

Las relaciones entre cáncer, tocotrienoles y aceite de palma

Relationship between cancer, tocotrienols and palm oil

AUTOR



Bharat B. Aggarwal, Ph.D.

Cytokine Research Laboratory
Department of Experimental
Therapeutics
Universidad de Texas
aggarwal@mdanderson.org

Palabras CLAVE

Tocotrienoles, aceite de palma, inflamación, cáncer, tocoferoles, vitamina E, obesidad, NF- κ B

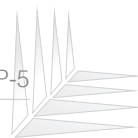
Tocotrienols, palm oils, cancer, inflammation, tocopherols, vitamin E, obesity, NF- κ B

Resumen

La mayoría de las enfermedades crónicas, incluido el cáncer, son ocasionadas por inflamación. Se han identificado entre los componentes del aceite de palma moduladores de la inflamación, por lo que poseen potencial para controlar todas esas enfermedades. Es el caso de los γ -tocotrienoles, de los cuales la oleaginosa contiene en más alto porcentaje que otras fuentes como el arroz, la avena, la cebada, el coco y el trigo. Los mismos operan como bloqueadores del NF- κ B, un mediador importante en la inflamación en la mayoría de las enfermedades, y cuya inhibición puede prevenir o retrasar su inicio. En este artículo se presentan importantes hallazgos al respecto.

Abstract

Most chronic diseases, including cancer, are caused by inflammation. Modulators of inflammation, such as tocotrienols, have been identified among the components of palm oil, which have the potential to control all these diseases. Palm oil contains higher percentages of γ -tocotrienols than other sources such as rice, oats, barley, coconut, and wheat. Tocotrienols block the activation of NF- κ B, an important mediator of inflammation in most diseases, and whose inhibition can prevent or delay their onset. This article presents major findings in this regard.



Introducción

La obesidad es una epidemia grande en todo el mundo, especialmente en Estados Unidos, donde viven las personas más obesas.

De acuerdo con el Centro para el Control de Enfermedades (CDC, por su sigla en inglés), el trastorno se ha incrementado 60% en los últimos veinte años, y hoy día lo sufre el 33% de la población adulta de ese país, y uno de cada seis niños. Además, el 66% de los adultos tiene sobrepeso.

La situación es tan grave, que se atribuyen a la obesidad unas 300.000 muertes al año, por lo que la nación gasta alrededor de US\$147.000 millones para resolver problemas relacionados con ella.

De hecho, está catalogada como uno de los grandes factores de riesgo de las enfermedades coronarias, la diabetes, los accidentes cerebrovasculares y el cáncer, entre otras. De todas las muertes relacionadas con este último, el 14% se debe a la obesidad, en el caso de los hombres y, en el de las mujeres, al 20%.

La diabetes (tipo II), como se sabe, es un trastorno metabólico que padecen en la actualidad 18 millones de norteamericanos, y que puede llevar a la ceguera, la falla renal y la amputación no traumática de miembros. Solo en Estados Unidos, el costo total de esta enfermedad alcanza los US\$130.000 millones al año, y su incidencia mundial ya ronda los 221 millones de casos.

Por el lado del cáncer, la situación es todavía peor. De manera que Estados Unidos tiene la mayor cantidad de personas que padecen obesidad, diabetes y cáncer, y eso hay que detenerlo. La pregunta es: ¿cómo?

Cáncer: el asesino #1 de la humanidad

El presidente Richard Nixon fue quien inició la guerra contra el cáncer. En su mensaje a la Unión en 1971 declaró que asignaría US\$100 millones para encontrarle cura. Deseaba que Estados Unidos no solo fuera la nación más rica del mundo, sino también la más sana.

Pero tal guerra no ha sido ganada. Las víctimas de esa enfermedad se mantienen en un número elevado 50 años después, contrario a lo que ha sucedido con

otras (Figura 1). Y, si las cosas siguen haciéndose como hasta ahora, en el próximo medio siglo tampoco cambiará el panorama.

Como si ello fuera poco, el futuro se avizora más dramático. En 2010 el cáncer remplazará a las enfermedades cardiovasculares como el asesino número 1, debido al tabaquismo (China e India poseen el 40% de los fumadores del mundo), lo padecerán 12 millones personas y matará a 7 millones. En el año 2030 la incidencia se duplicará y 17 millones de personas morirán. El mismo año 75 millones de personas vivirán con cáncer.

¿Cómo combatir el cáncer?

Por tanto, sigue rondando la pregunta: ¿Cómo combatir el cáncer?

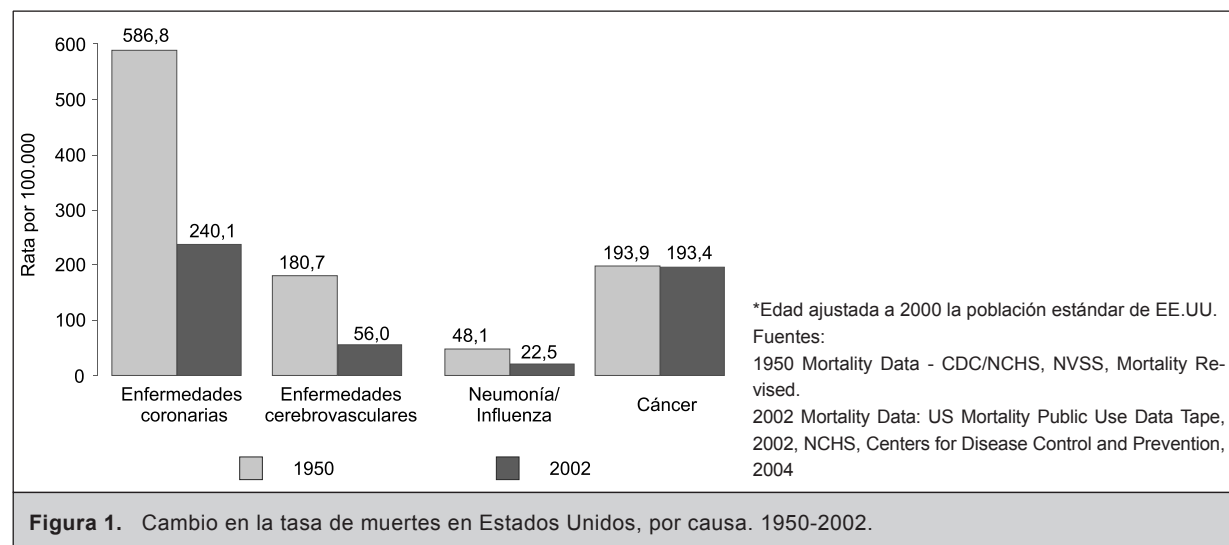
El New York Times ha venido publicando en los últimos meses una serie de crónicas sobre la manera como infructuosamente se ha combatido el cáncer durante cuatro décadas. Parten del anuncio del presidente Nixon, quien predijo que la cura aparecería en 1976, justo para la celebración del bicentenario de su país. De ahí en adelante, la fecha ha ido posponiéndose, primero para 2000 y luego para 2015.

Al mismo tiempo, el Instituto Nacional de Cáncer, que cuenta con 4.000 empleados, ha gastado US\$105.000 millones buscando cumplir el cometido, y la Sociedad Americana de Cáncer, US\$3.400 millones. Eso sin contar los miles de millones de dólares que han invertido en investigación sobre la enfermedad otras agencias estatales, universidades, compañías farmacéuticas y filántropos.

A pesar de todo, no se ha logrado ninguna diferencia, como se ve en la Figura 1. En cambio, la enfermedad cardíaca ha bajado 64% y la neumonía 58%, entre 1950 y 2002.

Los investigadores dicen que ello se debe a que entre más se estudia el cáncer, más complejo aparece. Pero eso no responde a la pregunta de por qué la humanidad está perdiendo la guerra contra la enfermedad.

El 22 de marzo de 2004 la revista Fortune publicó una lista de medicamentos que producen en la actualidad los laboratorios o las compañías farmacéuticas, de los cuales se espera que obren como balas mágicas;



por ejemplo: Avastin, Erbitux y Gleevec. Pero lo cierto es que ninguno de ellos ha mostrado resultados favorables.

De hecho, en la lista de los medicamentos contra el cáncer aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) (Tabla 1) aparece el Erbitux, que ataca el receptor causante de la proliferación de las células cancerígenas. Cuesta alrededor de US\$144.000 al año y ofrece una sobrevida de mes y medio. Algo similar ocurre con drogas como Iressa y Tarceva, y todas las demás de la lista, que son muy costosas, tóxicas y poco efectivas.

El costo de tratar a un paciente con cáncer colon rectal avanzado en 1999 era de US\$500, cifra que en 2007 había subido a US\$250.000, sin que se presentaran avances significativos por ejemplo en la sobrevida o en la calidad de vida de aquel.

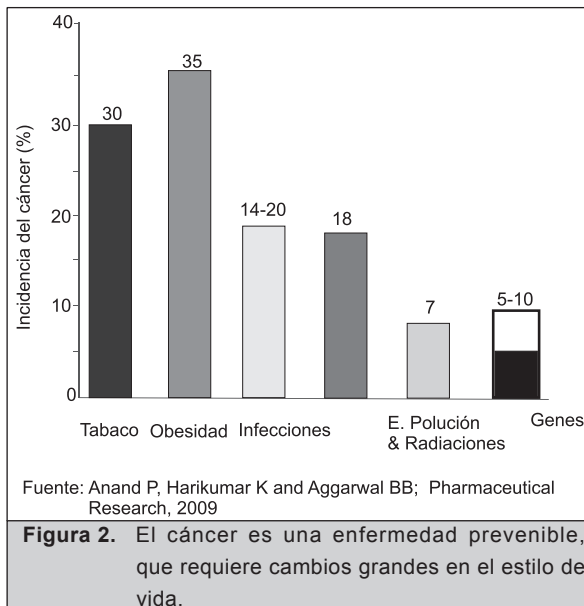
Para ilustrar la afirmación, vale la pena traer a colación un artículo del New York Times en el cual un médico afirma que cuando se les habla a los pacientes de ventaja significativa de sobrevida, en realidad se hace referencia a pocas semanas, quizás un par de meses, en los que el cáncer podría estar controlado, y no a que ellos vayan a vivir más.

Tabla 1. Lista de medicamentos aprobados por la fda para combatir diferentes tipos de cáncer

Medicamento	Cáncer	Objetivo	Meses de sobrevida en el año		Costo (US\$/año)
Erbitux (cetuximab)	SCCHN, CRC	EGFR	1,5	2004	~144.000
Iressa (gefitinib)	NSCLC	EGFR	4,3	2003	~26.000
Tarceva (erlotinib)	NSCLC, PC	EGFR	6,7, 6,4	2004	~43.300
Vectibix (panitumumab)	CRC, NSCLC	EGFR	None	2006	~50.400
Herceptin (trastuzumab)	Breast cancer	HER2	None	1998	~69.500
Tykerb (lapatinib ditosylate)	Breast cancer	HER1/2	None	2007	~44.400
Sutent (sunitinib)	GIST, ARCC	VEGFR	NDA	2006	~48.000
Nexavar (sorafenib)	HCC, RCC	VEGFR	10,7	2005/7	~77.000
Avastin (bevacizumab)	CRC, BC, NSCLC	VEGF	4,7	2004	~57.600
Velcade (bortezomib)	MM, MCL	Proteasome	6	2008	~43.500
Gleevec (imatinib)	BP-CML	Bcr-abl	6,5	2001	~61.000
Sprycel (dasatinib)	ALL, CML	Bcr-abl	N/A	2006	~47.000
Tasigna (nilotinib)	CP-CML	Bcr-abl	2007		
Celebrex (celecoxib)	FAP	COX-2			
Rituxan (rituximab)*	NHL	CD20	1,5	1997	~143.000
Revlimid (lenalidomide)	MM	TNF		2006	~97.200
Thalomid (thalidomide)	MM	TNF	18	2006	~11-66.000

Prevención del cáncer

Así que lo mejor es prevenir el cáncer. Se cree que el 30% de éste se debe al tabaquismo y que el 35% se debe a la obesidad (Figura 2). Luego, si se deja de fumar, la enfermedad podría disminuirse el mismo porcentaje, de igual forma que si se mantiene una dieta adecuada.



Solo entre 5 y 10% de los casos se explican por razones hereditarias y, curiosamente, buena parte de la investigación y de los recursos se concentra en este tipo de cáncer.

En 1976 Michael B. Sporn introdujo el término “quimoprevención” para referirse al uso de agentes químicos, naturales, sintéticos o biológicos con el fin de revertir, suprimir o prevenir tanto la fase inicial como la progresión del cáncer. Se señalan tres etapas de prevención: primaria, secundaria y terciaria.

La primaria es la de prevención del cáncer en individuos sanos. La secundaria se aplica a personas que tengan lesiones premalignas y para ello se usan medicamentos como finasteride (para el cáncer de próstata) y celecoxib (para los pólipos del colon), que ya han sido aprobados por la FDA. La prevención terciaria se utiliza en pacientes que han sido tratados por cáncer y en su caso se usa un agente para prevenir tumores secundarios, como tamoxifen y raloxifene, para el cáncer de mama.

Ahora bien. ¿Qué tienen en común todos los tipos de cáncer con las demás enfermedades? Que el 98% de estas son producidas por demasiada inflamación. Si una persona se siente cansada, puede estar segura de que en su cuerpo hay inflamación acumulada. Inclusive se cree que tiene vínculos con la depresión, y en la actualidad se están utilizando agentes antiinflamatorios para combatirla.

¿Qué es la inflamación?

Hace como 2.000 años, el médico romano Cornelio Celsus definió la inflamación con cuatro palabras: calor, dolor, enrojecimiento, hinchazón (tumor).

Por su parte, el alemán Rudolf Virchow (1821-1902) fue el primero en establecer una relación entre la inflamación y la arteriosclerosis, la artritis reumatoide, la arteriosclerosis múltiple, el cáncer, el asma y el Alzheimer. Es decir, postuló que todas esas enfermedades son ocasionadas por la inflamación.

Y la inflamación en palabras se expresa con el sufijo “itis”. Artritis es la inflamación de las coyunturas; bronquitis, la de los bronquios; pancreatitis, la del páncreas; meningitis, la del cerebro...

Algo interesante es que cualquier tipo de cáncer viene precedido por la inflamación. Por ejemplo, el tabaquismo lleva a la bronquitis, que eventualmente puede convertirse en cáncer de pulmón; la gastritis (que es la inflamación del estómago causada por la *Helicobacter pylori*), puede conllevar al cáncer gástrico. El virus del papiloma humano ocasiona la cervicitis, que podría llegar a ser cáncer cervical.

De manera que si se inhibe la inflamación es posible prevenir el cáncer (y muchas otras enfermedades). A propósito, se han identificado entre los componentes del aceite de palma moduladores de la inflamación, por lo que poseen potencial para controlar todas esas enfermedades.

Hay factores que predisponen tal condición. Se cuentan los alimenticios (fritos, asados, carnes rojas), el estrés (químico, físico y psicológico), los contaminantes (polución, diésel, tabaquismo), las bacterias (como *Helicobacter pylori*) y los virus (como HTLV1, HPV, HCV, HBV y EBV). Esos factores pueden llevar a una inflamación aguda, que se considera terapéutica. Cuando esta ocurre, se siente cansancio, síntomas

de gripa, fiebre, etc. El cuerpo trata de combatir la infección y ello por lo general dura uno o dos días, máximo una semana. También pueden llevar a una inflamación crónica, que dura un periodo de tiempo muy prolongado, de 10, 20 ó 30 años, caso en el cual es patológica y ocasiona cáncer.

En la Figura 3 puede verse lo que he denominado “La red inflamatoria en cáncer”. El TNF es la citoquina, a la que están ligadas las diferentes enfermedades crónicas, como se dijo, y el NF κ B es una especie de interruptor maestro que tiene unos 500 genes vinculados a la inflamación. Los tumores no pueden sobrevivir sin el NF κ B, y es por eso por lo que éste se relaciona con su proliferación y con la pérdida ósea, la metástasis y la angiogénesis.

Es importante aclarar que el TNF es una parte esencial en el sistema inmune y, si se queda allí, es bueno. Lo malo es cuando sale de él, lo que acarrea gran cantidad de enfermedades. Lo mismo pasa con el NF κ B, al cual activa el TNF: si se activa fuera del sistema inmune, en otros órganos, acarrea también diferentes enfermedades.

Así las cosas, nuestro grupo de trabajo tiene la siguiente hipótesis: La activación del NF κ B es un mediador importante en la inflamación en la mayoría de las enfermedades, y su inhibición puede prevenir o retrasar el inicio de la enfermedad. Por ejemplo, una mínima fumada puede activarlo, como lo hace la mayoría de los carcinógenos.

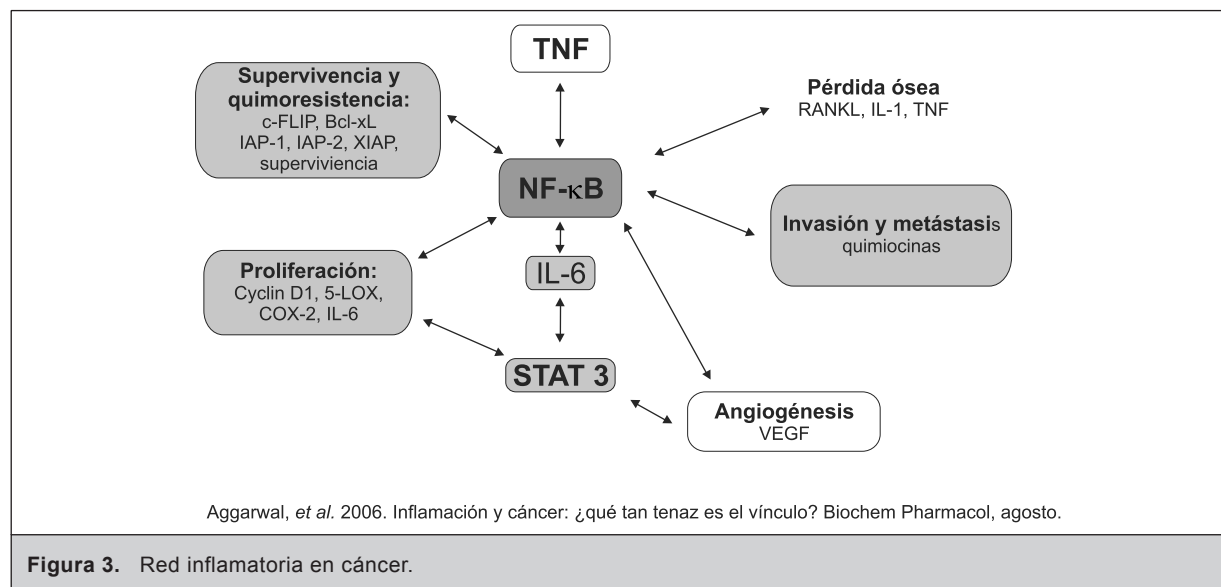
En la Figura 4 se describe el proceso de desarrollo del tumor. Hay una célula normal que se transforma, prolifera y llega a la invasión, a la angiogénesis y finalmente a la metástasis. Esto dura unos 30 años y su ocurrencia se debe a inflamación. Al inhibir el NF κ B se inhibe todo ese proceso.

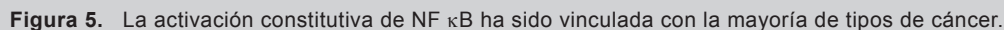
Se ha descubierto que las alergias aminoran los riesgos de contraer cierto tipo de cáncer, pero aumentan los de otros. Comparados con la población general, los individuos que las padecen están menos propensos a tener glioma, cáncer colon rectal, oral, pancreático, de esófago, de estómago y del cuello uterino, entre otros, pero lo están más de contraer cáncer de vejiga y próstata, linfoma y mieloma.

El uso prolongado por personas alérgicas o con asma de medicamentos no esteroides (como aspirina o tylenol) disminuye el riesgo de padecer ciertos tipos de cáncer, pero el de antihistamínicos lo incrementa.

La Figura 5 muestra los tipos de cáncer asociados a la activación del NF κ B. Las células normales no lo tienen, solo las cancerígenas, cuya proliferación podría detenerse de inhibirse aquel. ¿Cómo puede lograrse ese objetivo de manera segura?

Muchas compañías farmacéuticas están tratando de encontrar un inhibidor para el NF κ B, y lo han hecho, pero ninguno es seguro; resultan ser en extremo tóxicos. En el caso del desarrollo de medicamentos hay dos conceptos esenciales: seguridad y eficacia.





No importa qué tan eficaz sean, si no son seguros, no lograrán su objetivo.

En particular, si una medicina se le administra a un paciente con cáncer al que no le importe mucho su grado de toxicidad, porque ya tiene la enfermedad, ello no sería tan grave como lo sería dárselo a personas sanas. En ese sentido, algunas pautas de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) para los agentes quimopreventivos son:

- No deben ser tóxicos para las personas normales y saludables.
- Deben ser altamente eficaces contra múltiples objetivos.
- Deben ser biodisponibles oralmente.
- Deben tener un mecanismo de acción conocido.
- Deben ser de fácil acceso.
- Deben ser de bajo costo.
- Deben ser aceptados por la mayoría de la población.

Se sabe que los seres humanos están hechos de 23.000 genes y, si uno padece cualquier tipo de cáncer o una enfermedad cardiovascular o crónica, tiene de 300 a 500 genes que no están bien. Entonces, en su desesperación por llegar a múltiples objetivos, los médicos están combinando diferentes medicamentos. Esto es lo que se ha dado en llamar drogas promiscuas o polifarmacología. Y el aceite de palma cumple con esta condición.

El aceite de palma: una droga promiscua de múltiples objetivos

Hace 2.500 años Hipócrates proclamó: "Permite que el alimento sea tu medicina y la medicina sea tu alimento". Durante los últimos 200 años, las compañías farmacéuticas se han esforzado por seguir esa máxima.

Los alimentos siempre han sido muy importantes en la dieta para combatir todo tipo de enfermedades. Inclusive el Instituto Nacional de Cáncer, que ha gastado tantos millones de dólares tratando de encontrar la cura para esa enfermedad, recomienda consumir

8 y hasta 15 porciones de frutas y vegetales a diario para inhibir el NF κ B.

Mi grupo de trabajo, interesado en el tema, empezó a buscar fuentes naturales que actuaran como bloqueadoras de él para prevenir la variedad de enfermedades causadas por la inflamación. En ese orden de ideas, hemos identificado provenientes de vegetales, frutas, legumbres, cereales y especias.

Hemos estudiado plantas medicinales tradicionales y a la palma de aceite, cuyos componentes han resultado ser excelentes bloqueadores de NF κ B. Es el caso de los γ -tocotrienoles, de los cuales la oleaginosa contiene en más alto porcentaje que otras fuentes como el arroz, la avena, la cebada, el coco y el trigo (Figura 6 y Tabla 2). En la Tabla 2 puede verse también la cantidad de tocoferol, que es la clásica vitamina E, en los mismos productos. Sin embargo, debe decirse que estos últimos no tienen un efecto significativo sobre el NF κ B, como sí lo tienen los tocotrienoles.

En efecto, recientemente se realizó el más grande estudio (The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial –Select) para prevenir el cáncer de próstata. Estudios anteriores habían sugerido que el selenio y la vitamina E (solos o combinados), podrían reducir en un buen porcentaje el riesgo de desarrollar cáncer de próstata, pero solo un estudio como Select podría confirmar esos hallazgos iniciales. (De hecho en él se gastaron US\$143 millones).

De manera que Select comenzó a reclutar pacientes el 22 de agosto de 2001 y terminó de hacerlo en junio de 2004, fecha en la que contaba con 35.534 participantes de Estados Unidos, Puerto Rico y Canadá.

Este ensayo se dio por terminado en forma prematura el 9 de diciembre de 2008, porque, en vez de disminuir, el cáncer de próstata aumentó entre quienes estaban tomando solo vitamina E, y también lo hizo levemente el número de casos de diabetes en hombres que estaban tomando solo selenio.

A mi modo de ver, el experimento se enfocó sobre el producto equivocado. Ha debido hacerse con tocotrienoles, que son los que bloquean el NF κ B, y no con tocoferol, como se hizo.

Los tocotrienoles funcionan de manera similar a las estatinas (inhibidoras de la HMG-CoA reductasa) que

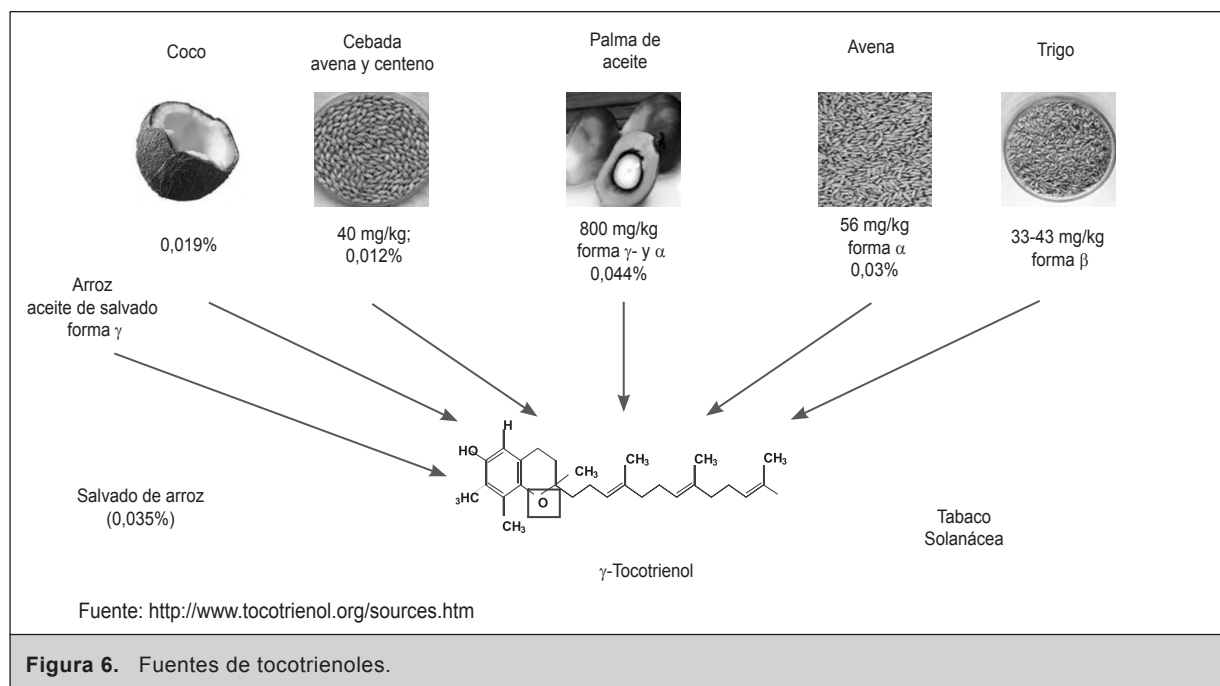


Figura 6. Fuentes de tocotrienoles.

Tabla 2. Fuentes de tocotrienoles

	Tocoferoles				Tocotrienoles			
	α	β	γ	δ	α	β	γ	δ
Aceite de palma	256	-	316	70	143	32	286	69
Salvado de arroz	324	18	53	-	236	-	349	585
Germen de trigo	1179	398	493	118	24	165	-	-
Cebada	350	50	50	-	670	120	120	-
Avena	180	20	50	50	180	-	30	-
Aceite de coco	5	-	-	6	5	1	19	-
Aceite de palmiste	13	-	-	-	21	-	-	-
Aceite de frijol soya	101	-	593	264	-	-	-	-
Aceite de girasol	387	-	387	-	-	-	-	-

mg/kg

se usan para disminuir el colesterol. Esto significa que tienen capacidad para inhibir suficiente NF κ B y cumplir también la misma función de aquellas cuyo mercado es de alrededor de US\$ 21 millones.

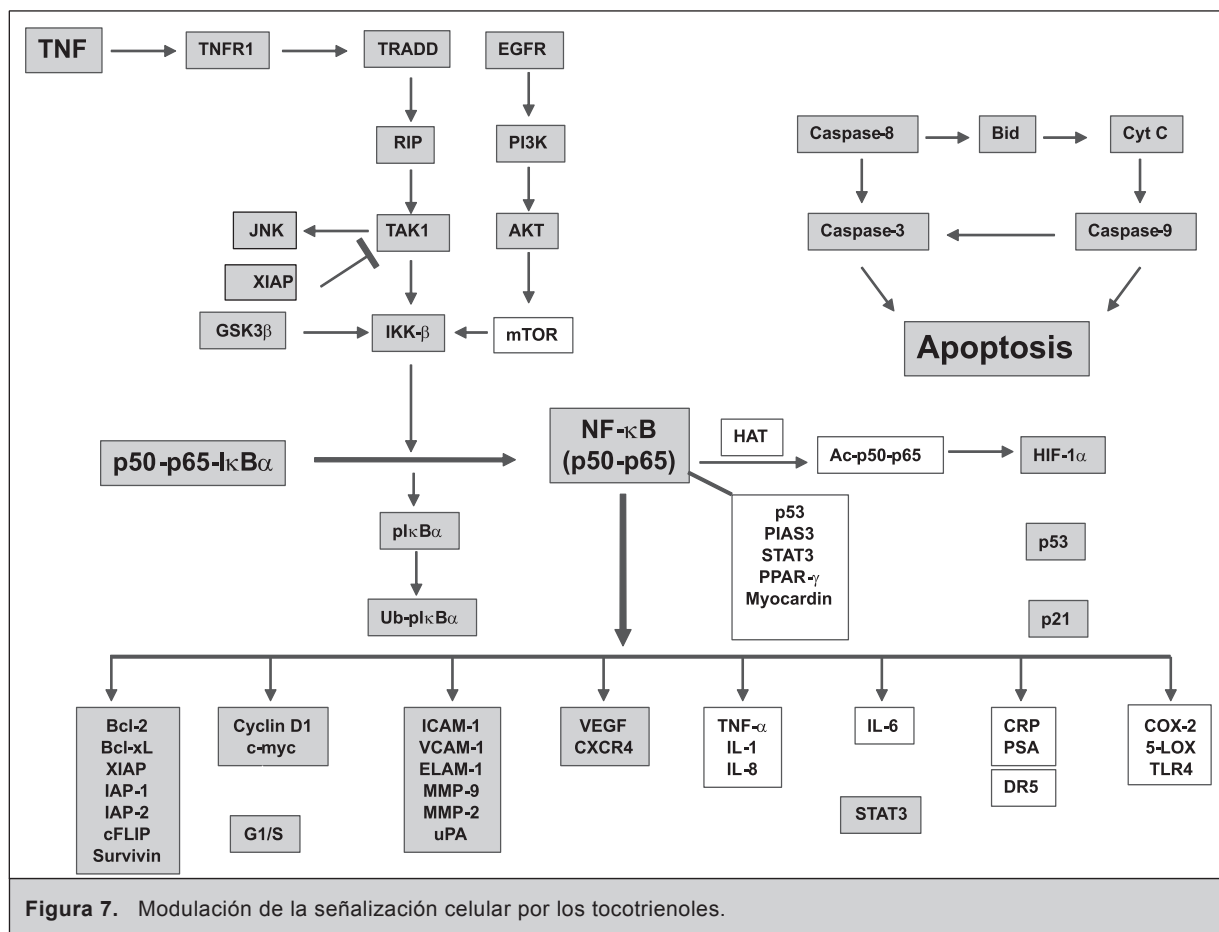
Hay cuatro diferentes tipos de tocotrienoles (α , β , γ , δ), pero solo el gamma (γ) inhibe suficientemente los activadores del NF κ B.

Los tocotrienoles también pueden controlar los tumores llamados metástasis. Ahora bien. Si una persona padece de cáncer y está sometida a quimioterapia, ¿debería tomar tocotrienol? Definitivamente, sí, debido a que una combinación de tocotrienoles es buena para inducir la apoptosis

Y en el caso de la diabetes, y de otras enfermedades neurológicas y cardiovasculares, etc. en las que NF κ B está involucrado, hay que pensar en tocotrienoles. En cáncer, por ejemplo, está demostrado que pueden inhibir el gastrointestinal, de garganta, de piel, de cerebro, y otros. La Figura 7 muestra las diferentes rutas de los tocotrienoles para las células que señalan el cáncer, en consonancia con los medicamentos de múltiples objetivos.

El papel de los tocotrienoles en el cáncer de páncreas

Uno de los tipos de cáncer más agresivo y letal es el de páncreas, sobre el que se han hecho varios estudios no



solo dirigidos a prevenirlo, sino también para encontrar un tratamiento adecuado.

En efecto, al año más de 32.000 personas mueren por su causa en Estados Unidos. Su pobre prognosis se debe a que se presenta en forma tardía, hace metástasis temprana y su respuesta a la quimioterapia es baja.

El factor de transcripción NF-κB ha sido ligado a la proliferación de células, invasión, angiogénesis, metástasis, supresión de la apoptosis y quimioresistencia en múltiples tumores. Desempeña un importante papel en el crecimiento y la quimioresistencia del cáncer de páncreas, entre otros factores, por los siguientes:

- NF-κB es constitutivamente activo en las células del cáncer de páncreas, pero no en las células epiteliales inmortalizadas, no tumorigénicas.
- La activación del NF-κB ha sido reportada en cáncer de páncreas en animales y en tejido humano.
- El NF-κB promueve el crecimiento del cáncer de páncreas vía la inhibición de la apoptosis.

De forma tal que el uso de γ-tocotrienoles puede ser muy efectivo para el tratamiento de cáncer de páncreas. Hemos demostrado en animales que se pueden inhibir los marcadores metastáticos, y que una concentración específica de tocotrienoles selecciona el páncreas ¿Por qué lo hace? Todavía no lo sabemos. Pero sabemos que disminuye los receptores de muerte que están expresados en las células de cáncer. Además, está demostrado que los tocotrienoles pueden bajar el colesterol en la sangre.

Por supuesto, hay que seguir haciendo estudios e investigando. Se sabe que el cáncer, la diabetes o los problemas del corazón se deben a múltiples genes. Piénsese, por ejemplo, que el cuerpo es un árbol de navidad que tiene muchos bombillos (genes) titilando. Hay que diseñar una droga que apunte solo a uno de ellos para apagarlo del todo, pero que, al mismo tiempo, atenúe la actividad de los otros, de manera que su luz no vaya a despertar a la enfermedad.