

Acción precancerígena de los isómeros trans de ácidos grasos y alteraciones moleculares en el metabolismo celular

Action precancerígena of the trans isomers of fatty acids and molecular alterations in cellular metabolism

Ramos Mollinedo Mabel Freysi*

*Estudiante de Medicina - Universidad Mayor de San Andrés

RESUMEN

El consumo de ácidos grasos con isomería trans (AGT) en los países desarrollados está bien establecido, y prácticamente en todos ellos se han propuesto políticas y regulaciones orientadas a la drástica disminución de la presencia de isómeros trans en los alimentos manufacturados

Los procesos de reducción de AGT a través de los procesos de hidrogenación y transesterificación, si bien implican una reducción sustancial de los AGT, también producen un aumento del contenido de ácidos grasos

El cáncer es una de las principales causas de muerte en los países occidentales. Entre los factores que contribuyen a la aparición de esta enfermedad, la dieta tiene un papel fundamental, y concretamente, las grasas son el principal componente relacionado con el incremento en la incidencia de la enfermedad cancerosa; sobre todo con el cáncer de mama, colorrectal, y prostático aturados, los que son igual o más dañinos para la salud que los AGT.

Los lípidos de la dieta se han asociado de forma particular con los cánceres de mama, colon-recto y próstata. Entre ellos, la tumorigénesis mamaria ha sido hasta ahora la más exhaustivamente estudiada, teniendo los isómeros trans de los ácidos grasos, una acción cancerígena

Palabras claves: ácidos grasos insaturados, isómeros trans, metabolismo, carcinogénesis

ABSTRACT

The consumption of trans isomeric fatty acids (TFA) in developed countries is well established, and almost all of them have proposed policies and regulations aimed at the drastic reduction in the presence of trans isomers in manufactured foods.

Reduction processes of AGT through hydrogenation and transesterification, although they involve a substantial reduction of the AGT, they also produce an increased content of fatty acids

Cancer is a leading cause of death in Western countries. Among the factors contributing to the onset of the disease, diet plays a key role, specifically, fat is the main component related to the increase in the incidence of cancerous diseases, especially breast, colorectal, and stunned prostate cancer, which are equally or more harmful to health than AGT. The dietary lipids are particularly associated with breast, prostate and colon-rectum, and between them, the mammary tumorigénesis has, until now, the most extensively studied having a carcinogenic action trans isomers of the fatty fatty.

Keywords: unsaturated fatty acids, trans isomers, metabolism, carcinogenicity

INTRODUCCIÓN

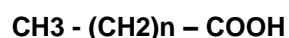
Los ácidos grasos trans son biomoléculas de estructura muy similar y simple, están formados por un grupo carboxilo y una cadena de carbonos insaturados. Los isómeros trans de los ácidos grasos insaturados han demostrado tener un

efecto en la alteración del metabolismo celular, en cuanto a afectación en la estructura y funcionalidad de la membrana celular estos Ácidos Grasos Trans (AGT) producen varios cambios en la actividad de enzimas además de tener efecto sobre la colesterinemia y acción pre cancerígena.

DEFINICION

Cómo ácidos grasos, agrupamos a los ácidos carboxílicos que contienen desde 4 átomos de carbono con una sola función ácido. (1)

carbono, o insaturados, en caso que existan enlaces dobles o triples entre los átomos de carbono, lo cual disminuye la cantidad de H que dichos átomos son capaces de ligar. (1)



Los ácidos grasos *trans* son ácidos grasos insaturados que tienen al menos un doble enlace en los que los átomos de hidrógeno adyacente se unen por lados opuestos de la cadena carbonada.

(1)

Las cadenas de los ácidos grasos pueden ser saturadas, cuando contienen la máxima cantidad de átomos de hidrógeno unidos a los átomos de

El doble enlace del carbono proporciona la estereoisomería que se refiere a dos moléculas que tienen la misma fórmula molecular pero presentan una diferente distribución espacial de sus átomos. (1)

ESTEREOISOMERÍA DE LOS ÁCIDOS GRASOS INSATURADOS

La estereoisomería, se refiere a dos o más moléculas que tienen la misma fórmula molecular pero presentan una diferente distribución espacial de sus átomos. (2)

La presencia de un doble enlace determina que existan dos tipos de configuraciones, aquella en que sustituyentes iguales de los átomos de carbono que forman el doble enlace se encuentran situados en el mismo lado con respecto al plano que determina el doble enlace carbono-carbono, forma *cis*, o en lados opuestos, forma *trans* (Figura 1). Aunque también podemos tener sustituyentes que no sean iguales. (3)

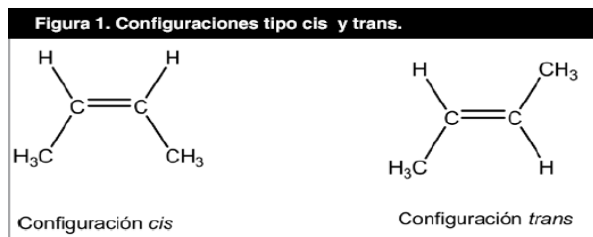


Figura 1 fuente : Giacopini MI. Efecto de los ácidos grasos *trans* sobre las lipoproteínas del plasma. AVFT (serial online) 2008; 27(1):19-21

Los ácidos grasos *trans* (AG *Trans*) son ácidos grasos insaturados con al menos un doble enlace en configuración *trans*, que se caracteriza porque los átomos de hidrógeno sustituyentes unidos a los carbonos que forman el doble enlace se encuentran en direcciones opuestas al plano delimitado por el doble enlace C = C, a diferencia de lo que ocurre en los ácidos grasos *cis* (AG *cis*). (2)

En la alimentación se incorporan tres tipos de ácidos grasos: saturados, monoinsaturados y polinsaturados. A éstos debemos agregar un cuarto grupo que ha concentrado la atención de investigadores y que han demostrado poseer efecto sobre la colesterolemia y el metabolismo celular: los isómeros *trans* de los ácidos grasos (AGT). (1)

CLASIFICACIÓN POR SU ESTRUCTURA QUÍMICA.

Ácidos grasos saturados: son aquellos con la cadena hidrocarbonada todos los enlaces entre sus átomos de carbono son simples. (1)

Ácidos grasos monoinsaturados: son aquellos con la misma cadena hidrocarbonada pero en su

estructura poseen un solo doble enlace carbono-carbono. (1)

Ácidos grasos poliinsaturados son ácidos grasos que poseen más de un doble enlace. (1)

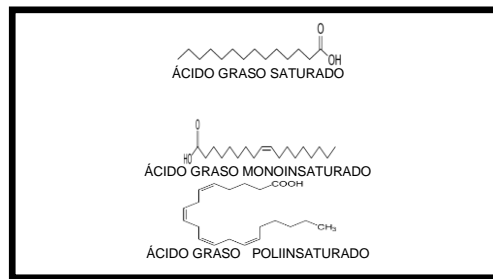


Figura 2 fuente: 1.- Camacho L. Contenido en ácidos grasos *trans* en alimentos, niveles de ingesta e influencia sobre la salud. Vox Pediatr (serial online) 2003; 37(1):43-45

FUENTES ALIMENTARIAS DE LOS ÁCIDOS GRASOS TRANS (AGT)

Los ácidos grasos son unas sustancias necesarias para nuestra salud. Una fuente de energía para nuestro organismo. Al mismo tiempo, los ácidos grasos forman parte fundamental de las membranas de nuestras células, y según su composición derivará su funcionalidad.

La fuente más común de AGT son las margarinas, los "shortenings" así como su larga lista de derivados, como galletitas, tortas, panes lactales, alfajores, etc. (4) Todos ellos contienen aceites vegetales parcialmente hidrogenados. También la leche, sus derivados y la carne de rumiantes contienen estos ácidos. (5)

Los AGT representan en promedio el 5 % del total de los ácidos grasos de aquellos productos derivados de las vacas y las ovejas, en tanto que los AGT generados por la industria al hidrogenar aceites vegetales, puede representar hasta más del 50 %. (6)

EFFECTOS METABÓLICOS DE LOS AGT

Existen numerosos trabajos de investigación que se han realizado con el propósito de conocer el posible efecto de los isómeros *trans* de los ácidos grasos mono y polietilénicos sobre el metabolismo celular. El aporte de AGT, ya sea por la dieta o a través de incubaciones celulares o subcelulares produce en distintos grados su incorporación en fosfolípidos, triacilglicéridos y ésteres de colesterol, desplazando a los isómeros *cis*. Cuando estos lípidos están formando parte de membranas, estas se modifican, alterando así sus múltiples funciones. Cuando la incorporación de *trans* dietilénicos se produce en fosfatidil colina, se genera una disminución de ácidos esenciales indispensables para la normal síntesis de eicosanoides. (7)

Algunas de las alteraciones de procesos metabólicos que han podido demostrarse por aporte de AGT son: disminución de la función mitocondrial, inhibición de la glucólisis y estimulación de la lipogénesis en adipocitos, alteración de los receptores LDL, estímulo de la agregación plaquetaria, aumento de la cetogénesis inhibición del metabolismo de los PUFA (por inhibición de la 6 y 5 desaturasas), aumento en la síntesis de colesterol.(8)

En humanos es posible encontrar depósitos de AGT en tejidos, como adipocitos y miocardio (9). Las concentraciones halladas se correlacionan directamente con su consumo, como así también a la presencia de lesiones ateroscleróticas objetivadas por angiografía. Respecto a la aterogénesis, las dietas ricas en AGT producen aumento de las concentraciones plasmáticas de LDL, Colesterol, Apolipoproteína B y Lipoproteína (a) y una disminución, menos constante, de HDL y Apolipoproteína AI. (10)

Fluidez De La Membrana: La naturaleza de los ácidos grasos que componen las membranas celulares tiene una gran importancia metabólica y funcional. Cuánta mayor sea su proporción en ácidos grasos insaturados con configuración cis, mayor fluidez habrá en dicha membrana. Cuanta mayor proporción de insaturados con configuración trans tengan, mayor rigidez de la misma.

La fluidez de la membrana es fundamental para su función. En las membranas se encuentran las estructuras de los receptores de hormonas, neurotransmisores y antígenos. Si la membrana es rígida el acoplamiento espacial entre el receptor de la membrana –proteína compleja y de estructura espacial adecuada para captar la hormona o el neurotransmisor– podrá ser dificultoso o incluso no producirse.

IMPLICANCIAS CLINICAS DE LOS ISOMEROS TRANS.

Poseen efectos sobre la absorción intestinal de colesterol donde puede producirse una disminución de la absorción de colesterol dada su afinidad al igual que los ácidos grasos saturados por las enzimas responsables de la esterificación del colesterol hay Influencia sobre el metabolismo de los AGE. Los AGE (linoleico y α -linolénico) lo son cuando sus dobles enlaces se encuentran en forma cis. En dietas pobres en AGE los isómeros *trans* intensifican los síntomas de deficiencia. (11)

Los síntomas se intensifican en mayor medida que los ácidos saturados debido a que: Inhiben algunas de las desaturasas que participan en el metabolismo de los AGE. Comparten otras desaturasas con los AGE, formando eicosanoides *anormales* (11)

Hay efectos desfavorables en relación a la estructura y función de la membrana celular: ya que

sustituyen a los saturados en la membrana y se observa disminución de la fluidez cuando los AGT son predominantes en la dieta (11)

Efecto sobre la actividad celular. Dietas inadecuadas de Mg y AGT incrementan el riesgo de calcificación de las células endoteliales; los AGT poliinsaturados aumentan la incorporación de calcio en las células (11).

EFFECTOS PRECANCERIGENOS DE LOS ACIDOS GRASOS TRANS

El cáncer es una de las principales causas de muerte la dieta tiene un papel fundamental, y concretamente, las grasas son el principal componente relacionado con el incremento en la incidencia de la enfermedad cancerosa (12).

Los mecanismos de acción de los ácidos grasos trans en la inducción cancerígena cada vez se comprenden mejor. Los principales mecanismos que se proponen son: influencia sobre las etapas de la carcinogénesis, cambios estructurales y funcionales en la membrana, alteración de las vías de señalización intracelulares y biosíntesis aumentada de eicosanoides en el tumor, modulación de la expresión génica, estatus hormonal, efectos inmunosupresores, mecanismos de peroxidación lipídica y daños en el ADN inducidos por especies reactivas de oxígeno de los ácidos grasos poliinsaturados (13).

Sobre todo el estudio de los mecanismos en el cáncer de mama muestra posibles efectos sobre la función de genes implicados en procesos de proliferación y diferenciación celular. Inicialmente se estudió el efecto sobre receptores de membrana tirosina quinasas de la familia erbB por ser una de las que se encuentran más frecuentemente desreguladas en el cáncer de mama. (18).

En esta misma línea de investigación, se estudiaron otros genes relacionados típicamente con la diferenciación celular. Así, se investigó la relación de los lípidos de la dieta con β -actina y con α - y β -caseína. La β -actina está relacionada con cáncer y metástasis puesto que aumentan sus niveles en situaciones de menor diferenciación celular y las caseínas constituyen un típico marcador de diferenciación celular en la mama normal. Los resultados mostraron que las dietas hiperlipídicas, independientemente del tipo, aumentan significativamente los niveles de ARNm de β -actina, pero no de su proteína. Este resultado, junto con las diferencias detectadas en la expresión de ZBP-1 (uno de los transportadores de su ARNm), sugiere que los lípidos de la dieta podrían modular el transporte y la traducción del ARNm de β -actina y, en consecuencia, su función. En cuanto a la α - y β -caseína, los resultados han mostrado que su expresión se halla desregulada en los tumores mamarios y que ésta no constituiría un indicador de los cambios que los lípidos de la dieta inducirían en

el estado de Diferenciación de las células tumorales (18).



Figura 3 fuente Principales mecanismos de acción de los lípidos de la dieta en la carcinogénesis mamaria fuente: Escrich E, Solanas M, Moral R, Grau I, Costa E, Vela E. Lípidos de la dieta y cáncer de mama: evidencias científicas clínicas, anatomopatológicas y moleculares. Rev. Esp de Obesid 2008 May-Jun; 6(3):129-138.

PRINCIPALES MECANISMOS MOLECULARES PRECANCERIGENOS

Dicho efecto inhibitor de la promoción y progresión de la carcinogénesis se debe a una serie de mecanismos moleculares, estos son (fig. 4): 1) Supresión de la biosíntesis de eicosanoides derivados del ácido araquidónico (AA, 20: 4n-6), aspecto que influye en la alteración de la respuesta inmune a las células cancerosas y en la modulación de la inflamación, proliferación celular apoptosis, metástasis, y angiogénesis; 2) Influencia en la actividad de factores de transcripción, expresión génica, y transducción de señales, lo que conlleva cambios en el metabolismo, crecimiento, y diferenciación celular; 3) Alteración del metabolismo de estrógenos, lo que conlleva una reducción del crecimiento celular estimulada por estrógenos en relación al cáncer de mama; 4) Aumento o disminución de la producción de radicales libres y especies reactivas del oxígeno. (12)

Algunos investigadores se basan en estudios como el realizado por Cosgrove y cols., quienes demuestran la oxidación de ácidos grasos insaturados en sistemas homogéneos 28 para afirmar que los AGPI n-3 promueven la peroxidación lipídica y por tanto la promoción del cáncer. (13)

De forma análoga, los AGPI n-6 promueven la carcinogénesis (fig. 4). En una célula tumoral suelen estar sobreexpresadas la lipooxigenasa (LPO), ciclooxigenasa 2 (COX-2), y la fosfolipasa A2. Los AGPI n-6 generan una sobreproducción de eicosanoides derivados del AA, aumentan el proceso inflamatorio, estimulan la angiogénesis, reducen la apoptosis, aumentan la proliferación y la adhesión de moléculas tumorales al endotelio,

conduciendo a la generación del cáncer y a su metástasis (12)

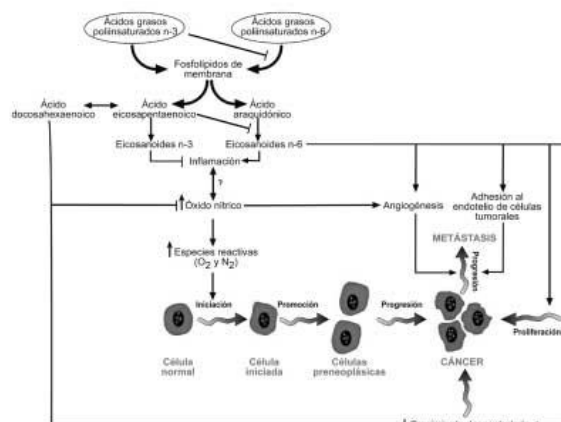


Fig. 4.—Hipótesis de los mecanismos por los que los ácidos grasos de la serie n-3 y n-6 suprimen o promueven la carcinogénesis, respectivamente (modificado de Lasson y cols.)20. fuente Granados S, Quiles JL, Gil A, Ramírez MC . Lípidos de la dieta y cáncer. Nutr Hosp (serial online) 2006; 21(2):44-45.e

Implicancia en procesos cancerígenos: Los isómeros trans de las membranas celulares pueden constituirse en radicales libres. Estos elementos van acumulando lentamente lesiones en sistemas biológicos celulares:

Este proceso determina una desorganización estructural, así la membrana pierde su textura y sus funciones de información .Los Radicales libres inhiben las enzimas, como la Lisozima, esta básica en la activación del gen supresor para convertirlo en anti oncogén o gen supresor tumoral.

Efectos cancerígenos a nivel de la mama han sido estudiados siendo que dietas con elevado contenido en ácidos grasos poliinsaturados n-6 suministrados a través del aceite de maíz en cantidades del 20% en peso ejercen un claro efecto estimulador de la carcinogénesis mamaria en los animales alimentados con dicha dieta, el tiempo de latencia, la incidencia y el contenido y volumen tumorales son más elevados con el grupo de control de dieta normolípida (18)

EVIDENCIA EMERGENTE: INTERACCIÓN GEN-LÍPIDO

Es probable que muchos tipos de genes estén implicados en la carcinogénesis humana, incluyendo genes que influyen en la activación/detoxificación metabólica, reparación del DNA, estabilidad cromosómica, actividad de oncogenes o genes supresores del tumor, control del ciclo celular, señal de transducción, pasos hormonales, pasos del metabolismo de vitaminas, función inmunitaria y acción del receptor o neurotransmisor (14)

Durante la pasada década, ha crecido considerablemente el interés Existen polimorfismos

con actividades diferentes para muchos genes implicados en el metabolismo y detoxificación de sustancias carcinogénicas, incluyendo los genes P450 para enzimas de la fase I del citocromo P450, que catalizan el metabolismo oxidativo de sustancias endógenas (por ejemplo, ácidos grasos, esteroides) y sustancias químicas exógenas (por ejemplo, HAAs, PAHs); y los genes para los enzimas fase II (epóxido hidrolasa, GST, N-acetiltransferasa (NAT), sulfotransferasa) que detoxifican los metabolitos carcinogénicos mediante la producción de productos de conjugación hidrofílica, fácilmente excretados (15)

Con una revisión exhaustiva de la genética molecular y la epidemiología de los polimorfismos de NAT1 y NAT2, se concluyó que estos polimorfismos modifican los riesgos de desarrollar cáncer de vejiga urinaria, colorrectal, mama, cabeza y cuello, pulmón y, posiblemente, próstata. Se ha informado de forma muy consistente acerca de asociaciones entre los genotipos de acetiladores lentos NAT2 y cáncer de vejiga urinaria y entre los genotipos de acetiladores rápidos NAT2 y cáncer colorrectal (16)

El futuro para comprender las relaciones dieta y cáncer estará ampliado por la capacidad de la comunidad de investigación médica, para utilizar avances tecnológicos disponibles recientemente, para realizar estudios de investigación básica en biología molecular y genética (17)

DISCUSIÓN

La dieta juega un papel importante en relación a la salud de la persona, pudiendo influir además en la aparición de procesos cancerígenos, específicamente los alimentos conformados por ácidos grasos de configuración *trans* de los cuales se habla en la revisión

Los principales mecanismos que se han descrito en relación con el efecto carcinogénico de los isómeros *trans* son fluencia sobre las etapas de la carcinogénesis, cambios estructurales y funcionales en la membrana, alteración de las vías de señalización intracelulares y biosíntesis aumentada de eicosanoides en el tumor, modulación de la expresión génica, estatus hormonal, efectos inmunosupresores, mecanismos de peroxidación lipídica y daños en el ADN inducidos por especies reactivas de oxígeno.

Además la sobreexpresión la lipooxigenasa (LPO), ciclooxigenasa 2 (COX-2), y la fosfolipasa A2., aumentando así el proceso inflamatorio, estimulando la angiogénesis, reduciendo la apoptosis, aumentando la proliferación y la adhesión de moléculas tumorales al endotelio, conduciendo a la generación del cáncer y a su metástasis

Investigaciones acerca del efecto con el cáncer de mama han mostrado una relación de los lípidos de

la dieta con β -actina y con α - y β -caseína. La β -actina está relacionada con cáncer y metástasis puesto que aumentan sus niveles en situaciones de menor diferenciación celular y las caseínas constituyen un típico marcador de diferenciación celular en la mama normal

Por lo tanto se debe considerar que cualquier alteración del metabolismo celular por parte de los isómeros *trans* de los ácidos grasos insaturados se refleje más en la alteración de la fluidez de la membrana celular, como en la inhibición de ciertas enzimas que ayudan a que el colesterol se esterifique, pero lo más importante es su inducción cancerígena a través de su comportamiento como radicales libres, y la alteración de ciertas enzimas sulfhidrilicas como la lisozima importantes para la activación del gen P53.

BIBLIOGRAFÍA.

- (1) Camacho L. Contenido en ácidos grasos *trans* en alimentos, niveles de ingesta e influencia sobre la salud. *Vox Pediatr* (serial online) 2003; 37(1):43-45
- (2) Joven J. Mecanismos de entrada y salida del colesterol de las células y del organismo: implicaciones para el tratamiento farmacológico. *cardiovasc risk factors* (serial online) 2001 ;10(37):135-141.
- (3) Giacopini MI. Efecto de los ácidos grasos *trans* sobre las lipoproteínas del plasma. *AVFT* (serial online) 2008; 27(1):19-21.
- (4) Ratnayake, WM; Hollywood, R.; O'Grady, E.; Pelletier, G. Fatty acids in some common food items in Canada. *J Am Coll Nutr.* 1993 Dec; 12(6): 651-60
- (5) Precht, D. Variation of *trans* fatty acids in milk fats. *Z Ernährungswiss.* 1995 Mar; 34(1): 27-9
- (6) Gurr MI. *Trans* fatty acids and health - an update. *Lipid Technology* 2: 105-107 1990.
- (7) Melchert, HU; Limsathayourat, N.; Mihajlovic, H.; Eichberg, J.; Thefeld, W.; Rottka H. Fatty acid patterns in triglycerides, diglycerides, free fatty acids, cholesteryl esters and phosphatidylcholine in serum from vegetarians and non vegetarians. *Atherosclerosis.* 1987 May; 65(1-2): 159-66
- (8) Zavenbergen JL and Haddeman E. Lack of effects of *trans* fatty acids on eicosanoid biosynthesis with adequate intakes of linoleic acid. *Lipids* 24: 555-563 1989.
- (9) Hudgins , LC.; Hirsch , J. ; Emken , EA. Correlation of isomeric fatty acids in human adipose tissue with clinical risk factors for cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 1991 Feb; 53(2): 474 - 82.
- (10) Rocquelin, G.; Guenot, L.; Justrabo, E.; Grynberg, A.; David, M. Fatty acid composition of human heart phospholipids: data from 53 biopsy specimens. *J Mol Cell Cardiol.* 1985 Aug; 17(8):
- (11) Camacho L. Contenido en ácidos grasos *trans* en alimentos, niveles de ingesta e influencia sobre la salud. *Vox Pediatr* (serial online) 2003; 37(1):43-45.
- (12) Granados S, Quiles JL, Gil A, Ramirez MC . Lípidos de la dieta y cáncer. *Nutr Hosp* (serial online) 2006; 21(2):44-45. Disponible en:

- (13) Wynder EL, Cohen LA, Muscat JE, Winters B, Dwyer JT, Blackburn G. Breast cancer: weighing the evidence for a promoting role of dietary fat. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:766-72.
- (14) Sinha R, Caporaso N. Diet, genetic susceptibility and human cancer etiology. *J Nutr* 1999, 129, 556S-559S (188) 188. Perera FP. Molecular epidemiology: insights into cancer susceptibility, risk assessment, and prevention. *J Natl Cancer Inst* 1996, 88,496-509.
- (15) Perera FP Molecular Epidemiology :insights into cancer susceptibility, risk assessment and prevention *J Natl Cancer* 1996 ,88,496-509
- (16) Hein DW , Doll MA Fretland AJ et al. Molecular genetics and epidemiology of the NAT1 and Nat2 acetylation polymorphisms *Cancer epidemiol biomark Prev* 2000,9, 29-42
- (17) P. Greenwalda, C.K. Cliffordb, J.A. Milnerb Dieta y prevencion del cáncer *European Journal of Cancer* (Ed. Espanola) 2001; 1: 365-382
- (18) Escrich E, Solanas M, Moral R, Grau I, Costa E, Vela E. Lípidos de la dieta y cáncer de mama: evidencias científicas clínicas, anatomopatológicas y moleculares. *Rev Esp de Obesid (serial online)* 2008 May-Jun; 6(3):129-138. Disponible en: URL: