, evitar el chicharrón, en general que tenga una dieta balanceada, evitar los excesos, por ejemplo si toma 10 tazas de café al día, entonces le recomiendo que se tome solo dos y utilizar aceite vegetal.

- *¿Aconseja el consumo y/o aumento de consumo de algún alimento después del diagnóstico?*

Incrementar consumo de frutas y verduras en general.

- *¿Tiene conocimiento de algún alimento que haya demostrado ser factor de riesgo para desarrollo de cáncer?*

Exceso de carnes rojas, pero más que todo es la grasa de origen animal, sí pudiera tener alguna relación, pero es una relación meramente estadística. Por ejemplo la leche de vaca entera en mujeres ha tenido relación después de un estudio

que hizo en Japón, las mujeres de Japón sufren muy poco de cáncer de seno y es por la sencilla razón que allá no consumen productos lácteos, la vaca no existe para los japoneses, no consumen leche de vaca, y fue como el único alimento así como diferente al mundo occidental y todavía se cree que esa es la posible causa de por qué en oriente es menos prevalente el cáncer de seno.

- *¿Cómo suplen entonces el calcio en oriente?*

Ellos tienen algas, mariscos, tienen muchas verduras, con eso suplen el calcio, la soya la utilizan mucho como leche. Pero eso no quiere decir que ahora tenemos que empezar a tomar leche de soya o de almendras, esa no es la solución, en general se debe de tener una dieta balanceada, no basarse únicamente en eliminar los lácteos.

- *¿Conoce de algún alimento o ha tenido alguna experiencia con algún alimento se haya considerado como protector?*

Tanto así como protector, ninguno. Pero si es bien sabido que las frutas y verduras frescas ejercen un papel protector por la riqueza que tienen en antioxidantes y vitaminas; pero no se puede decir que una guanábana cura el cáncer o que una guanábana previene el cáncer por ejemplo, no hay estudios que avalen algo así.

Yo siempre he dicho que el problema está en los excesos, que nosotros tenemos unas dietas excesivas en lo que nos gusta y no debería ser así; el sobrepeso, la obesidad, todos esos factores influyen más en la producción del cáncer que en la gente delgada, en la gente delgada es muy raro ver cáncer. Y no cabe duda que en todos los cánceres hormonosensibles u hormonodependientes tienen que ver mucho con el sobrepeso, por el tema del colesterol, del metabolismo

de la grasa, que pueden producir más niveles de estrógenos o andrógenos y eso está muy relacionado con el cáncer de próstata y cáncer de seno.

- *Con respecto a la glucosa, ¿le parece que juega un papel importante en la proliferación de células tumorales?*

He visto escritos relacionados a la dieta rica en azúcar, donde dicen que debería evitarse los azúcares, refinados sobretodo, pero no hay nada que diga algo contundente que esta sea la causa, pero indudablemente como todo lo consumido en exceso, podría provocar algún daño.

- *¿Recomienda eliminar algún alimento para disminuir los efectos secundarios del tratamiento con quimioterapia?*

No retiro ningún alimento, las dietas de las personas son todas muy diferentes, entonces no recomiendo nada al respecto; la leche puede que tenga algún efecto negativo, pero es propiamente la grasa de la leche, porque esta puede influir en la aparición de náuseas y vómito, es decir, que si esta persona toma un poquito de leche descremada, pues probablemente esa persona no va a tener problema.

- *Opinión sobre los productos naturales con compuesto bioactivos identificados complementarios con la terapia del cáncer, como por ejemplo, resveratrol, cúrcuma, licopeno.*

La cúrcuma tiene estudios que avalan mucho, a nivel molecular leí un estudio hace poco, lo publicaron unos hindúes, hablaban de prevención o como coadyuvante en los tratamientos, pero yo creo que todavía falta estudios. El resveratrol tiene una función más que todo citoprotectora y por eso se dice que es saludable tomar una copa al día de vino tinto, pero nada específico con el

resveratrol. El jengibre tiene muy buenas propiedades, a los pacientes que inician tratamiento de quimioterapia les recomiendo que hagan infusiones con jengibre y se tomen dos o tres vasos al día, les ayuda a controlar las náuseas y vómitos; se publicó un estudio algo al respecto pero no hay nada contundente y demostrado todavía. He leído respecto al licopeno, que tiene función preventiva de cáncer de próstata, igualmente no se encuentra mucha literatura, quizá sea porque lo contienen frutas tropicales y rara vez se estudian, no son comunes en los sitios donde se hacen estos estudios.

Hay tantos especialistas en oncología como conceptos relacionados al manejo alimentario que se debe dar al paciente diagnosticado con cáncer. Es una opinión entre muchas, por lo tanto no se deberá considerar como la única. Sin embargo, cabe resaltar la importancia que este profesional le dio al consumo de frutas y verduras, como bien lo mencioné en este trabajo.

Entrevista a Nutricionista Dietista Sofía Cataño

Nutricionista Dietista graduada de la Universidad de Antioquia en el año 2013. Labora actualmente y desde hace dos en el Centro Oncológico de Antioquia.

- *¿Retira algún alimento después de conocer el diagnóstico de cáncer?*

No se tiene protocolos específicos de este tema, según el nutricionista es el manejo que se le da al paciente; normalmente uno no retira alimentos, ya los alimentos los retira el mismo médico y eso es un tema muy delicado a nivel de salud, porque los médicos según el boom que haya en el momento es que se retira determinado alimento, y no debería ser así. Yo propiamente lo que hago es atender al paciente y tratar de organizar la dieta para que reciba la mayor cantidad de micronutrientes que ellos puedan consumir, porque la nutrición en cáncer lo ideal no es que al paciente se le retiren alimentos, porque ellos no pueden entrar a una desnutrición, porque cuando llegan a este punto continúan con precaquexia, caquexia y muchas veces los pacientes no se mueren de cáncer sino de esa caquexia tan avanzada. La misma enfermedad duplica los requerimientos alimenticios de los pacientes, entonces no es lógico retirar algún alimento, porque sería difícil suplir esta alza de requerimientos y mucho más teniendo en cuenta los síntomas que producen la administración de quimioterapias, vómito y diarrea, llevando al paciente a una desnutrición supremamente rápida, entonces se debe por el contrario, fortalecer con una buena alimentación.

Les recomiendo que traten de comer muy bien en general, nada de gaseosas, nada de químicos, nada de comidas muy altas en conservantes, lo único que retiro son los embutidos, para mí es fundamental, porque obviamente el cuerpo está pasando por una carga de toxinas grandísima, de hecho entre más largos sean

los tratamientos de quimioterapias, más alta será el grado de toxicidad del cuerpo y eso también lleva a desnutrición, entonces es obvio que una dieta basada en embutidos, gaseosas, va a generar un desgaste innecesario a nivel de los órganos, aconsejo entonces suplir la gaseosa por una malteada o un sorbete, algo nutritivo, algo que te dé una buena cantidad de calorías con nutrientes, disminuir comidas procesadas, evitar carnes muy grasosas, chicharrón. Cocinar en casa, no freír la carne, evitar comer alimentos quemados, porque tienen una alta cantidad de factores antinutricionales que favorecen la producción de células cancerígenas. A los pacientes no se les debe eliminar la leche, el huevo, la carne, recientemente se realizó un estudio donde evidencia que el colesterol mejora mucho la respuesta al tratamiento de quimioterapia, obviamente hay que tener un control en pacientes con dislipidemias o enfermedades cardiovasculares.

- *¿Aconseja el consumo y/o aumento de consumo de algún alimento después del diagnóstico?*

Alimentación a base de muchas frutas y verduras, para generar factores protectores. Duplicar las RDA (dosis diaria recomendada).

- *¿Tiene conocimiento de algún alimento que haya demostrado ser factor de riesgo para desarrollo de cáncer?*

Embutidos, comer alimentos quemados, recomiendo cocinar o asar en vez de freír, pero definitivamente no comer alimentos fritos en la calle, porque el aceite quemado es buen promotor de células cancerígenas.

- *¿Conoce de algún alimento o ha tenido alguna experiencia con algún alimento se haya considerado como protector?*

Todas las verduras y frutas han demostrado ser protectoras, primero

porque tienen alto contenido de nutrientes y vitaminas y segundo porque tienen muy buena cantidad de fibra. En casos específicos de conocimiento de un aumento de ingesta de frutas y verduras se ha visto una gran mejora en su recuperación. Alimentos ricos en omega 3 y 6 también tienen muy buena respuesta, comer la piel del pescado, este es un factor supremamente importante, se han visto muy buenos resultados como protectores y muy buena respuesta a los tratamientos de quimioterapia. Todas las vitaminas, es fundamental tratar de duplicar las RDA. El mango para pacientes con cáncer de colon se ha visto muy buenos resultados, por su alto contenido en fibra y porque el mango tiene factores antiinflamatorios que mejoran sus síntomas.

- *Con respecto a la glucosa, ¿le parece que juega un papel importante en la proliferación de células tumorales?*

No hay problema en que el paciente quiera endulzar las comidas para facilitar su alimentación, es normal que los oncólogos retiren el azúcar que porque este alimenta el cáncer y no es así, un estudio demostró que obviamente si yo me nutro, se nutren todos mis tejidos, todas mis células y por ende el tumor, pero yo también estoy obteniendo beneficios, por eso no es recomendable retirar los alimentos y mucho menos el azúcar, porque lo normal en un paciente que reciba quimioterapia es sentir un sabor metálico en la boca, entonces se debería utilizar el azúcar sin ningún misterio, no tener exceso y sobretodo de azúcares refinados, pero si alcanzar que el alimento tenga un buen sabor.

- *¿Recomienda eliminar algún alimento para disminuir los efectos secundarios del tratamiento con quimioterapia?*

Para evitar náuseas y vómito que son los efectos más comunes, recomiendo no consumir alimentos muy calientes porque aumentan los olores, tratar de no estar en el momento de la preparación, no freír porque se producen olores más intensos, pero no elimino ningún alimento para mejorar los efectos de la quimioterapia.

- *Opinión sobre los productos naturales con compuesto bioactivos identificados complementarios con la terapia del cáncer, como por ejemplo, resveratrol, cúrcuma, licopeno.*

La cúrcuma tiene muy buenos beneficios, recomiendo utilizarla en sopas, carnes; en cuanto al resveratrol, recomiendo consumir uvas y adicionalmente tiene muy buena cantidad de fructosa entonces les provee muy buena energía y se sienten mucho mejor. Recomiendo consumir jengibre, como los pacientes son inmunosuprimidos, entonces les favorece mucho.

Tan fundamental es tener una alimentación rica en frutas y verduras como lo es tener las bases para sustentar la forma en que se haga el manejo de la alimentación en personas diagnosticadas con cáncer. Comparto la opinión de tener una muy buena ingesta de alimentos, aumentando requerimientos diarios en vez de retirar alimentos de la dieta, exceptuando aquellos que han demostrado tener papel importante en el desarrollo de cáncer así como los alimentos ricos en conservantes. Sin embargo, al igual que lo mencioné después de la entrevista con el oncólogo, el concepto de esta nutricionista no es el único entre todos los nutricionistas que tratan pacientes con cáncer, pero cabe anotar la importancia que igualmente le dio al consumo de frutas y verduras tanto para prevención como ayuda al tratamiento.

Conclusiones y Recomendaciones

En el presente trabajo se concluye que el proceso de la carcinogénesis colorrectal es largo, complejo y atribuido a diversos factores etiológicos, genéticos y/o ambientales, entre éstos últimos se incluyen los hábitos dietarios y con ello, la ausencia o presencia de agentes dietarios con actividad protectora contra el cáncer colorrectal o que promuevan su aparición.

Se evidenció que el licopeno es un compuesto tipo carotenoide con actividad antioxidante, entre otras actividades biológicas descritas en diferentes modelos de cáncer in vitro e in vivo, incluso en intervenciones en humanos. Así como también se demuestra que las frutas aquí analizadas, tomate, papaya y guayaba rosada poseen capacidad antioxidante que puede ser atribuida al contenido de licopeno, las cuales contienen también otros compuestos que contribuyen a esa propiedad antioxidante como polifenoles de la clase flavonoides, B-caroteno y ácidos fenólicos.

Por otra parte, los estudios in vitro en sistemas químicos y libres de células, así como en algunas líneas celulares de cáncer colorrectal indican que el licopeno obtenido del tomate posee actividad anticancerígena y protectora del ADN mediante mecanismos antioxidantes, lo cual se ha validado con modelos animales in vivo. Sin embargo, la información es escasa en los últimos 10 años en cuanto al papel preventivo para el cáncer colorrectal de las frutas guayaba rosada y papaya como alimentos fuente de este carotenoide. Lo que lleva a una puerta de conocimiento nuevo a buscar.

Como se dijo anteriormente, hay poca evidencia in vivo para determinar cómo la actividad antioxidante del licopeno del tomate, papaya y guayaba rosada influye en la

prevención del cáncer colorrectal, lo cual no implica que no posea dicha propiedad, pero existe poca evidencia pre-clínica experimental (estudios in vitro con células, modelos animales y humanos) que apoye la hipótesis de la actividad antioxidante del licopeno como mecanismo para la prevención del cáncer colorrectal.

Esto no hace a un lado que el concepto de la prevención del cáncer a partir de la dieta con componentes bioactivos de forma natural gane cada vez más atención. En esta línea, diferentes tipos de frutas y verduras han sido reevaluados y reconocidos como una valiosa fuente de fitoquímicos (compuestos polifenoles, flavonoides, carotenoides, entre otros). La aplicación de tales componentes bioactivos de frutas y verduras puede tener potencial en la prevención de una gama de las enfermedades crónicas, incluyendo el cáncer.

El licopeno, el carotenoide predominante presente en tomates, papaya y guayaba rosada, tiene la actividad antioxidante más alta entre todos los carotenoides de la dieta y contribuye a una reducción en el riesgo de varias cánceres experimentales; sin embargo han sido pocos los estudios con estas frutas, principalmente papaya y guayaba rosada, y por lo tanto no se tiene una evidencia contundente de que sus actividades antioxidantes intervengan en la prevención del cáncer colorrectal. Muchos estudios han incluido además otras funciones del licopeno en la prevención y reducción de algunos tumores, como de próstata y mama, propiedades que incluyen actividad antioxidante, regulación de elementos de respuesta antioxidante, factor de crecimiento y vías de señalización, apoptosis, señalización WNT-Beta-Catenina, entre otros.

El sin número de estudios publicados, sugieren que la dieta, estilo de vida y los factores genéticos contribuyen al desarrollo de cáncer de colon y de recto. Aquellos individuos que tenían un perfil genético heredado colocándolos en mayor riesgo de estrés oxidativo pueden reducir su riesgo de padecer cáncer colorrectal por la dieta y los factores de estilo de vida que compensan su susceptibilidad heredada.

Se deberá entonces promover estudios de intervención centrados en frutas tropicales, que son comunes en nuestro país y que merecen atención por su alto contenido en compuestos bioactivos con diferentes propiedades anticancerígenas.

Referencias

Aggarwal, B., Prasad, S., Sung, B., Krishnan, S. y Guha, S. (2013). Prevention and Treatment of Colorectal Cancer by Natural Agents from Mother Nature. *Current Colorectal Cancer Reports*. 9. 37-56.

American Cancer Society. 2015. Learn About Cancer. *Cáncer de colon y recto*. Recuperado de <http://www.cancer.org/espanol/cancer/colonyrecto/guiadetallada/cancer-colorrectal-what-is-what-is-colorectal-cancer>.

Breemen, R. y Pajkovic, N. (2008). Multitargeted therapy of cancer by lycopene. *Cancer Letters*. 269. 339-351.

Carocho, M. y Ferreira, I. (2013). A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: Natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives. *Food and Chemical Toxicology*. 51. 15-25.

Clarens, D. (2004). Molecular genetics of colorectal cancer. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 96 (1). 48-59.

De la Rosa, L., Alvarez, E., González, G. (2010). Fruit and Vegetable Phytochemicals. *USA: Wiley-BlackWell*.

Del Giudice, R et al. (2015). Antioxidant bioactive compounds in tomato fruits at different ripening stages and their effects on normal and cancer cells. *Journal of Functional Foods*. 18. 83-94.

Dembitsky, V. et al. (2011). The multiple nutrition properties of some exotic fruits: Biological activity and active metabolites. *Food Research International*. 44. 1671-1701.

DeVita, V., Hellman, S. y Rosenberg, S. (2000). Cánceres del tracto gastrointestinal. En Neal Rosen (Eds.), *Cáncer Principios y Práctica de Oncología* (pp.971-980). España. Panamericana.

Dias, M., Vieiralves, N., Gomes, M., Salvadori, D., Rodrigues, M. y Barbisan, L. (2010). Effects of lycopene, synbiotic and their association on early biomarkers of rat colon carcinogenesis. *Food and Chemical Toxicology*. 48. 772-780.

Echeverry, N. y Mockus, I. (2008). Factor nuclear kB (NF-kB): Signalosoma y su importancia en enfermedades inflamatorias y cancer. *Revista de la Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombiana*. 56 (2). 133-146.

Erdman, J., Ford, N. y Lindshield, B. (2009). ¿Are the health attributes of lycopene related to its antioxidant function? *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 483. 229- 235.

Erhardt, J., Meisner, C., Bode, J. y Bode, C. (2003). Lycopene, β -carotene, and colorectal adenomas. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 78. 1219-1224.

Faghfoori Z., Gargari, B., Gharamaleki, A., Bagherpour, H. y Khosroushahi, A. (2015). Cellular and molecular mechanisms of probiotics effects on colorectal cancer. *Journal of Functional Foods*. 18. 463–472.

Fernández, M., Villaño, D., Troncoso, A. y Parrilla, M. (2006). Revisión de los métodos de evaluación de la actividad antioxidante in vitro del vino y valoración de sus efectos in vivo. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*. 56 (2). 110-122.

Gajawik, A. y Dobrzynska, M. (2014). Lycopene-Antioxidant with radioprotective and anticancer properties. *National Institute of Hygiene*. 263-271.

Guo, M. y Dou, J. (2015). Advances and perspectives of colorectal cancer stem cell vaccine. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 76. 107-120.

Gupta, P., Pal, M. y Koul A, (2013). Evaluating the effect of lycopene from *Lycopersicum esculentum* on apoptosis during NDEA induced hepatocarcinogenesis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 434. 479-485.

Ikram, E., Stanley, R., Netzel, M. y Fanning, K. (2015). Phytochemicals of papaya and its traditional health and culinary uses. *Journal of Food Composition and Analysis*. 41. 201-211.

Ilahy, R., Hdider, C., Lenucci, M., Tlili, I. y Dalessandro, G. (2011). Phytochemical composition and antioxidant activity of high-lycopene tomato (*Solanum lycopersicum* L.) cultivars grown in Southern Italy. *Scientia Horticulturae*. 127. 255-261.

Jänne PA. y Mayer RJ, (2000). Chemoprevention of colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*. 342. 1960- 1968.

Jover, R. y Payá, A. (2003). Inestabilidad de microsatélites en el cáncer colorrectal: concepto, métodos de detección y utilidad clínica. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 26 (10). 656-663.

Kelkel, M., Schumacher, M., Dicato, M. y Diederich, M. (2011). Antioxidant and anti-proliferative properties of lycopene. *Free Radical Research*. 45 (8). 925-940.

Kong, K. y Ismail, A. (2011). Lycopene content and lipophilic antioxidant capacity of by-products from *Psidium guajava* fruits produced during puree production industry. *Food and Bioproducts Processing*. 89. 53-61

Kong, K., Rajab, N., Prasad, K., Ismail, A., Markom, M. y Tan, C. (2010). Lycopene-rich fractions derived from pink guava by-product and their potential activity towards hydrogen peroxide-induced cellular and DNA damage. *Food Chemistry*. 123. 1142-1148.

Kristin R., Landis, P. y Neena R. (2014). Cancer Chemoprevention: Current State of the Art. *Cancer Growth and Metastasis*. 7, 19-25.

Labianca, R. et al. (2010). Colon Cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 74, 106-133.

Lian, F., Smith, D. E., Ernst, H., Russell, R. M. y Wang, X. D. (2007). Apo-10'-lycopenoic acid inhibits lung cancer cell growth in vitro, and suppresses lung tumorigenesis in the A/J mouse model in vivo. *Carcinogenesis*. 28. 1567-1574.

Limpens, J., et al. (2006). Combined lycopene and vitamin E treatment suppresses the growth of PC-346C human prostate cancer cells in nude mice. *Journal of Nutrition*. 136.1287-1293.

Lingen, C., Ernster, L. y Lindberg, O. (1959). The promoting effect of lycopene on the non-specific resistance of animals. *Experimental Cell Research*. 16. 384-393.

Londoño, Julián (2012). Antioxidantes: importancia biológica y métodos para medir su actividad. *Desarrollo y Transversalidad serie Lasallista Investigación y Ciencia*. Editorial Lasallista. Recuperado de: <http://hdl.handle.net/10567/133>

Lutteroti, S., Bicanic, D., Markovic, K. y Franko, M. (2015). Carotenes in processed tomato after thermal treatment. *Food Control*. 48. 67-74.

Martins, G., Fabi, J., Mercadante, A. y de Rosso, V. (2016). The ripening influence of two papaya cultivars on carotenoid biosynthesis and radical scavenging capacity. *Food Research International*. 81. 197-202.

Nkondjock, A. y Ghadirian, P. (2004). Dietary carotenoids and risk of colon cancer: Case- control study. *International Journal of Cancer*. 110. 110-116.

Novelina, Nazir, N. y Adrian, M. (2016). The Improvement Lycopene Availability and Antioxidant Activities of Tomato (*Lycopersicum esculentum*, Mill) Jelly Drink. *Agriculture and Agricultural Science Procedia*. 9. 328-334.

Ordoñez, L. y Vásquez, A. (2010). Effect of processing and storage time on the vitamin C and lycopene contents of nectar of pink guava (*Psidium guajava* L.). *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*. 60. 3. 280-284.

Paes, J., da Cunha, C. y Vito, L. (2015). Concentration of lycopene in the pulp of papaya (*Carica papaya* L.) by ultrafiltration on a pilot scale. *Food and Bioproducts Processing*. 96. 296-305.

Palozza, P., Parrone, N., Simone, R. y Catalano, A. (2011). Role of Lycopene in the Control of ROS-Mediated Cell Growth: Implications in Cancer Prevention. *Current Medicinal Chemistry*. 18. 1846-1860.

Periago, M., Valverde, I., Ros, G., Martínez. y López, G. (2001). Propiedades químicas, biológicas y valor nutritivo del licopeno. *Anales de Veterinaria de Murcia*. 17. 51-66.

Rajamanickam, S. y Agarwal, R. (2008). Natural products and colon cancer: current status and future prospects. *Drug Development Research*. 69 (7). 460-471.

Rao, A.V., Ray, M.R. y Rao, L.G., 2006. Lycopene. *Advances in Food Nutrition Research*. 51, 99–164.

Rawson, A., Patras, A., Tiwari, B., Noci, F., Koutchma, T. y Brunton, N. (2011). Effect of thermal and non-thermal processing technologies on the bioactive content of exotic fruits and their products: Review of recent advances. *Food Research International*. 44. 1875- 1887.

Roncucci, L. y Mariani, F. (2015). ¿Prevention of colorectal cancer: How many tools do we have in our basket?. *European Journal of Internal Medicine*. 26. 752–756.

Salman, H., Bergman, M., Djaldetti, M. y Bessler, H. (2007). Lycopene affects proliferation and apoptosis of four malignant cell lines. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 61. 366-369.

Stinco, C., Heredia, F., Vicario, I. y Melendez, A. (2016). In vitro antioxidant capacity of tomato products: Relationships with their lycopene, phytoene, phytofluene and alpha-tocopherol contents, evaluation of interactions and correlation with reflectance measurements. *LWT-Food Science and Technology*. 65. 718-724.

Schnabele, K., Briviba, K., Bub, A., Roser, S., Pool-Zobel, B. y Rechkemmer, G. (2008). Effects of carrot and tomato juice consumption on faecal markers relevant to colon carcinogenesis in humans. *British Journal of Nutrition*. 99. 606-613.

Shindi, V., Gupta, V., Sharma, K., Bhatnagar, S., Kumari, R. y Dhaka, N. (2013). Potential applications of antioxidants – A review. *Journal of Pharmacy Research*. 828- 835.

Tanaka, T. (2009). Colorectal carcinogenesis: Review of human and experimental animal studies. *Journal of Carcinogenesis*. 8(5), 1-19.

Tanaka, T., Shnimizu, M. y Moriwaki, H. (2012). Cancer Chemoprevention by Carotenoids. *Molecules*. 17(3). 3202-3242.

Tang, F., Pai, M., Kuo, Y. y Wang, X. (2012). Concomitant consumption of lycopene and fish oil inhibits tumor growth and progression in a mouse xenograft model of colon cancer. *Molecular Nutrition and Food Research*. 56. 1520-1531.

Tang, F., Pai, M. y Wang, X. (2011). Consumption of Lycopene Inhibits the Growth and Progression of Colon Cancer in a Mouse Xenograft Model. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 59. 9011-9021.

Tang, L., Jin, T., Zeng, X. y Wang, J.S. (2005). Lycopene inhibits the growth of human androgen-independent prostate cancer cells in vitro and in BALB/c nude mice. *Journal of Nutrition*. 135. 287–290.

Tapiero, H., Townsend, D. y Tew, K. (2004). The role of carotenoids in the prevention of human pathologies. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 58. 100-110.

Tarlovsy, V., (2013). Role of antioxidants in cancer therapy. *Nutrition*. 29. 15-21.

Terzic, J., Grivennikov, S., Karin, E. y Karin, M. (2010). Inflammation and Colon Cancer. *Gastroenterology*. 138. 2101–2114.

Thaipong, K., Boonprakob, U., Crosby, K., Cisneros, L. y Byrne, D. (2006). Comparison of ABTS, DPPH, FRAP and ORAC assays for estimating antioxidant activity from guava fruit extracts. *Journal of Food Composition an Analysis*. 19. 669-675.

Toor, R. y Savage, G.P. (2005). Antioxidant activity in different fractions of tomatoes. *Food Research International*. 38. 487-494.

Treanor, D. y Quirke, P. (2007). Pathology of Colorectal Cancer. *Clinical Oncology*. 19. 769-776

Trejo, C. et al. (2013). Multiple Molecular and Cellular Mechanisms of Action of lycopene in Cancer Inhibition. *Hindawi Publishing Corporation*. 1-17.

Waly, M., et al. (2014). Amelioration of azoxymethane induced-carcinogenesis by reducing oxidative stress in rat colon by natural extracts. *Complementary & Alternative Medicine*. 14. 1-10.

Wancata, L., Banerjee, M., Muenz, D., Haymart, M. y Wong, S. (2016). Conditional survival in advanced colorectal cancer and surgery. *Journal of Surgical Research*. 201. 196-201. *Complementary and Alternative Medicine*. 14. 1-10.

Wang, S., Meckling, K., Marcone, M., Kakuda, Y. y Tsao R. (2011). ¿Can phytochemical antioxidant rich foods act as anti-cancer agents?. *Food Research International*. 44. 2545-2554.

Wang, X., Constantinou, A., Sapuntzakis, M., Bowen, P. y van Breemen, R. (1999). Solubilization and stabilization of carotenoids using micelles: delivery of lycopene to cells in culture. *Lipids*. 34. 1031–1036.

Wang, X., Song, Z., He, X., Zhang, R., Zhang, C. y Li, F. (2015). Antitumor and

immunomodulatory activity of genkwanin on colorectal cancer in the APC^{Min/+} mice. *International Immunopharmacology*. 29. 701–707.

Weisburger, J. (1999). Mechanisms of Action of Antioxidants as Exemplified in Vegetables, Tomatoes and Tea. *Food and Chemical Toxicology*. 37. 943-948.

Wootton, P. y Ryan, L. (2011). ¿Improving public health? : The role of antioxidant-rich fruit and vegetable beverages. *Food Research International*. 44. 3135-3148.

World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. (2011). Colorectal Cancer 2011 Report. *Food, nutrition, physical activity and the prevention of colorectal cancer*. USA: Continuous Update Project.

Zapata, S., Piedrahíta, A. y Rojano, B. (2014). Capacidad atrapadora de radicales oxígeno (ORAC) y fenoles totales de frutas y hortalizas de Colombia. *Perspectivas en Nutrición Humana*. 16. 1. 25-36.