

Antioxidantes y cáncer de próstata*

Antioxidants and Prostate Cancer

**Kanga Rani
Selvaduray,
Teoh Hoon Koon,
Kalanithi
Nesaretnam¹**

Resumen

La próstata es la glándula que produce semen (el fluido que lleva espermatozoides) y es esencial para la reproducción. El cáncer que se inicia en la próstata se conoce como cáncer de próstata primario (o cáncer prostático) y puede extenderse a distintos órganos. Se considera como la segunda causa de muerte de hombres en el mundo. La etiología del cáncer de próstata es aún bastante desconocida, pero se tiende mucho a creer que se relaciona con la acción estimulante de la testosterona. La mayoría de los casos de cáncer tienen un período de latencia de 10 a 20 años, lo que permite un amplio margen para tomar medidas preventivas. Los tocoferoles y tocotrienoles son compuestos muy conocidos por sus propiedades antioxidantes como inhibidores de los radicales libres y tienen el potencial necesario para disminuir el daño al ADN, inhibir la transformación maligna e inducir la apoptosis. La mayor abundancia de tocoferoles se presenta en los aceites extraídos de la soya, y de las semillas de algodón y girasol, mientras que los tocotrienoles se encuentran principalmente en el aceite de palma y en fracciones de aceite de cereales tales como trigo, cebada y arroz. La posible prevención de este tipo de cáncer a través de factores relacionados con la dieta resulta en realidad muy digna de atención.

Summary

The prostate is the gland that produces semen (the fluid that carries sperm) and it is essential for reproduction. Cancer that begins in the prostate is called primary prostate cancer (or prostatic cancer) and it may spread to different organs. It is considered as the second leading cause of cancer-related death in men worldwide. The etiology of prostate cancer remains largely unknown, but it is widely believed to be related to the stimulating action of testosterone. Most cancer cases have a latency period of 10 to 20 years, which provides ample time for preventive measures. Tocopherols and tocotrienols are compounds well-known for their antioxidant properties as free radical scavengers and have the potential to decrease DNA damage, inhibit malignant transformation and induce apoptosis. Tocopherols are found most abundantly in oils extracted from soybean, cottonseed and sunflower seeds, while tocotrienols are found primarily in palm oil and oil fractions of cereal grains, such as wheat, barley and rice. The possible prevention of prostate cancer through dietary factors is indeed worth of attention.

Palabras Clave

Aceite de palma, antioxidantes, cáncer de próstata.

* Tomado de: Palm Oil Development 41: 22-29. Traducido por Fedepalma.

¹ Malaysian Palm Oil Board, P.O. Box 10620, 50720 Kuala Lumpur, Malaysia. E-mail: Krani@mpob.com

Introducción

La próstata es la glándula que produce semen (el Huido que lleva espermatozoos) y es esencial para la reproducción. Del tamaño aproximado de una nuez, la próstata se localiza debajo de la vejiga y enfrente del recto. El cáncer que se inicia en la próstata se conoce como cáncer de próstata primario (o cáncer prostático). El cáncer de próstata puede permanecer en la glándula prostática o extenderse a los nódulos linfáticos cercanos. Puede asimismo extenderse a los huesos, la vejiga, el recto y otros órganos.

El cáncer de próstata se considera como la segunda causa de muerte relacionada con cáncer de hombres en el mundo. El World Health Report 2002 (Informe de salud mundial 2002) lo ubica en el quinto lugar entre los cánceres más comunes en pacientes masculinos. Esta enfermedad es responsable del 6.8% del total de muertes causadas por neoplasmas malignos en el hombre, pero su incidencia varía en forma sustancial, de acuerdo con las distintas regiones y los diferentes grupos étnicos. En las naciones desarrolladas de Norteamérica y Europa, y en Australia, se observan índices de frecuencia más altos que en los de países en vía de desarrollo. En Estados Unidos, por ejemplo, el de próstata corresponde al 33% de los casos de cáncer en hombres (Jemal *et al*, 2004) y para 2004 las expectativas eran de 230.110 nuevos casos y de 29.900 muertes asociadas a él [*American Cancer Society, 2004* [Asociación Estadounidense contra el Cáncer. 2004]]. Los mayores índices de frecuencia en el mundo se encuentran entre los afroamericanos y los menores corresponden a los chinos (Whelan *et al*. 1990). Tales índices son también mucho más bajos en africanos que entre afroamericanos (Waterhouse *et al*. 1976).

La etiología del cáncer de próstata es aún bastante desconocida, pero se cree que se relaciona con la acción estimulante de la testosterona. El carcinoma sintomático de la próstata es raro en hombres menores de 50 años, pero su frecuencia aumenta en forma exponencial después de esa edad. La mayor parte de los casos son adenocarcinomas que se presentan a partir de células epiteliales de los conductos o acinos.

En los últimos años se ha incrementado la aparición de cáncer de próstata en muchas partes del mundo y, aunque las razones de ello son inciertas, en los países desarrollados están relacionadas en parte con el tamizaje para detectarlo. (Potosky *et al*, 1990). La detección temprana del cáncer prostático se lleva a cabo usando la determinación del antígeno específico de la próstata en sangre (PSA, por su sigla en inglés) o el examen de tacto rectal (DRE, por su sigla en inglés). La prueba sanguínea de determinación del PSA mide una proteína elaborada por las células prostáticas: mientras mayor sea el nivel de PSA, más probabilidades habrá de cáncer de la próstata. Con el tacto rectal el médico palpa la próstata para detectar la presencia de masas u otras anormalidades.

El cáncer de próstata puede tratarse con o sin cirugía. Los tratamientos no quirúrgicos contra el cáncer de próstata incluyen radioterapia, hormonoterapia y quimioterapia. La hormonoterapia se practica para reducir los niveles de hormonas masculinas o andrógenos y, por consiguiente, disminuir el desarrollo de las células cancerosas de la próstata. En la hormonoterapia se emplean diversas drogas para reducir la cantidad de testosterona o bloquear la capacidad del organismo para utilizar andrógenos. Son llamadas análogas o agonistas de la hormona liberadora de

la hormona luteinizante (LHRH, por su sigla en inglés). Los antiandrógenos son drogas que se utilizan en combinación con los análogos LHRH análogas para proporcionar un bloqueo total de andrógenos. Un ejemplo de ello es la flutamida (Labrie *et al.* 1992).

La mayoría de las investigaciones sobre la influencia de la dieta en la prevención de cáncer de próstata se ha centrado en los antioxidantes, principalmente en las vitaminas A y E. En este documento se estudian los efectos de algunos antioxidantes en el cáncer de próstata.

Antioxidantes y radicales libres

Los antioxidantes son compuestos bioquímicos que previenen la oxidación, un proceso que podría dañar el cuerpo humano, y que provoca la formación de partículas altamente cargadas de oxígeno, las cuales se conocen como radicales libres y especies reactivas de oxígeno (ROS, por su sigla en inglés). Un radical libre tiene un electrón desapareado en la capa exterior y logra su estabilidad al atrapar o tomar electrones de otros genes o células sanas. Esto puede provocar un efecto nocivo en el cuerpo humano, conocido como estrés oxidativo, que incluye daño celular, degradación del colágeno (que es responsable de la elasticidad de la piel), reprogramación de genes y replicación de células. Se sabe que los radicales libres atacan a los componentes celulares, dañando a los lípidos, a las proteínas y al ADN (ácido desoxirribonucleico). Esto eventualmente inicia una cadena de eventos que generan una enfermedad. Entre los principales radicales libres y ROS que se presentan en el organismo humano se incluyen el radical hidróxilo (OH), el radical superóxido (O₂), el óxido nítrico (NO)^{NT} y el peróxido de hidrógeno (H₂O₂).

Efectos de los antioxidantes en el cáncer de próstata

La mayoría de los casos de cáncer tienen un período de latencia de 10 a 20 años, lo que permite un amplio margen para tomar medidas preventivas. En la mayor parte de los tejidos epiteliales (entre los cuales se incluye la próstata), la progresión genética y la pérdida de las funciones de control celular se presentan cuando el fenotipo de células y tejidos cambia de normal a displasia (neoplasia intraepitelial prostática PIN, por su sigla en inglés) primero a PIN de alto grado (HG PIN, por su sigla en inglés) con displasia en constante aumento de gravedad, luego a algún tipo de cáncer superficial y, finalmente, a una enfermedad invasora (Kellof *et al.* 1999). La alta prevalencia, larga latencia, mortalidad y morbilidad significativas son características importantes del cáncer de próstata, las cuales permiten tener el enfoque más oportuno y promisorio para practicar intervención biológica.

En años recientes, la función de los micronutrientes como agentes biológicos para el cáncer ha sido el centro de atención de muchos estudios realizados en todo el mundo, inclusive de ensayos y estudios clínicos de modelos de carcinogénesis en animales, para determinar el potencial inhibitorio de dichas sustancias (Reddy, 1996). Promisorios nutrientes, identificados como agentes biológicos en el cáncer de próstata, incluyen antioxidantes como las vitaminas A y E, el selenio, los carotenoides y el licopeno (Albanes y Taylor, 1998; Heinonen *et al.* 1998; Giovannucci, 1999). Al suprimir las vías metabólicas, la función de tales antioxidantes inhibe el daño celular y disminuye el nivel de antígeno específico de la próstata en las líneas celulares del cáncer prostático (Richards *et al.*, 2003).

La mayoría de las investigaciones sobre la influencia de la dieta en la prevención de cáncer de próstata se ha centrado en los antioxidantes, principalmente en las vitaminas A y E

Tocoferoles y tocotrienoles

Estos compuestos son muy conocidos por sus propiedades antioxidantes como atrapadores de los radicales libres y tienen el potencial necesario para disminuir el daño al ADN, inhibir la transformación maligna e inducir la apoptosis. Además, los tocoferoles y tocotrienoles afectan el sistema inmunológico, específicamente la función de los T-linfocitos. La menor ingesta de tocoferoles se ha asociado al decrecimiento de la función inmune, mientras que los altos niveles de tal ingesta la estimulan (Burton e Ingold, 1998; Meydani, 1995).

La asociación de tocoferoles con una menor incidencia de enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo (principalmente la aterosclerosis y ciertas formas de cáncer) se han mencionado en estudios epidemiológicos llevados a cabo en el mundo entero (Gey, 1993; Kimmick *et al.*, 1997; Pieniy Olson, 1998). Tanto los tocoferoles como los tocotrienoles están presentes en la naturaleza en cuatro formas (alfa, beta, delta y gamma), clasificación basada en el número y posición de los grupos metilo en el anillo de cromanol (Meydani, 1995). Tocoferoles y tocotrienoles difieren en su estructura con la presencia de tres dobles enlaces en la cadena lateral de carbono de la molécula de tocotrienol (Nesaretnam, 2000).

La mayor abundancia de tocoferoles se presenta en los aceites extraídos de la soya, de la semilla de algodón y de la semilla de girasol, mientras que los tocotrienoles se encuentran principalmente en el aceite de palma y en fracciones de aceite de cereales como trigo, cebada y arroz. El aceite de palma crudo está constituido en gran parte por tocotrienoles (24% de a-tocotrienol, 43% de y-tocotrienol, 11% de 8-tocotrieno y a-tocoferol (21%).

La oleína roja de palma comercial contiene 29% de a-tocotrienol, 41% de y-tocotrienol, 10% de 5-tocotrienol y 19% de a-tocoferol, con una mezcla de carotenos. Por otra parte, el aceite de palma refinado, blanqueado y desodorizado contiene 29% de a-tocotrienol, 36% de y-tocotrienol, 10% de 5-tocotrienol y 25% de a-tocoferol. (Bonnie *et al.* 2000). Tanto los tocoferoles como los tocotrienoles son capaces de atrapar y apagar los radicales libres utilizando para ello diferentes mecanismos. Aunque durante muchos años se ha considerado al a-tocoferol como el más potente antioxidante, la efectividad antioxidante relativa de los tocotrienoles comparada con el 5-tocoferol ha demostrado ser mayor en la peroxidación lipídica (Nesaretnam *et al.*, 1993; Kamat *et al.*, 1997).

Los tocotrienoles, principalmente el y-tocotrienol, han demostrado también ser muy potentes inhibidores del crecimiento de cáncer de mama en seres humanos, mientras que no sucede lo mismo con los tocoferoles. Al comparar tocotrienoles con tocoferoles, muy pequeñas concentraciones de los primeros lograron inhibir el crecimiento de células cancerosas (Nesaretnam *et al.* 1995, 1998, 2004). El efecto de los tocotrienoles en el cáncer de próstata constituye un nuevo campo de investigación y por el momento no existe ningún tipo de información acerca de ello. No obstante, hemos comprobado que TRF y los y-tocotrienoles tienen un efecto inhibidor en extremo potente sobre células de cáncer prostático andrógeno independiente DU 145 (Figura 1) (Teoh *et al.* 2004). Sobre los tocoferoles y tocotrienoles sólo existe otro estudio, realizado por Galli *et al.* (2004), en el que demostraron que el y-tocotrienol es más inhibidor que el a- y que el y-tocoferol en las células PC3.

Solos o combinados con otros suplementos. los tocoferoles han dado evidencia prometedora de ser un agente preventivo contra el cáncer de próstata. En estudios de control de casos (Ripoll *et al.*, 1986; Hayes *et al.*, 1988; Hsing *et al.*, 1990; Chan *et al.*, 1999; Kristal *et al.*, 1999). al examinar la conexión existente entre niveles de α -tocotrienol prediagnóstico y la incidencia del cáncer de próstata mostraron resultados contrarios. En tanto que tres de los estudios (Ripoll *et al.*, 1986; Hayes *et al.*, 1988; Kristal *et al.*, 1999) demostraron disminución de la frecuencia del cáncer de próstata, los otros dos (Hsing *et al.*, 1990; Chan *et al.*, 1999) no encontraron disminución estadística de los casos de dicho cáncer. En el estudio llevado a cabo en Finlandia. Heinonen *et al.* (1998) demostraron que 50 mg de α -tocopherol al día reducían la incidencia del cáncer de próstata en 32% y las muertes causadas por él se reducían también 41% en un grupo de hombres fumadores en Finlandia.

Esta investigación sobre la prevención del cáncer con α -tocopherol y β -caroteno (ATBC) fue un estudio de prevención primaria aleatorio, doble ciego, caso control, programado principalmente para determinar la prevención del cáncer de pulmón en 29.133 varones fumadores de edades entre 50 y 69 años, mediante el suministro de 50 mg de α -tocopherol, 20 mg de β -caroteno, ambos o un placebo durante un tiempo promedio de 6.5 años (Heinonen *et al.*, 1998). Poco después de iniciado el tratamiento del estudio se observó una reducción en los casos de cáncer evidentes, lo cual sugirió que el α -tocopherol influye en la fase de transformación del cáncer, de latente a clínico. No obstante, no tuvo ningún efecto en el cáncer de próstata ya avanzado, pues el tiempo transcurrido entre su diagnóstico clínico y la muerte, no se prolongó

más que en aquellos casos que no recibieron el suministro. En estudios recientes se informó acerca de las ventajas del aporte suplementario de tocoferol al inhibir el desarrollo de las células cancerosas de la próstata, inducido éste por una dieta rica en grasas en un modelo de xenoinjerto en ratones (Fleshner *et al.*, 1999). El estudio sugiere que la tensión oxidativa es importante en la génesis del cuadro clínico de cáncer prostático y surge la posibilidad de utilizar los antioxidantes como agentes preventivos.

También diversos estudios han informado sobre efectos sinérgicos de los tocoferoles con otras vitaminas, suplementos o agentes quimioterapéuticos (Ripoll *et al.*, 1986; Eichholzer *et al.*, 1996). En el estudio reali-

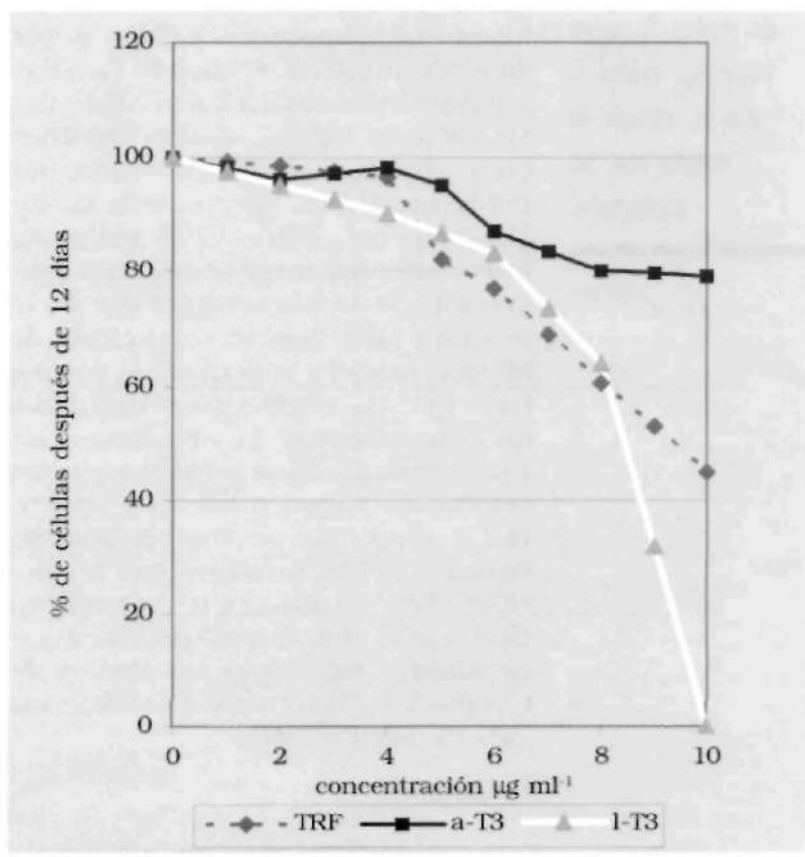


Figura 1 Efecto de las fracciones de TRF (fracciones ricas en tocotrienol) y de tocotrienol en el desarrollo de células DU-T45.

zado por Ripoll *et al.* (1986), se observó que los tocoferoles aumentan los efectos quimioterapéuticos de la adriamicina (una droga empleada con éxito en el tratamiento de adenocarcinoma prostático avanzado) *in vitro* y que así mismo tienen un efecto protector en lo que se refiere a efectos colaterales de la adriamicina.

Recientes logros en el campo de la biología molecular han esclarecido en cierta forma los mecanismos que contribuyeron a los efectos antiproliferativos de los tocoferoles y de los tocotrienoles. En pocas palabras, los tocoferoles provocaron efectivamente apoptosis en células de carcinoma de próstata, pero no en las células prostáticas normales *in vitro* (Israel *et al.*, 2000). Estudios posteriores probaron que están involucradas por lo menos tres vías diferentes de señalización, que comprometen el factor de crecimiento transformación B (TGF- B. por su sigla en inglés), el ligando Fas/Fas y c-Jun N-terminal kinasa (JNK, por su sigla en inglés), vía de señalización proteína kinasa activada por mitógeno (MAPK, por su sigla en inglés) (Yu *et al.*, 1997, 1998, 1999). Es importante hacer notar que en la progresión de la carcinogénesis de la próstata tales vías se encuentran de alguna manera inactivadas, lo que hace que las células sean incapaces de experimentar la apoptosis. Es asombroso que la sensibilidad que las células del tumor prostático presentan a esas vías se vea restaurada después del tratamiento con tocoferoles. Los estudios que se realizan tienen aún el propósito de investigar de manera intrínseca los efectos de tocoferoles y tocotrienoles sobre esas vías de señalización.

Carotenoides

Los carotenoides son compuestos solubles en las grasas y existen como una clase de pigmentos de un color

que va del amarillo al rojo profundo en plantas y frutas. El aceite de palma crudo es la fuente natural más rica en carotenos, constituidos principalmente por a-caroteno (35,1%), (i-caroteno (56.0%), licopeno (1,3%) y otros carotenoides (7.6%) (Choo, 1994). La oleína de palma roja que se vende en el comercio contiene 41,3% de a-caroteno, 41% de B-caroteno 1.0% de licopeno y 16,7% de otros carotenoides (Bonnie *et al.*, 2000). Los carotenoides desempeñan una importante función como antioxidantes, atrapadores de los radicales y precursores de la vitamina A (Goodman, 1984; Willett *et al.*, 1984). Mientras los carotenoides son fuente vegetal de vitamina A, las formas alcohol y aldehído de dicha vitamina, así como sus ésteres, provienen de fuente animal.

Numerosos estudios sobre alimentación han demostrado que una baja ingesta de vitamina A y de B-caroteno puede asociarse con mayores riesgos de padecer varios tipos de cáncer (Shekelle *et al.*, 1981; Graham, 1983; Elchholzer *et al.*, 1996). El efecto del B-caroteno en la dieta sobre la ocurrencia del cáncer prostático se ha estimado en varios estudios, tanto retrospectivos como prospectivos. A pesar de que se observaron algunas tendencias interesantes, la evidencia de un efecto protector del B-caroteno en cuanto a la incidencia del cáncer de próstata fue débil e inconsistente (Thomas, 1999). De igual forma, Hennekens *et al.* (1996) informaron no haber observado ningún efecto del B-caroteno en dicha enfermedad.

En tres investigaciones sobre ingesta de vegetales, con especial énfasis en el consumo de B-caroteno, no se encontró ninguna relación con el cáncer de próstata (Talamini *et al.*, 1986; Giovannucci *et al.*, 1993; Le Marchand *et al.*, 1994). No obstante, se informó de relaciones inversas observadas en otros dos estudios (Hira-

Los tocotrienoles han demostrado también ser muy potentes inhibidores del crecimiento de cáncer de mama en seres humanos, mientras que no sucede lo mismo con los tocoferoles

yama. 1979; Mettlin *et al.*, 1989; Hsing *et al.*, 1990). En algunos estudios caso control (Graham *et al.*, 1983; Kolonel *et al.*, 1988; Talamini *et al.*, 1992) se vio una relación positiva de la ingesta de vitamina A o de B-caroteno y el riesgo de padecer cáncer de próstata., en particular, en hombres pertenecientes al grupo de mayor edad (70 años o más). De igual modo, en el Physicians' Health Study (Estudio sobre la salud realizado por médicos) se informó que los hombres que presentaban bajas concentraciones sanguíneas de B-caroteno -las cuales se tomaron como base de comparación al principio del estudio- experimentaron menor riesgo de desarrollar cáncer de próstata cuando se les administró como suplemento una dosis de 50 mg de B-caroteno (Cook *et al.*, 1999).

En el estudio ATBC hecho en Finlandia por Heinonen *et al.* (1998), se observó que las tasas de cáncer prostático fueron menores entre los que no tomaban alcohol y recibían suplementos de B-caroteno, que entre los sujetos que no bebían y no recibían B-caroteno.

Entre los no bebedores en el grupo tratado con B-caroteno el riesgo de presentar la enfermedad fue 32% menor que en los integrantes del grupo tratado con placebo. Por el contrario, la frecuencia de cáncer de próstata entre todos los sujetos asignados al grupo con tratamiento de B-caroteno fue 23% mayor que entre los sujetos tratados con placebo. Al establecer categorías de los sujetos de acuerdo con su ingestión de alcohol, los riesgos fueron mayores que en el grupo con suministro de placebo, aunque los efectos no fueron significativos (Cooper *et al.*, 1999). La inconsistencia observada en los efectos del B-caroteno sobre el cáncer de próstata sugiere que es preciso realizar nuevos estudios para lograr una mejor com-

prensión de la relación b-caroteno y cáncer.

Licopeno

A diferencia de otros importantes carotenoides, el licopeno carece de una actividad provitamina A, pero desempeña una notable función como antioxidante. Posee la máxima actividad para desactivar el oxígeno singlete (Sies, 1989) y se considera que se debe a la interacción de una cola isoprenoide con algunos receptores que, de alguna manera, suprimen la expresión de la actividad de la HMG-CoA reductasa. Tal supresión, en cambio, redujo la inducción del cáncer y, así mismo, el desarrollo celular (Keyomarsi *et al.*, 1991).

El licopeno ha demostrado tener efectos antiproliferativos en el cultivo de células cancerosas de los tejidos de mama (Levy *et al.*, 1995) y las ratas tratadas con oleorresinas de tomate desarrollaron menos tumores mamaros inducidos por 7-12 dimetil-benzantraceno (Sharoni *et al.*, 1997). Gann *et al.* (1999) informaron que un incremento en los niveles séricos de licopeno, el carotenoide sérico más abundante, está asociado a una disminución en el riesgo relativo de cáncer de próstata.

Hasta ahora los hallazgos epidemiológicos relacionados con el licopeno han sido inconsistentes. Estudios de control de casos dirigidos por Le Marchand *et al.* (1991), Hayes *et al.* (1999) y Kolonel *et al.* (2000) no encontraron ninguna relación entre la ingesta de licopeno y el riesgo de contraer cáncer de próstata. No obstante, un estudio llevado a cabo en Nueva Zelanda dio un resultado que, aunque estadísticamente insignificante, ofreció una sugestiva asociación inversa entre la ingesta total de licopeno y el riesgo de presentar cáncer de próstata (Norrish *et al.*, 2000).

En el más amplio y significativo estudio prospectivo realizado hasta la fecha, la alta ingesta de tomates y productos derivados del tomate (ambos ricos en licopeno) se asoció con un riesgo 35% menor de sufrir cáncer de próstata total y un riesgo 53% menor de cáncer de próstata avanzado (Giovannucci *et al.* 1995).

Estudios clínicos realizados en hombres con cáncer de próstata localizado justo antes de la prostatectomía revelaron que, después de tres semanas de administrárseles licopeno como suplemento, los niveles plasmáticos promedio de PSA se redujeron 18% en el grupo estudio, pero aumentaron 14% en el grupo control durante el período del estudio (Kucuk *et al.* 2001).

El mismo estudio investigó también la expresión de proteínas bcl-2 y bax entre los dos grupos. Se cree que el aumento de la expresión de bcl-2 contribuye a la resistencia del cáncer de próstata a la quimioterapia. Bax, en el extremo opuesto del espectro, servía como proteína proapoptótica al inducir la muerte de células apoptóticas y necróticas. No obstante, no se observó ninguna diferencia significativa en la expresión de proteínas bcl-2 y bax en ambos grupos, pero los niveles de la proteína bax fueron más altos en el grupo estudio que en el de control.

Otros antioxidantes

Otros antioxidantes que pueden prevenir el cáncer de próstata incluyen vitamina C (Kristal *et al.* 1999), genisteína (Giovannucci *et al.* 1995), selenio (Yoshizawa *et al.* 1998), retinol, luteína, epigallocatequina-3-galato 3 (EGCG) flavonol encontrado en el té verde (Gupta *et al.* 2000)- y proantocianidina en el extracto de semilla de uva (Cos *et al.*, 2004).

Todavía se realizan estudios encaminados a investigar las actividades anticancerígenas de estos agentes quimiopreventivos bien sea solos o combinados (Gunawardena *et al.*, 2004). entre los que se incluyen el estudio SELECT patrocinado por el Instituto Nacional de Salud (NIH). que es un proyecto de 12 años de duración (2001-2013), creado para estudiar los efectos del selenio y la vitamina E (tocoferoles) sobre la incidencia y progresión del cáncer de próstata. Los hallazgos de la investigación logrados hasta este momento indican una asociación inversa entre el consumo de estos antioxidantes y el riesgo de desarrollar cáncer de próstata. No obstante, esto es sólo la punta del *iceberg*, pues en realidad la información reunida hasta ahora es demasiado amplia para incluirla en el presente documento.

En conclusión, el desarrollo del cáncer de próstata es lento y de progreso debilitante. Se presenta acompañado por una pérdida significativa de la calidad de vida y un gran riesgo de mortalidad para los individuos afectados. En consecuencia, la posible prevención del cáncer de próstata mediante factores relacionados con la dieta resulta una alternativa digna de atención. La función de los antioxidantes en la disminución del riesgo de contraer cáncer de próstata no puede discutirse, aun a pesar de que los datos epidemiológicos parezcan ser dudosos. De acuerdo con la profunda investigación de los actuales mecanismos y el efecto sinérgico que estos antioxidantes tienen sobre la progresión del cáncer en la próstata, es definitivamente digno de continuar estudiándose.

Los carotenoides son compuestos solubles en las grasas y existen como una clase de pigmentos de un color que va del amarillo al rojo profundo en plantas y frutas. El aceite de palma crudo es la fuente natural más rica en carotenos

Bibliografía

- Albanes. D.; Taylor. PR. 1998. Selenium, vitamin E, and prostate cancer - ready for prime time? *J Natl Cancer Inst.* 19: 90(16): 1184-118.
- American Cancer Society. 2004. *Cancer facts and figures*. Atlanta, GA. 2004.
- Bonnie. TYP.; Choo. YM. 2000. Valuable phytonutrients in Commercial red palm olein. *Palm Oil Developments.* 32: 20-35.
- Burton. GW.; Ingold. KU. 1998. Vitamin E as an *in vitro* and *in vivo* antioxidant. *Ann N Y Acad Sci.* 570:7-22.
- Chan. JM; Stampfer, MJ; M A J; Rimm. EB; Willett. WC; Giovannucci. EL. 1999. Supplement and vitamin E intake and prostate cancer risk in a large cohort of men in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 8(10):893-89.
- Choo. YM. 1994. Palm oil carotenoids. *Foods and Nutrition Bulletin.* Vol. 15 No. 2.
- Cook. NR; Stampfer. MJ; M A J; Manson. JE; Sacks. FM; Buring. JE.; Hennekens. C. 1999. Beta carotene supplementation for patients with low baseline levels and decreased risks of total and prostate carcinoma. *Cancer* 85(9): 1782-1792.
- Cooper. DA; Eldridge. AL.; Penis. JC. 1999. Dietary carotenoids and certain cancers, heart disease and age-related macular degeneration: a review of recent research. *Nutr. rev.* 57(7). 201-214.
- Cos. P; De Bruyne. T; Hermans. N; Apers. S; Berghe. DV.; Vlietinck. A. 2004. Proanthocyanidins in health care: current and new trends. *Curr Med Chem.* 11(10): 1345-1359. Review.
- Eichholz. M; Stalciun. HB; Gey. KF; Lundin. E.; Bernasconi. F. 1996. Prediction of male cancer mortality by plasma levels of interacting vitamins: 17-year follow-up of the prospective Basel study. *Int J. Cancer* 10:66(2): 145-150.
- Fleshner. N; Fair. WK; Huryk. R.; Heston, WD. 1999. Vitamin E inhibits the high-fat diet promoted growth of established human prostate LNCaP tumors in nude mice. *J. Urol.* 16(5): 1651-1654.
- Galli. F; Conte. C; Floridi. A; Aisa. C; Piroddi, MY. γ -Tocotrienol metabolism and antiproliferative effect in prostate cancer cells. *Annals of New York Academic Sciences.* In press.
- Gann. PII; M A. J; Giovannucci. E; Willett, WC; Sacks. FM; Hennekens. CH.; Stampfer. MJ. 1999. Lower prostate cancer risk in men with elevated plasma lycopene levels: result of a prospective analysis. *Cancer Res.* 59(6). 1225-1230.
- Gey, KF. 1993. Vitamin E and other essential antioxidants regarding coronary heart disease: risk assessment studies. *Epidemiological Basis of the Antioxidant Hypothesis of Cardiovascular Disease.* Mareel Dekker New York.
- Giovannucci. E; Aseherio, A; Rimm. EB; Stampfer. MJ; Colditz. GA.; Willett, WC. 1999. Tomatoes, tomato-based products, lycopene, and cancer: review of the epidemiologic literature. *J. Natl Cancer Inst.* 91(4): 317-331.
- Giovannucci. E; Aseherio. A; Rimm. EB; Stampfer. MJ; Colditz. GA.; Willett, WV. 1995. Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer. *J Natl. Cancer Inst.* 85(19). 1571-1579.
- Goodman. DS. 1984. Overview of current knowledge of metabolism of vitamin A and carotenoids. *J. Natl Cancer Inst* 73(6): 1375-1379.
- Graham. S; Haughey. B; Marshall. J; Priore, R; Byers. I; Rsejka. T; Mettlin. C; Pontes. JE. 1983. Diet in the epidemiology of carcinoma of the prostate gland. *J Natl Cancer Inst* 70(4): 687-92.
- Gunawardena. K; Campbell, LD.; Meikle. AW. 2004. Combination therapy with vitamins C plus E inhibits survivin plus human prostate cancer cell growth. *Prostate* 59(3): 319-327.
- Gupta. S; Ahmad. N; Nieminen. AL.; Mukhtar, II. 2000. Growth inhibition, cell-cycle dysregulation and induction of apoptosis by green tea constituent (-)-epigallocatechin-3-gallate in androgen-sensitive and androgen-insensitive human prostate carcinoma cells. *Toxicol Appl Pharmacol.* 164(1). 82-90.
- Hayes. RB; Ziegler, RG; Gridley. G; Swanson. Greenberg. RS; Swanson. GM; Schoenberg. JB; Silverman. DT; Brown. LM; Pottern, LM; Liff, J; Schwartz, AG; Fraumeni. JFJR.; Hoover. RN. 1999. Dietary factors and risks for prostate cancer among blacks and whites in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 8(1): 25-34.
- Hayes. RB. Bogdanovicz. JF; Schroeder. FH; De Bruijn. A; Raatgever. JW; Van Der Maas. PJ; Oishi, K.; Yoshida. O. 1998. *Serum Retinol and Prostate Cancer* 62(9): 2021-2026.
- Heinonen. OP; Albanes. D; Virtanen, J; Taylor. PR; Huttunen. JK; Harlman. AM; Haapakoski, J; Malila, N; Rautalahti. M; Ripatti. S; Maenpaa. H; Teerenhovi. L; Koss. L; Virolainen. M; Edwards. BK. 1998. Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: Incidence and mortality in a controlled trial. *J Natl Cancer Inst.* 90(6): 440-446.
- Hennekens. CH; Buring, JE; Manson. JE; Stampfer. M; Rosner. B; Cook. NR; Belanger. C; Lamotte. F; Gaziano. JM; Ridker. PM; Willett W.; Peto. R. 1996. Lack of effect of long-term supplementation with beta-carotene on the inci-

- dence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 334(18): 1154-1149.
- Hirayama. T. 1999. Epidemiology of prostate cancer with special reference to (he role of diet. *Natl Cancer Inst Monogr.* 79: 443-448.
- Hsing, AW; Comstock. GW; Abbey, II.; Polk. BF. 199_. Serologic precursors of cancer. Reünol. carotenoids, and risk of prostate cancer. *JNAÜ Cáncer* 82(11):941-6.
- Israel. K; Yu, W; Sanders. BG.; Klinc. K. 2000. Vitamin E succinate induces apoptosis in human prostate cancer cells: role for Fas in vitamin E succinate triggered apoptosis. *Nutr Cáncer* 36(1): 90-100.
- Jemal. A; Tiwari, RC; Murray. T; Ghafour, A; Samuels. A; Warcl. I.; Feuer. EJ.; Thun. MJ. 2004. Cáncer Statistics. 2004. *CA Cáncer J Clin.* 54: 8-29.
- Kamat. JP; Sarma. HD; Devasagayam, TP; Nesaretnam. K.; Basiron. Y. 1999. Tocotrienols from palm oil as effective inhibitors of protein oxidation and lipid peroxidation in rat liver microsomes. *Mol Cell Biochem.* 170(1-2): 131-7.
- Kelloff. GJ; Lieberman. R.; Steele, VE. 1999. Chemoprevention of prostate cancer: concepts and strategies. *Eur Urol.* 35: 342-350.
- Keyomarsi. K; Sandoval. L; Band. V.; Pande, AB. 1999. Synchronization of tumor and normal cells from G1 to multiple cell cycles by lovastatin. *Cáncer* 51: 3602-3609.
- Kimmick, GG; Bell. RA.; Bostick. KM. 1999. Vitamin E and breast cancer: a review. *Nutr Cáncer* 27(2): 109-17.
- Kolonel. LN; Hankin. JH; Whitte-niore. AS; W U. AH; Gallagher. RP; Wilkens. LR; Hohn. EM; Howe, GR; Dreon. DM; West, DW. Paffenbarger. RS jr. 2000. Vegetables, fruits, legumes and prostate cancer: a multiethnic case-control study. *Cáncer Epidemiol Biomarkers Prev.* 9(8): 795-804.
- Kolonel, LN; Yoshizawa, CN.; Hankin, JH. 2000. Diet and prostate cancer: a case-control study in Hawaii. *Am JEpidemiol* 127(5): 999-1012.
- Kristal, AR; Stanlbrd. JL; Cohén, JH; Wicklund. K.; Patterson, RE. 1999. Vitamin and mineral supplement use is associated with reduced risk of prostate cancer. *Cáncer Epidemiol Biomarkers Prev.* 10(8): 887-892.
- Kvicuk, O; Sarkai. FU; Sakr. W; Djuric. Z; Pollak, MN; Khachik. F; Li. YW; Banerjee. M; Grignon, D; Bertram. JS; Crissman. JD; Pontes, EJ.; Wood. DPJR 2001. Phase II randomized clinical trial of lycopene supplement at time before radical prostatectomy. *Cáncer Epidemiol Biomarkers Prev.* 10(8):861-8.
- Labrie. F; Duponl. A; Smburu. R; Cusan. L; Tremblay. M; Gómez, JL.; Emond, J. 1982. Serum prostate specific antigen as pre-screening test for prostate cancer. *J. Urol.* 147(2Pt2): 846-851.
- Le Marchand. L; Kolonel. LN; Wilkens, LR; Myers. LC; Hirohata, T. 1994. Animal fat consumption and prostate cancer: a prospective study in Hawaii. *Epidemiology* 5(3): 276-82.
- Le Marchand, L; Hankin, JH; Kolonel. LN.; Wilkens. LR 1991. Vegetable and fruit consumption in relation to prostate cancer risk in Hawaii: a reevaluation of the effect of dietary beta-carotene. *Am J Epidemiol* 133(3): 215-219.
- Levy, J; Bosin. E; Feldman, B; Giat. Y; Minister. A; Danilenko. M.; Sharoni. Y. 1995. Lycopene is a more potent inhibitor of human cancer cell proliferation than either alpha-carotene or beta-carotene. *Nutr Cáncer* 24(3): 257-266.
- Li. HJ; Stampfer. MJ; Giovannucci, EL; Morris. SJ; Willet. WC; Gaziano. MJ.; Ma. J. 2004. A prospective study of selenium levels and prostate cancer risk. *J Natl Cáncer Inst* 96(9): 696-703.
- Mettlin, C; Selenskas. S; Natarajan, N.; Huben. R. 1989. p-Carotene and animal fats and their relationship to prostate cancer risk. A case-control study. *Cáncer (Phila).* 64: 605-612.
- Meydani. M. 1995. Vitamin E. *Lancet* 345(8943): 170-175.
- Nesaretnam. K; Ambra. R; Selvaduray, KR; Radhakrishnan. A; Reimann, K; Razak. G.; Virgili. F. 2004. Tocotrienol-rich fraction from palm oil affects gene expression in tumors resulting from MCF-7 cell inoculation in athymic mice. *Lipids* 39(5): 459-467.
- Nesaretnam, K. 2000. Antioxidant and anti-cancer properties of tocotrienols. *Palm Oil Development* 32: 10-17.
- Nesaretnam. K; Stephen. R; Dils, R.; Darbre, P. 1998. Tocotrienols inhibit the growth of human breast cancer cells irrespective of estrogen receptor status. *Lipids* 33(5): 461-9.
- Nesaretnam. K; Guthrie, N; Chambers. AF.; Carrollo. KK. 1985. Effect of tocotrienols on the growth of human breast cancer cell line in culture. *Lipids* 30(12). 1139-1143.
- Nesaretnam. K; Devasagayam. TI; Singh. BB.; Basiron. Y. 1993. Influence of palm oil or its tocotrienol rich fraction on the lipid peroxidation potential of rat liver mitochondria and microsomes. *J Hochem Mol Biol Int.* 30(1): 159-167.
- Norrish. AE; Jackson. RT; Sharpe. SJ.; Skraf. CM. 2000. Prostate cancer and dietary carotenoids. *Am. J Epidemiol.* 51(2): 119-12;..
- Pienla. KJ.; Olson. KB. 1998. Vitamin A and E: further clues for prostate cancer prevention. *J Natl Cáncer inst.* 90(6): 414-415.
- Potosky. AL; Kessler, L; Gridley. G; Brown, CC.; Horm. JW. 1990. Rise in prostatic cancer incidence associated with increased use of transurethral resection. *J Natl Cáncer Inst* 82(20): 1624-168.
- Reddy. BS. 1996. Micronutrients as chemopreventive agents. *IARC Sci Publ.* 139:221-235.

- Richards. LR: Benghuzzi. H; Tucci, M.: Hughes. J. 2003. The synergistic effect of conventional and sustained delivery of antioxidants on LNCaP prostate cancer cell line. *Biomed Sci Instrum.* 39: 402-7.
- Ripoll. EA: Rama. BN.: Webber. MM. 1986. Vitamin E enhances the chemotherapeutic effect of adriamycin on human prostatic carcinoma cells *in vitro*. *J Urol.* 136(2): 529-531.
- Sharoni. Y: Girón. E: Rise. M.: Levy. J. 1999. Effects of lycopene-enriched tomato oleoresin on 7,12-dimethyl-benz[a]anthracene-induced mammary tumors. *Cancer Detect Prev.* 21(2): 118-123.
- Shekelle. RB: Lepper. M: Liu. S: Maliza. C; Raynor, WJ: Ross. A: Paul. O: Shroyek. AM.; Stamler. J. 1981. Dietary vitamin A and risk of cancer in the Western Electric study. *Lancet* 2(8257): 1185-1190.
- Sies. H. 1989. Relationship between free radicals and vitamins: an overview. *Int J Vitam Nutr Res Suppl.* 30:215-23.
- Talamini. R: Franceschi. S: La Vecchia, C: Serraino. D: Barra. S.: Negri. E. 1992. Diet and prostatic cancer: a case-control study in northern Italy. *Nutr Cáncer* 18(3): 277-286.
- Talamini, R; La Vecchia, C; Decarli. A: Negri. E.: Franceschi, S. 1986. Nutrition, social factors and prostatic cancer in a Northern Italian population. *Br J Cáncer* 53(6): 817-21.
- Teoh. HK: Galli. F.: Nesaretnam. K. 2004. Antiproliferative effects of Tocotrienols on human prostate cancer cells. *Proc. of Oxidative Damage Marker and Antioxidant Intervention in Health and Diseases.* 29-30 October. Taiwan.
- The World Health Report. 2002. Deaths by cause, sex and mortality stratum in WHO regions.
- Thomas, JA. 1999. Diet, micronutrients and the prostate gland. *Nutr. Rev.* 57(4): 95-103. Review.
- Waterhouse, J: Corren. P.: Muir. C. 1976. *Cáncer Incidence in Five Continents.* Volumen IV. Scientific Publications No. 42. Lyon: International Agency for Research on Cancer. Chapter 11.
- Whelan. P. 1990. Retinole acid and prostatic cancer cell growth. *Prog Clin Biol Res.* 357: 117-120.
- Willett. WC: Polk. BF: Underwood. BA: Stampfer. MJ: Pressel. S: Rosner. B; Taylor. JO: Schneider. K.: Hames HG. 1984. Relation of serum vitamins A and E and carotenoids to the risk of cancer. *N Engl J Med.* 319(7): 430-434.
- Yoshizawa, K: Willett. WC: Morris, SJ: Stampfer, MJ: Spiegelman. D: Rimm, EB.; Giovannucci. E. 1998. Study of prediagnostic selenium level in toenail and the risk of advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 90(16): 1219-1224.
- Yu, W, Israel, K; Liao. QY; Aldaz, CM: Sanders. BG.; Kline, K. 1999. Vitamin E succinate (VES) induces Fas sensitivity in human breast cancer cells: role for MDR43 000 Fas in VES-induced apoptosis. *Cancer Res.* 59(4): 953-961.
- Yu. W; Simmons-Menchaca, M: Vim. H; Brown, P; Birrer, MJ: Sanders. BG.: Kline. K. 1998. RRR- α -tocopheryl succinate induction of prolonged activation of c-jun amino-terminal kinase and c-jun during induction of apoptosis in human MDA-MB-425 breast cancer cells. *Mol. Carcinog* 22: 247-257.
- Yu, W: Heim. K: Qian. M; Simmons-Menchaca, M: Sanders. BG.; Kline. K. 1997. Evidence for role of transforming growth factor- β 1 in RRR- α -tocopheryl succinate induced apoptosis of human MDA-MB-425 breast cancer cells. *Nutr. Cáncer* 27:267-278.