

[r e v i s i ó n]

Polifenoles y vitaminas en la protección del daño genético inducido por metales con potencial cancerígeno

María del Carmen García Rodríguez

Unidad de Investigación en Genética y Toxicología Ambiental. Facultad de Estudios Superiores "Zaragoza".
Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)

Palabras clave

antioxidantes en alimentos, metales cancerígenos, antígenotóxico, estrés oxidativo, polifenoles, vitaminas

>> RESUMEN

En esta revisión se analiza la propuesta sobre el papel que juega el consumo de alimentos ricos en antioxidantes como los polifenoles y las vitaminas, y su posible relación con los efectos protectores contra el daño genético inducido por los metales con potencial carcinogénico. Primeramente, se describen los mecanismos químicos implicados en el estrés oxidativo asociados con metales cancerígenos, particularmente con los compuestos de cromo hexavalente [Cr(VI)] y vanadio pentavalente [V(V)]. Estos representan un escenario realista de exposición para las poblaciones humanas. Posteriormente, se describen las características de los antioxidantes haciendo énfasis en los polifenoles y vitaminas. Finalmente, se discuten las posibles vías de protección del daño al material genético inducido por Cr(VI) y V(V) con base en los resultados de experimentos con té verde, vino tinto, extractos de polifenoles y polifenoles específicos tales como (-)-epigallocatequina-3-galato (EGCG), quercetina y rutina, así como por la administración de vitaminas (C y E).

Nutr Clin Med 2019; XIII (3): 129-139

DOI: 10.7400/NCM.2019.13.3.5078

Key words

antioxidants in food, carcinogenic metals, antigenotoxic, oxidative stress, polyphenols, vitamins

>> ABSTRACT

In this review we analyse the proposal on the role played by the consumption of foods rich in antioxidants such as polyphenols and vitamins and their possible relationship with the protective effects against genetic damage induced by metals with carcinogenic potential. Firstly, the chemical mechanisms implied in oxidative stress associated with carcinogenic metals, particularly with hexavalent chromium compounds [Cr(VI)] and pentavalent vanadium [V(V)], are described. These represent a realistic scenario of exposition of human populations. Likewise, the characteristics of antioxidants highlighting polyphenols and vitamins are described. Finally, the possible pathways of protection against DNA damage induced by Cr(VI) and V(V) based on experiments with green tea, red wine, polyphenols extracts and specific polyphenols such as (-)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG), quercetin and rutin, as well as the administration of vitamins (C and E) are discussed.

Nutr Clin Med 2019; XIII (3): 129-139

DOI: 10.7400/NCM.2019.13.3.5078

Correspondencia

María del Carmen García Rodríguez.
Email: carmen.garcia@unam.mx

>>INTRODUCCIÓN

La relación entre los alimentos de la dieta humana y la salud ha despertado interés científico, a partir de estudios epidemiológicos en los que se ha sugerido que los alimentos con un alto contenido de antioxidantes como lo son las frutas y verduras frescas están asociados con un menor riesgo de desarrollar enfermedades crónico-degenerativas y algunos tipos de cáncer¹⁻³. La presencia de antioxidantes en estos alimentos juegan un papel muy importante al presentar un alto potencial en el control de los efectos del estrés oxidativo, que es uno de los mecanismos implicados en los procesos fisiológicos y fisiopatológicos de estas enfermedades^{1,4}. Por ello la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (por sus siglas en inglés FAO) recomienda como objetivo poblacional la ingesta de un mínimo de 400 g diarios de frutas y verduras (excluidas las patatas y otros tubérculos feculentos) para prevenir enfermedades crónicas como el cáncer, sobre todo en los países menos desarrollados, partiendo del hecho de que al menos un tercio de todos los casos de cáncer pueden prevenirse².

Por su parte, la creciente exposición de las poblaciones humanas a compuestos metálicos cancerígenos representa un problema de salud cada vez más grave, por lo que la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés) considera que “a lo largo de los próximos decenios, todos los sistemas de salud, incluso los de los países más ricos, estarán bajo la presión ejercida por la subida de los cánceres en el mundo”⁵ de ahí que es necesario retomar a la prevención como una de las estrategias en la lucha contra el cáncer inducido por agentes cancerígenos. El consumo de alimentos ricos en antioxidantes como los polifenoles y vitaminas podría ser una alternativa tanto en la protección como en la modulación del daño al material genético inducido por metales con potencial cancerígeno, tomando en consideración la carcinogénesis inducida por metales como Cr(VI) puede ser iniciada y promovida por el daño al material genético⁶.

La toxicidad y carcinogenicidad de los metales pesados se debe en gran parte al estrés oxidativo⁷. Los iones metálicos de transición (n+) durante su reducción son capaces de generar

especies reactivas de oxígeno (ERO's) que inducen daño al material genético⁸. Si bien la primer defensa del organismo contra las ERO's es mediante la unión de proteínas a metales como el hierro y cobre, la eliminación de estas especies reactivas mediado por la acción de los antioxidantes representa un nivel de prevención y protección muy eficiente. De ahí que resulte de interés analizar el papel de los antioxidantes que se encuentran en los alimentos sobre el daño al material genético inducido por la exposición a compuestos metálicos con potencial cancerígeno, haciendo hincapié en los compuestos de Cr(VI) y V(V) por representar una exposición real *in vivo* a ERO's y ser un riesgo para las poblaciones humanas.

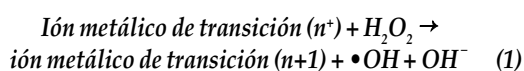
>>ESTRÉS OXIDATIVO Y METALES PESADOS

El “estrés oxidativo” como concepto en biología y medicina fue formulado desde 1985. En un principio se le definía como la falta de balance entre la formación de ERO's y las moléculas capaces de contrarrestar esta acción (sistema de defensa antioxidante). Sin embargo, este concepto se ha redefinido como la interrupción de la señalización y del control redox⁹. Al estrés oxidativo se le ha relacionado con diversas enfermedades como las neurológicas, la diabetes, la aterosclerosis, el Alzheimer y el Parkinson; además de estar implicado en el desarrollo de algunos tipos de cáncer, en procesos inflamatorios, cardiomiopatías, entre otros¹⁰.

Los términos “ERO's” y “radicales libres” son utilizados en muchas ocasiones indistintamente, sin embargo, no siempre es correcto. Los radicales libres en particular comprenden aquellas especies químicas reactivas que poseen un electrón desapareado en su último orbital, identificado en la nomenclatura como un punto «•», lo que las convierte en especies altamente reactivas. Las ERO's pueden comprender: a) radicales libres (moléculas oxigenadas) tales como el radical superóxido ($\bullet\text{O}_2^-$) y el radical hidroxilo ($\bullet\text{OH}$), y b) moléculas oxigenadas precursoras de radicales libres tales como el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y el oxígeno singlete ($^1\text{O}_2$)^{10,11}.

Los metales redox activos participan estrechamente en la generación de diferentes radicales

libres como el $\bullet\text{OH}$, que es el más reactivo de todas las ERO's (semivida < 1 ns) y es capaz de interactuar con todos los componentes de la molécula de ADN. El $\bullet\text{OH}$ puede producir rupturas en el ADN (una sola o doble hebra), además de inducir modificaciones a las purinas, pirimidinas, o al azúcar (desoxirribosa). Se ha planteado que la etapa inicial de mutagénesis, carcinogénesis y del envejecimiento son debidas por el daño al ADN mediado por esta especie reactiva^{8,12}. La mayoría de los $\bullet\text{OH}$ generados *in vivo* provienen de la reacción del metal con el H_2O_2 mediante la reacción de Fenton y el ciclo de Haber-Weiss^{13,14}:



Los compuestos de Cr(VI) han sido ampliamente estudiados debido a que forman parte de una gran variedad de compuestos utilizados en la industria y por su asociación con la inducción de cáncer. El Instituto Nacional de Seguridad y Salud Ocupacional (NIOSH, por sus siglas en inglés) y la IARC han considerado los compuestos de Cr(VI) como agentes carcinógenos¹⁵. Los compuestos de Cr(VI) se pueden encontrar en el aire, suelo y agua después de ser liberados por las industrias como las de galvanoplastia, metalurgia, curtido de cuero, producción de textiles, fabricación de pigmentos, preservación de madera y en la manufactura de productos a base de Cr. Los compuestos de Cr(VI) también pueden ser liberados al ambiente al quemar gas natural, petróleo o carbón. Si bien, el Cr(III) es un micronutriente esencial que juega un papel importante en el metabolismo de proteínas, azúcares y grasas, el Cr(VI) puede generar ERO's durante su reducción intracelular a Cr(III)^{8,16}. Por su parte, aunque durante muchas décadas el vanadio se consideró un oligoelemento esencial de baja toxicidad con propiedades anti-carcinógenas. En el año 2006 la Asociación Internacional para la Investigación del Cáncer (por sus siglas en inglés IARC) clasificó al pentóxido de vanadio (V_2O_5) como una sustancia del Grupo 2B (posiblemente carcinogénica para los seres humanos) con base en los resultados obtenidos en animales de experimentación¹⁷. En 2009, el Consejo Americano de Gobierno e Higienistas Industriales (por sus siglas en inglés ACGIH) reclasificó al V_2O_5 en la categoría A3 (confirmado carcinógeno animal

con relevancia desconocida para los seres humanos). El V_2O_5 ha despertado interés en los últimos años debido a su creciente presencia en la contaminación ambiental al ser generado por la combustión de combustibles fósiles, además de las fuentes naturales y los procesos industriales^{17,18}.

El principal mecanismo genotóxico de los compuestos V(V) y Cr(VI) se ha relacionado con la generación del $\bullet\text{OH}$ durante su reducción^{19,20}. En plasma, el V(V) se reduce rápidamente a V(IV) por la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) y el ácido ascórbico. Una vez reducido, se une a proteínas plasmáticas que lo transportan al interior de la célula, donde se forman los radicales peroxovanadilo [V(IV)-OO \bullet] y vanadil hidroperóxido [V(IV)-HO \bullet], que generan al $\text{O}_2\bullet^-$ y es convertido a H_2O_2 mediante la reacción de dismutación con la superóxido dismutasa (SOD). El V(IV) puede reaccionar mediante de la reacción de Fenton con el H_2O_2 , generando a su vez al $\bullet\text{OH}$ ^{7,21} (fig. 1). El Cr(VI) a diferencia del V(V) puede entrar directamente a las células a través de los canales isoeléctricos para la transferencia de aniones (SO_4^{2-} y HPO_4^{2-})²². Una vez dentro de la célula, el Cr(VI) puede reducirse a Cr(V) mediante dos vías: a) con NAD(P)H mediada por el anión ascorbato (AscH-) (fig. 2, RI) y a) con glutatión (GSH) (fig. 2, RII). El Cr(V) reducido reacciona con el H_2O_2 mediante la reacción de Fenton y se forman los $\bullet\text{OH}$ que puede interaccionar con la guanina (2-desoxiguanosina) produciendo el 8-hidroxi-2-desoxiguanosina (8-OH-dG) (fig. 2, RIII)^{19,21}. Inicialmente, la reacción del $\bullet\text{OH}$ con la guanina conduce a la generación del radical/aducto C8-OH-desoxiguanosina, el cual forma al 8-OH-dG por una abstracción de un electrón. El 8-OH-dG sufre el tautomerismo "ceto-enol", que favorece el producto oxidado 8-oxo-7,8-dihidro-2-desoxiguanosina (8-oxo-dG). En la literatura científica se utilizan tanto el 8-OH-dG como el 8-oxo-dG para hacer referencia al mismo compuesto ya que son equivalentes. La formación del aducto 8-OH-dG es de particular importancia, ya que indica la interacción entre los $\bullet\text{OH}$ con la Guanina, por lo que es un marcador de estrés oxidativo y carcinogénesis en sistemas biológicos, que puede ser medido en fluidos tales como sangre, orina y saliva^{7,23}.

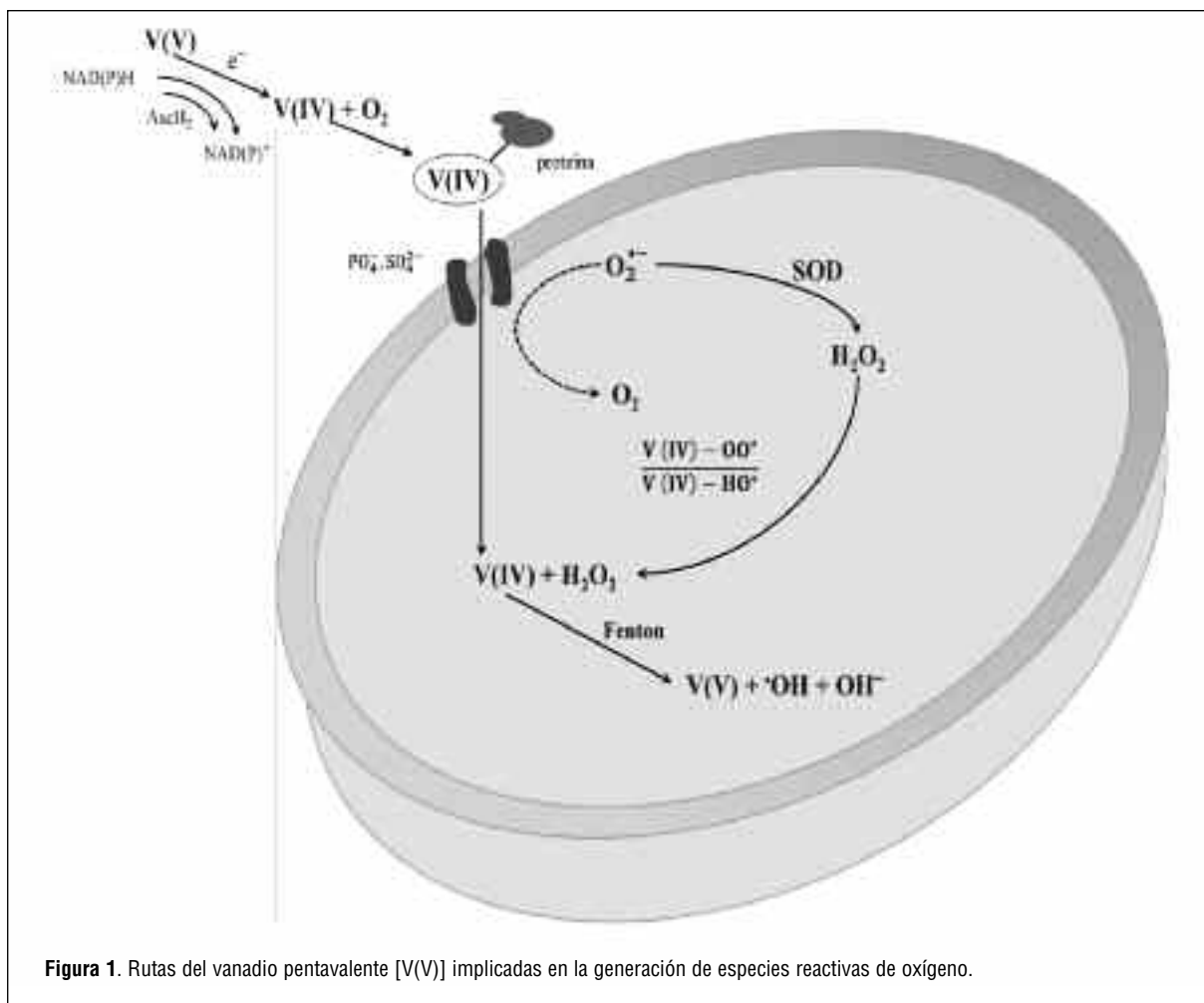


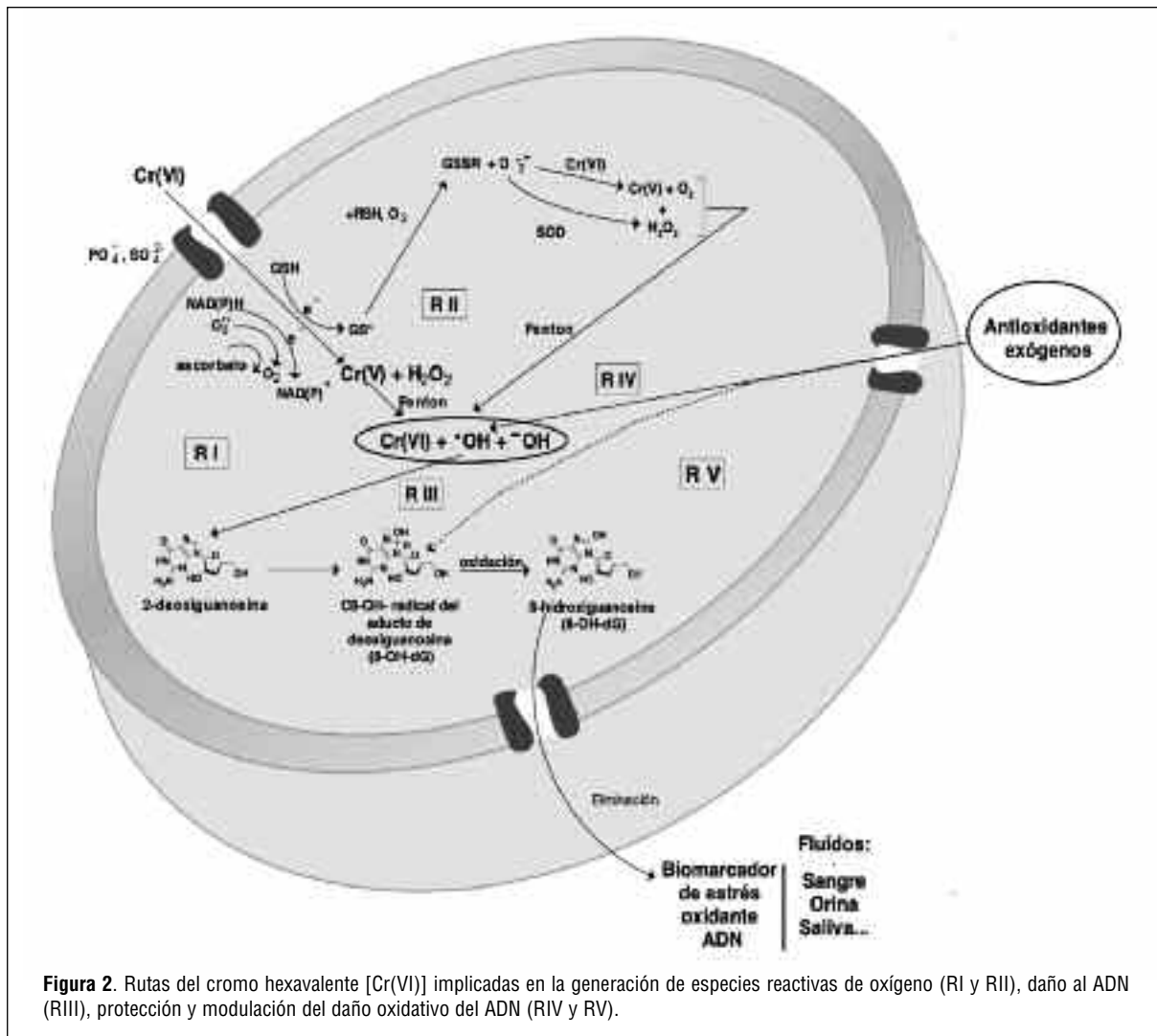
Figura 1. Rutas del vanadio pentavalente [V(V)] implicadas en la generación de especies reactivas de oxígeno.

>>ANTIOXIDANTES

Ante la potencial toxicidad de las ERO's, los organismos aeróbicos cuentan con mecanismos de defensa como los "antioxidantes", estos permiten la eliminación o transformación de las especies reactivas en moléculas estables. El mantenimiento de la homeostasis redox del tejido solo es posible mediante un equilibrio entre la intensidad de generación y la intensidad de eliminación de las ERO's. Por lo que, un antioxidante lo podemos definir como aquel que, cuando está presente a una concentración inferior en comparación con el de un sustrato oxidable, es capaz de retrasar o impedir la oxidación del sustrato. En términos biológicos, un buen antioxidante se debe caracterizar por una alta efectividad, versatilidad y variabilidad operativa para prevenir la formación o potenciar la eliminación de las ERO's. Los antioxidantes pueden ser de tipo enzimático; capaces de metabolizar las ERO's

a estructuras más estables, o de tipo no enzimático; capaces de secuestrar metales que participan en la formación de las ERO's^{3,4,24}.

A los antioxidantes se les clasifica de acuerdo a su reactividad ante las ERO's, por lo que la llamada "primera línea de defensa" es identificada como el sistema antioxidante enzimático, que radica principalmente en la acción conjunta de tres sistemas: a) La SOD cataliza una reacción de dismutación donde una molécula de $\text{O}_2^{\bullet-}$ se oxida hasta O_2 , mientras que la otra se reduce a H_2O_2 , b) La catalasa (CAT) cataliza la reducción del H_2O_2 en H_2O y O_2 y c) Las glutatión peroxidasa (GPx) cataliza la reducción de una gran variedad de peróxidos (incluido el H_2O_2) con ayuda de un sustrato aceptor de hidrógeno, en este caso el GSH, que es oxidado (GSSG), para posteriormente ser regresado a su estado original por la enzima glutatión reductasa (GRd)^{4,24-26}. La finalidad de este sistema antioxidante enzimático con-



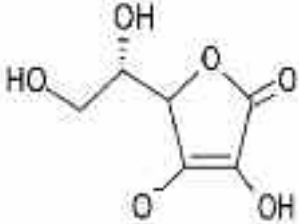
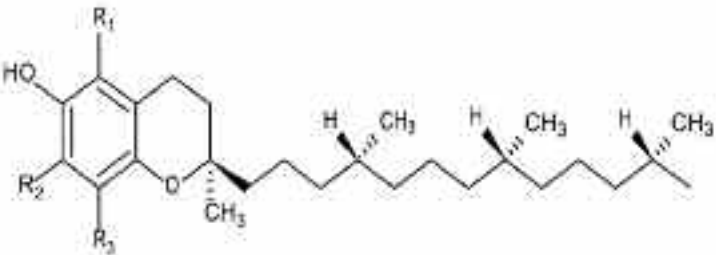
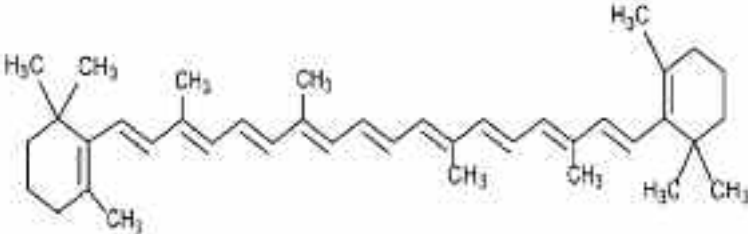
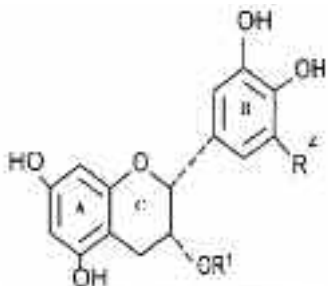
siste en disminuir la producción de las ERO's, de esta manera se puede impedir la interacción entre las especies reactivas, o con metales de transición que pudieran dar lugar a especies de mayor reactividad. Cualquier desbalance o interferencia en el equilibrio de estas enzimas, pudiera favorecer el incremento de ERO's y por lo tanto ocasionar daño celular. Por ello, es imprescindible el mantenimiento celular de este sistema antioxidante enzimático.

Si bien la homeostasis redox de la célula está asegurada por este complejo sistema endógeno de defensa antioxidante enzimático, es imprescindible la intervención de otros compuestos no enzimáticos que representan la "segunda línea de defensa". Estos compuestos antioxidantes no enzimáticos comprenden a los tioles reducidos y antioxidantes de bajo peso molecular como el

urato, la coenzima Q, el ácido lipoico y el GSH. También están considerados los antioxidantes exógenos presentes en los alimentos de la dieta (tabla I) como los ascorbato (vitamina C), tocoferoles (vitamina E), carotenos (vitamina A), polifenoles, entre otros. Estos compuestos aportan la capacidad antioxidante a los medios biológicos y pueden llegar a los sitios específicos en las células afectadas por el ataque oxidante^{4,26}. Se ha considerado que el número total y la posición de los grupos OH- en la estructura química de estos antioxidantes puede influir en su actividad contra las ERO's. Además, se ha confirmado que estos antioxidantes obtenidos de los alimentos pueden coadyuvar a la defensa endógena antioxidante⁴.

Los efectos antioxidantes de la vitamina C se han observado tanto *in vitro* como *in vivo*. El ácido

TABLA I. ESTRUCTURA DE LOS ANTIOXIDANTES EXÓGENOS Y SUS PRINCIPALES FUENTES EN LOS ALIMENTOS: ASCORBATOS, TOCOFEROLES, CAROTENOS, POLIFENOLES

| Estructura de antioxidantes | Principal fuente en la dieta |
|---|---|
| <p>Ascorbatos</p>  | <p>Kiwi, fresas, naranjas, melón, pomelo, pimiento rojo o verde, mango, brócoli, coles de bruselas, tomate.</p> |
| <p>Tocoferoles</p>  | <p>Almendras, avellanas, cacahuete, nuez, ajonjolí, salvado de arroz, germen de trigo, coco, soya, aceituna, aceites vegetales (palma, girasol, oliva).</p> |
| <p>Carotenos</p>  | <p>Zanahorias, papaya, tomates.</p> |
| <p>Polifenoles</p>  | <p>Vino (principalmente tinto), té verde, uvas, arándano, tomate cherry, soya, cereza, granada, col y cebolla moradas.</p> |

ascórbico (AscH_2), que es una forma bioactiva soluble en agua de la vitamina C, se le puede encontrar en todos los fluidos corporales. A pH fisiológico, el 99% de vitamina C está presente como AscH^- , lo que indica que esta forma química es la que le confiere sus principales efectos antioxidantes (tabla I). El porcentaje restante es de 0,05% de AscH_2 y 0,004% del dianión ascor-

bato (Asc_2^-). La actividad antioxidante de la vitamina C se puede presentar: a) directamente, mediante la depuración de las ERO's, y b) indirectamente, mediante la regeneración de otros sistemas antioxidantes^{27,21}.

La vitamina E agrupa diferentes compuestos, dentro de los cuales se incluyen los tocoferoles y

los tocotrienoles. El más importante en la especie humana es el α -tocoferol que está presente en las membranas celulares y en las lipoproteínas plasmáticas. La reactividad de la vitamina E con los radicales orgánicos peroxilos se asocia con las propiedades redox del anillo cromano, que es el responsable de su capacidad antioxidante (tabla I). Los radicales peroxilo formados durante la lipoperoxidación tienen una mayor afinidad por el OH- del α -tocoferol, que lo convierte en un radical poco activo e incapaz de reaccionar con otros ácidos grasos deteniendo así la cadena de reacciones de la lipoperoxidación. En este punto la vitamina C juega un papel importante ya que regenera la forma antioxidante de la vitamina E^{4,28}.

Los carotenoides pueden reaccionar con las ERO's mediante tres posibles mecanismos: transferencia de electrones, abstracción de hidrógeno y adición radical. La actividad antioxidante de los carotenoides es debida principalmente por su estructura conjugada de doble enlace (Tabla 1) que puede deslocalizar los electrones no apareados. De ahí la excelente capacidad del caroteno para neutralizar al 1O_2 , $O_2\bullet$, $\bullet OH$ y radicales peroxilo ($ROO\bullet$). Aunque los carotenoides se consideran antioxidantes, no se han encontrado suficientes pruebas para apoyar la idea de que los carotenoides funcionan realmente como antioxidantes *in vivo*, salvo por su papel bien documentado como fotoprotectores en la inhibición del 1O_2 generado por la luz UV en la piel y en las cataratas. Tanto el β -caroteno como la vitamina A son antioxidantes solubles en lípidos^{4,7}.

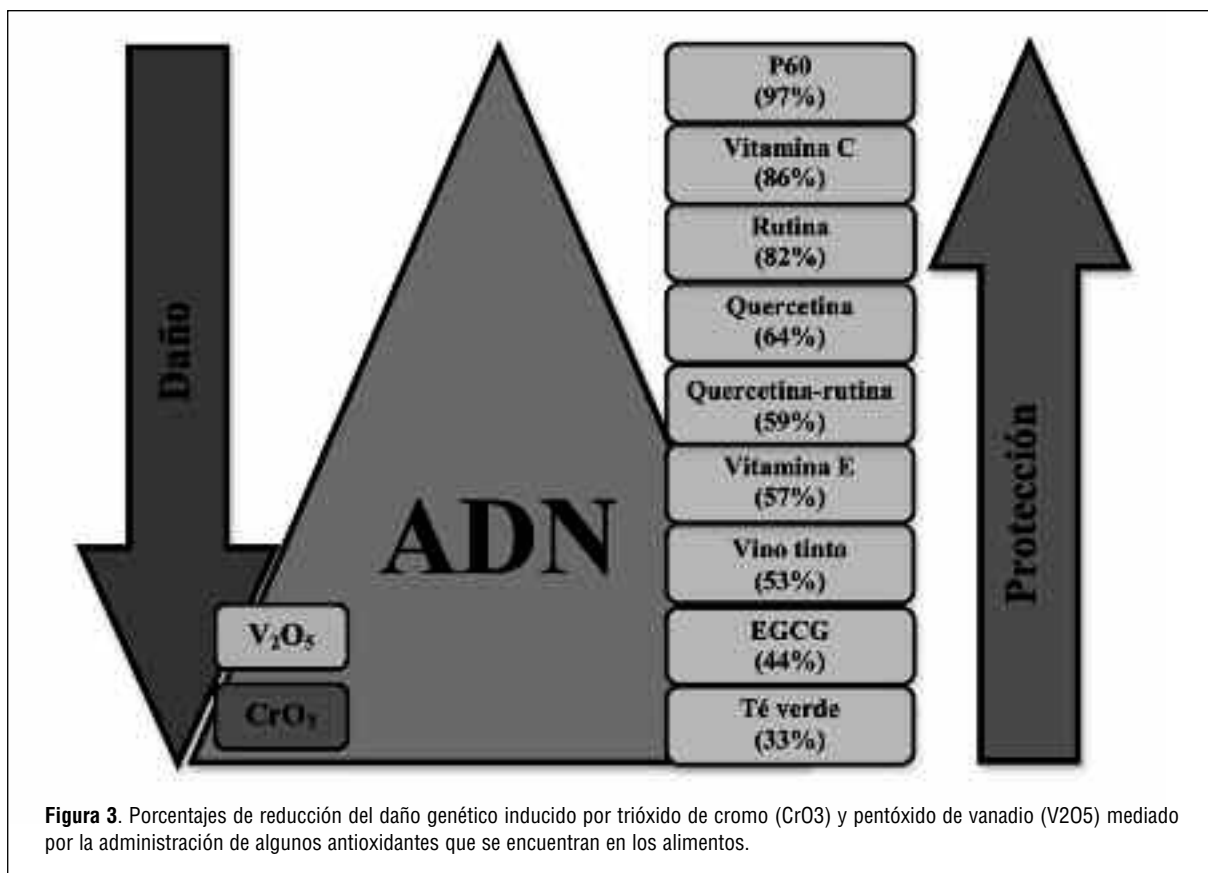
Los polifenoles son compuestos con estructuras fenólicas variables que generalmente se clasifican en flavonoides, ácidos fenólicos, estilbenos y lignanos. La estructura central contiene un esqueleto de difenilpropano (tabla I). Los compuestos polifenólicos incluyen flavonoides importantes tales como la (-)-epigallocatequina-3-galato (EGCG) que poseen un grupo galato esterificado en la tercera posición del anillo C con tres OH- adicionales a los que se encuentran los anillos A y B, por lo que se considera que estas presentan un mayor potencial antioxidante. Se ha observado que los polifenoles actúan como inhibidores de la lipoperoxidación y son capaces de interactuar directamente con las ERO's, además de actuar como agentes quelantes y tener efectos indirectos a través de su capacidad para modular niveles de factores de transcripción y enzimas²⁹. Los efectos beneficiosos de los polife-

noles también se han observado en el contexto de la profilaxis y la terapia del cáncer mediante la respuesta antioxidante citoprotectora y su acción proapoptótica³⁰. La actividad anticarcinogénica de los polifenoles también se ha atribuido a sus propiedades pro-oxidantes, que se presenta bajo determinadas condiciones (es decir, baja o muy alta concentración y presencia de iones metálicos) aumentando el daño oxidante al ADN^{31,32}.

>> ANTIOXIDANTES VS. METALES CANCERÍGENOS

Las propiedades antioxidantes que presentan algunas de las sustancias que componen los alimentos de la dieta humana generan la posibilidad de su uso y aplicación para contrarrestar los daños ocasionados por agentes mutágenos y cancerígenos^{33,34}. Se ha observado que alimentos ricos en ascorbatos, tocoferoles, carotenos y polifenoles son capaces de inhibir los procesos de oxidación. La acción antioxidante no solo comprende la captura de las ERO's, sino también previene su formación, inhibe su propagación y estimula los procesos de reparación celular²⁵. Además de que pueden actuar como agentes quelantes, inhibidores de enzimas oxidantes o cofactores de enzimas antioxidantes⁴. De ahí que el estudio de sustancias con propiedades antioxidantes surge como una opción para la prevención y como coadyuvante en el tratamiento de enfermedades crónico-degenerativas relacionadas con el estrés oxidativo y con el daño al material genético³⁵. Como parte del programa de investigación en el que se evalúan a los componentes de la dieta para obtener una protección o modulación *in vivo* del daño al material genético inducido por metales con potencial cancerígeno, se han estudiado diferentes alimentos como el vino tinto y el té verde, así como sus componentes con potencial antioxidante como sus polifenoles, y las vitaminas C y E (fig. 3). El vino tinto diluido al 75% y sin alcohol (< 0,05%) protege del daño genotóxico inducido por metales cancerígenos como los compuestos de Cr(VI)³⁶. Incluso es más efectivo que el de té verde³⁴, ya que la administración a ratones de té verde (vía oral intragástrica y *ad libitum*) de concentraciones equivalentes a las consumidas en promedio por los humanos protege un 33% en comparación con el 53% del vino tinto.

Aunque el consumo moderado de vino tinto ha mostrado efectos benéficos en la salud y en diver-



En estos estudios se ha mostrado una fuerte evidencia de que los componentes antioxidantes (polifenoles) pueden desempeñar un papel importante en el riesgo y la patogénesis de varias enfermedades crónico-degenerativas, especialmente en las enfermedades cardiovasculares y el cáncer, el consumo de alcohol ha sido ampliamente cuestionado por los profesionales de la salud³⁶⁻³⁸. De ahí que es preferible evaluar directamente el efecto de extractos de polifenoles con un contenido de 60% como mínimo de catequinas totales (P60). Estos extractos polifenólicos reducen casi el 100% del daño genotóxico inducido por los compuestos de Cr(VI) (fig. 4). En este estudio se observó un incremento de las células apoptóticas que podría estar relacionado con la disminución de células con daño en el ADN al ser eliminadas por esta vía, además de la inhibición de las ERO's generadas durante la reducción intracelular del Cr(VI)³⁵. En otros estudios en los que se han probado directamente a flavonoides específicos se ha observado que la protección del daño genotóxico de compuestos de Cr(VI) presentan el siguiente orden: rutina (82%) > quercetina (64%) > quercetina-rutina (59%) y EGCG (44%) (fig. 3)^{31,39}.

Hay dos vías por las que los antioxidantes pueden proteger o modular el daño al ADN inducido por los compuestos de Cr(VI). En primer lugar, los antioxidantes pueden reaccionar con el •OH, generando un radical poco reactivo y por lo tanto no causar daño al ADN (fig. 2, RIV). En segundo lugar, los antioxidantes pueden activar los mecanismos de reparación para eliminar el aducto a través del 8-OH-dG (fig. 2, RV)²¹. Al ser considerada la vitamina C uno de los antioxidantes de los alimentos con mayor potencial, se han evaluado sus efectos sobre el daño genotóxico inducido por el V₂O₅. La administración previa de vitamina C a ratones expuestos V₂O₅ a disminuye las frecuencias de micronúcleos (MN) en comparación con los grupos expuestos solo al V₂O₅. Por lo que se ha sugerido que la vitamina C interacciona con las ERO's impidiéndoles dañar al ADN y por lo tanto se disminuye la formación de MN^{21,40}. La protección del daño genotóxico que se observa con la vitamina C es más eficaz que la reportada para bebidas con altos niveles de antioxidantes como el té verde³⁴, vino tinto³⁶ y de algunos de sus componentes polifenólicos como la rutina, quercetina y EGCG^{31,39}.

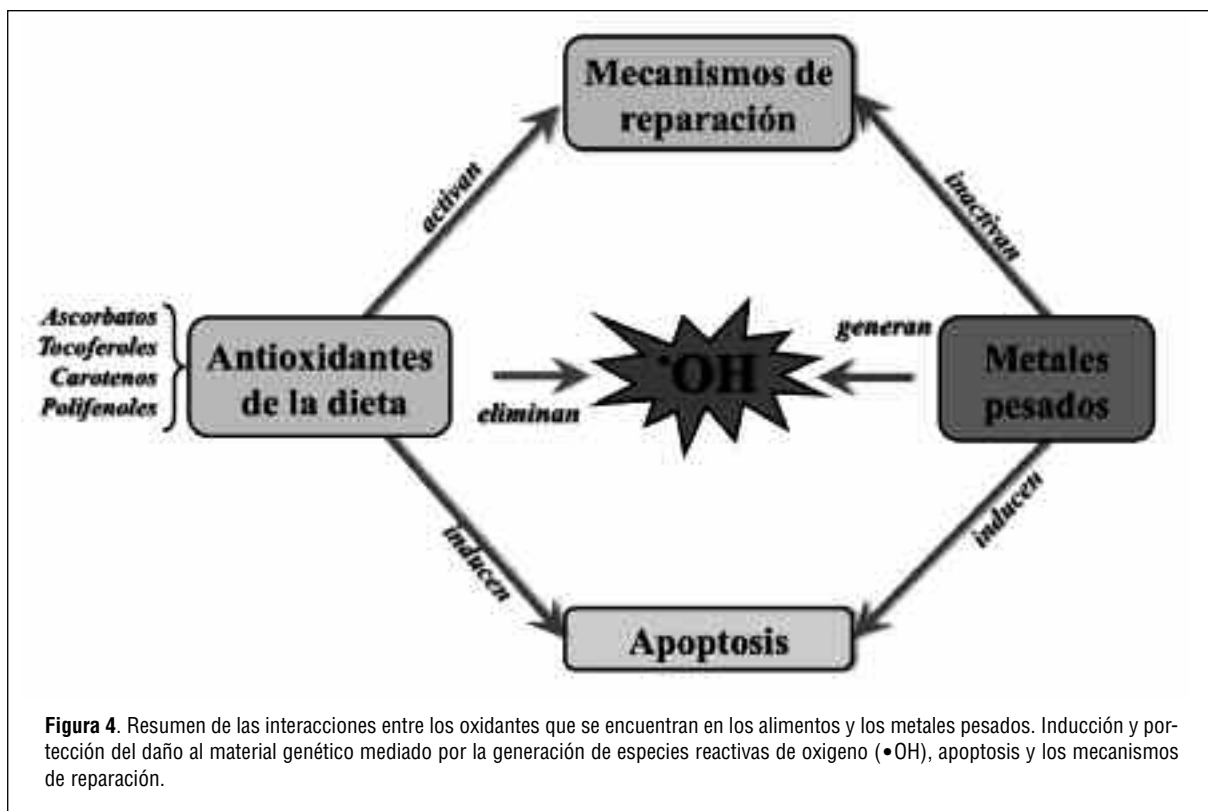


Figura 4. Resumen de las interacciones entre los oxidantes que se encuentran en los alimentos y los metales pesados. Inducción y protección del daño al material genético mediado por la generación de especies reactivas de oxígeno ($\bullet\text{OH}$), apoptosis y los mecanismos de reparación.

A pesar de los resultados observados en estudios sobre efectos citotóxicos y anti-carcinogénicos empleando antioxidantes que se encuentran en los alimentos en modelos tumorales, los mecanismos moleculares subyacentes a los beneficios de los antioxidantes en la prevención del cáncer aún no se conocen bien. Se ha propuesto que las propiedades quimiopreventivas de los antioxidantes que se encuentran en los alimentos están relacionados con su capacidad para regular vías de señalización celular relacionadas con la proliferación y apoptosis⁴¹. Esta propuesta es coherente con la protección de daño al material genético con antioxidantes, ya que las frecuencias de las células apoptóticas aumentan con la administración de los antioxidantes. De ahí que se sugiera que el tratamiento combinado contribuye positivamente a la eliminación de las células con daño al ADN mediante la apoptosis^{39,40}.

La figura 4 resume la propuesta de la interacción entre los antioxidantes y los metales pesados. Es decir, (1) las ERO's generadas por los metales pesados pueden ser eliminadas por los antioxidantes inhibiendo sus efectos genotóxicos; (2) los mecanismos de reparación inactivados por metales pesados pueden ser reactivados por los

antioxidantes; (3) los metales pesados inducen la apoptosis y los antioxidantes contribuyen con este proceso.

>>CONCLUSIONES

Una dieta saludable con un consumo diario suficiente de alimentos como frutas y verduras con alto contenido de antioxidantes, puede contribuir a la prevención de enfermedades generadas por la exposición a contaminantes con potencial cancerígeno, como los metales pesados. Los antioxidantes que se encuentran en las frutas y hortalizas frescas pueden ser fácilmente absorbidos y distribuidos a un nivel fisiológicamente relevante en los tejidos y biofluidos, donde pueden desempeñar un papel esencial al capturar ERO's, quelar metales redox y regenerar otros antioxidantes dentro de la "red antioxidante". Particularmente los antioxidantes que se encuentran en los alimentos como los polifenoles y vitaminas (C y E) son capaces de proteger del daño genotóxico causado por compuestos metálicos de Cr(VI) y V(V), lo que podría estar relacionada con la prevención de los procesos carcinogénicos asociados a estos metales. Aunque el principal

mecanismo descrito de los antioxidantes es la depuración de las ERO's, la reparación del ADN y la apoptosis son posibles vías implicadas en la protección y modulación del daño al material genético.

Agradecimientos

Este trabajo de revisión forma parte del proyecto PAPIIT-IN224719; IN219216 financiado por la Universidad Nacional Autónoma de México

(UNAM), mediante la DGAPA-Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica. También expreso mi particular agradecimiento para Alejandro Gordillo Martínez y Lourdes Hernández Cortés por su apoyo técnico.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés

BIBLIOGRAFÍA

1. Bjørklund G., Chirumbolo S. Role of oxidative stress and antioxidants in daily nutrition and human health. *Nutrition* 2017; 33: 311-21.
2. IARC. International Agency for Research on Cancer. Fruits and Vegetables. IARC Handbooks of Cancer Prevention Volume 8. *IARC Press*. 2003; 5 (April 2000).
3. Seifried HE, Pilch SM. Antioxidants in Health and Disease. *Nutr Prev Treat Dis*, Academic press; 2013:319-39. <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123918840000184>
4. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur J Med Chem* 2015; 97: 55-74.
5. IARC. Arsenic, metals, fibres, and dusts: A review of human carcinogens. Francia: *International Agency for Research on Cancer*; 2012; 100 C.
6. Gatto NM, Kelsh MA, Mai DH, Suh M, Proctor DM. Occupational exposure to hexavalent chromium and cancers of the gastrointestinal tract: A meta-analysis. *Cancer Epidemiology* 2010; 34 (4): 388-99.
7. Valko, M., Rhodes, C. J., Moncol, J., Izakovic, M., Mazur, M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact*. 2006; 160 (1): 1-40.
8. Jomova K, Valko M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology* 2011; 283 (2-3): 65-87.
9. Jones D. P. Redefining Oxidative Stress. *Antioxid Redox Signal* 2006; 8 (9): 1868-979.
10. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39 (1): 44-84.
11. Lushchak VI. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chem Biol Interact* 2014; 224: 164-75.
12. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *FASEB J* 2003; 17 (10): 1195-214.
13. Fenton, H. J. H. LXXIII.—Oxidation of tartaric acid in presence of iron. *J Chem Soc Trans* 1894; 65: 899-910.
14. Leonard SS, Harris GK, Shi X. Metal-induced oxidative stress and signal transduction. *Free Radic Biol Med* 2004; 37 (12): 1921-42.
15. Safety, O. Chromium (VI) compounds. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks to Humans* 2011; 100C (Vi): 147-67.
16. Langård S, Costa M. *Chromium. Handbook on the Toxicology of Metals* (Fourth Ed). Elsevier. 2015. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59453-2.00033-0>
17. Altamirano-Lozano M, Beyersmann D, Carter DE, Fowler BA, Fubini B, Kielhorn J, Williams R. Cobalt in hard metals and cobalt sulfate, gallium arsenide, indium phosphide and vanadium pentoxide. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks to Humans* 2006; 86: 1-294.
18. ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists. ACGIH Threshold Limit Values (TLVs) and Biological Exposure Indices (BEIs) 2012: 871- 1130. <https://doi.org/10.1073/pnas.0703993104>
19. Liu KJ, Shi X. In vivo reduction of chromium (VI) and its related free radical generation. *Mol Cell Biochem* 2001; 222 (1-2): 41-7.
20. Shi X, Dalal NS. Hydroxyl Radical Generation in the NADH/Microsomal Reduction of vanadate. *Free Radic Res Commun* 1992; 17 (6): 369-76.

21. García-Rodríguez MC, Gordillo-García A, Altamirano-Lozano M. The Role of Vitamin C in the Protection and Modulation of Genotoxic Damage Induced by Metals Associated with Oxidative Stress. In A. H. Hamza (Ed.), Vitamin C. INTECH. 2017. <https://doi.org/10.5772/intechopen.68686>
22. O'Brien TJ, Ceryak S, Patierno SR. Complexities of chromium carcinogenesis: Role of cellular response, repair and recovery mechanisms. *Mutat Res - Fundam Mol Mech Mutagen* 2003; 533 (1-2): 3-36.
23. Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis C. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG): A Critical Biomarker of Oxidative Stress and Carcinogenesis. *J Environ Sci Heal Part C* 2009; 27 (2): 120-39.
24. San-Miguel A, Martín-Gil FJ. Importancia de las especies reactivas al oxígeno (radicales libres) y los antioxidantes en clínica. *Gac Médica Bilbao* 2009; 106 (3): 106-13.
25. González-Torres MC, Betancourt-Rule M, Ortiz-Muñoz R. Daño oxidativo y antioxidantes. *Bioquímica* 2000; 25 (1): 3-9.
26. Harris E D. Regulation of antioxidant enzymes. *FASEB J* 1992; 6 (9): 2675-83.
27. Daud ZAM, Ismail A, Sarmadi B. Ascorbic Acid: Physiology and Health Effects. Encyclopedia of Food and Health (1st ed.). Elsevier Ltd. 2016. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-384947-2.00045-3>
28. Azzi A. Many tocopherols, one vitamin E. *Mol Aspects Med.* 2017; 1-12.
29. Li Y, Cao Z, Zhu H. Upregulation of endogenous antioxidants and phase 2 enzymes by the red wine polyphenol, resveratrol in cultured aortic smooth muscle cells leads to cytoprotection against oxidative and electrophilic stress. *Pharmacol Res* 2006; 53 (1): 6-15.
30. Lewandowska H, Kalinowska M, Lewandowski W, Stepkowski TM, Brzóška K. The role of natural polyphenols in cell signaling and cytoprotection against cancer development. *J Nutr Biochem* 2016; 32: 1-19.
31. García-Rodríguez MC, Nicolás-Méndez T, Montaña-Rodríguez AR, Altamirano-Lozano MA. Antigenotoxic effects of (-)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG), quercetin, and rutin on chromium trioxide-induced micronuclei in the polychromatic erythrocytes of mouse peripheral blood. *J Toxicol Environ Health A* 2014; 77 (6): 324-36.
32. Liu ZQ. Antioxidants may not always be beneficial to health. *Nutrition* 2014; 30 (2): 131-3.
33. Ferguson LR, Philpott M, Karunasinghe N. Dietary cancer and prevention using antimutagens. *Toxicology* 2004; 198 (1-3): 147-59.
34. García-Rodríguez MC, Vilches-Larrea RE, Nicolás-Méndez T, Altamirano-Lozano MA. El té verde en la quimiopreención in vivo del daño genotóxico inducido por metales cancerígenos (cromo [VI]). *Nutr Hosp* 2012; 27 (4): 1204-12.
35. García-Rodríguez MC, Carvente-Juárez MM, Altamirano-Lozano MA. Antigenotoxic and apoptotic activity of green tea polyphenol extracts on hexavalent chromium-induced DNA damage in peripheral blood of CD-1 mice: analysis with differential acridine orange/ethidium bromide staining. *Oxid Med Cell Longev* 2013; 2013: 1-10. ID.486419. <https://doi.org/10.1155/2013/486419>
36. García-Rodríguez MC, Mateos Nava RA, Altamirano-Lozano M. Efecto in vivo del vino tinto sin diluir, diluido (75%) y sin alcohol sobre el daño genotóxico inducido por metales pesados con potencial cancerígeno: Cromo [VI]. *Nutr Hosp* 2015; 32 (4): 1645-2.
37. Artero A, Artero A, Tarín JJ, Cano A. The impact of moderate wine consumption on health. *Maturitas* 2015; 80 (1): 3-13.
38. Martínez-Flórez S, González-Gallego J, Culebras JM, Tuñón MJ. Los flavonoides: Propiedades y acciones antioxidantes. *Nutr Hosp* 2002; 17 (6): 271-78.
39. García-Rodríguez MC, Montaña-Rodríguez AR, Altamirano-Lozano MA. Modulation of hexavalent chromium-induced genotoxic damage in peripheral blood of mice by epigallocatechin-3-gallate (EGCG) and its relationship to the apoptotic activity. *J Toxicol Environ Health A* 2016; 79 (1): 28-38.
40. García-Rodríguez MC, Hernández-Cortés LM, Altamirano-Lozano MA. In Vivo Effects of Vanadium Pentoxide and Antioxidants (Ascorbic Acid and Alpha-Tocopherol) on Apoptotic, Cytotoxic, and Genotoxic Damage in Peripheral Blood of Mice. *Oxid Med Cell Longev.* 2016; 2016: 1-11. <https://doi.org/10.1155/2016/6797851>
41. Gao Y, Li W, Jia L, Li B, Chen YC, Tu Y. Enhancement of (-)- epigallocatechin-3-gallate and theaflavin-3-3'-digallate induced apoptosis by ascorbic acid in human lung adenocarcinoma SPC-A-1 cells and esophageal carcinoma Eca-109 cells via MAPK pathways. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 438 (2): 370-4.