



CÁNCER

Fitoestrógenos, soja y cáncer

ASOCIACIÓN SOY ON LINE

¿Los fitoestrógenos previenen el cáncer?

Las evidencias que apoyan a la industria de la soja son escasas y un reciente estudio indica que los fitoestrógenos pueden aumentar el riesgo de cáncer de pecho. Y NUEVAS NOTICIAS, un artículo de Japón donde el autor propone un vínculo entre el fitoestrógeno genisteína y la leucemia infantil (http://www.soyonlineservice.co.nz/Refs/Abe_T.htm)

La leucemia infantil y la soja. Una hipótesis [editorial]

ABE T

Abstract

Estudios moleculares-genéticos recientes han revelado que en la mayoría de los pacientes con leucemia secundaria provocada por los inhibidores de la topoisomerasa II (topo II) y también con leucemia infantil aguda (IAL), los puntos de ruptura están agrupados dentro de las regiones *scaffold attachment regions (SARs)* del 3'-MLL-bcr cerca de exon 9. Hay informes de que la genisteína, abundante en la soja, es un potente inhibidor topo II no intercalativo. Interfiere en la reacción de rotura-sellado de topo II mediante la estabilización de un complejo adherible, que en la presencia de detergentes, causa roturas de los filamentos del ADN. El estudio actual reveló que la genisteína provoca aberraciones del tipo cromátida, en las que se observan frecuentemente intercam-

bios de cromátida. Parece ser que la genisteína actúa de una forma muy similar al VP-16, aunque se ha informado de que este último produce aberraciones de tipo cromátida y de tipo cromosoma. En vista del parecido farmacológico entre la genisteína y el VP-16, y también de la similitud de las regiones de agrupación de las roturas dentro del gen MLL que se conocen en la leucemia secundaria y en la IAL, la genisteína podría ser la responsable en una gran parte del desarrollo de la IAL.

Leukemia 1999, 13:317-20

El informe de la Agencia Británica de Alimentación sobre la toxicidad de la soja puede encontrarse en <http://www.foodstandards.gov.uk/multimedia/worddocs/phyto-report15.doc>

¿Los Fitoestrógenos de soja causan cáncer?

Espere un minuto

¿No nos dicen las últimas investigaciones que la soja previene el cáncer? La clave de los argumentos en el caso de que la soja sea un anticancerígeno está basado en lo siguiente:

La epidemiología. Los niveles de mortalidad de los cánceres hormonodependientes (como los de pecho y próstata) son bajos en los asiáticos. Los asiáticos consumen grandes cantidades de soja.

¡Estupendo, si comemos soja los riesgos de cáncer se reducirán también! Evidencia que las isoflavonas "genisteína" de soja tienen propiedades anti-cáncer in vitro.

¡Estupendo, la "genisteína" inhibe el crecimiento y las propiedades de las células de cáncer y las mata; empecemos a consumir más soja hoy!

Pero mucho tiempo antes de que estos anuncios anti-cáncer llegasen a ser comunes, muchos investigadores notaron que los fitoestrógenos como la genisteína podían aumentar el cáncer. Por ejemplo:

Interacción de los fitoestrógenos con los receptores del estrógeno en las células de cáncer de mama en humanos.

MARTIN PM, HORWITZ KB, RYAN DS, MCGUIRE WL

Abstract

Se estudiaron las interacciones de los fitoestrógenos con los receptores del estrógeno en la línea de células de cáncer de mama humanas MCF-7. Los compuestos que se analizaron fueron el coumestrol, la genisteína y la formononetina, y las micotoxinas zearalenona y su derivado reducido, el zearalenol. Todos ellos menos la formononetina competían con el [3H]-estradiol para unirse a los receptores de estrógeno citoplásmicos vacíos. Las afinidades relativas de unión fueron: zearanol HMP (isómero de elevado punto de fusión) mayor que zearanol LMP (isómero de bajo punto de fusión) mayor que zearalenona = coumestrol mayor que la genisteína mayor que la formononetina. Las constantes de disociación estimadas de las curvas de competición muestran que las afinidades de unión son elevadas. Al contrario que el estradiol, los fitoestrógenos se unen de manera débil únicamente a la globulina sexual de enlace esteroide; tampoco se unen a las globulinas de enlace corticosteroide. Estos compuestos translocan los receptores de estrógeno citoplásmicos y se unen a los receptores de estrógeno nucleares vacíos de las células completas. Los receptores nucleares así unidos son después procesados de una manera similar al



estradiol en un paso que rápidamente disminuye el total de los receptores celulares estrogénicos. Los fitoestrógenos son además biológicamente activos; pueden incrementar notablemente la proliferación de las células tumorales. En resumen, los fitoestrógenos interaccionan con los receptores del estrógeno de las células de cáncer de mama en cultivo y, por lo tanto, pueden afectar a los eventos mediados por estrógenos en estas células.

Endocrinology 1978 Nov 103:5 1860-7

¿Confuso? Pues no tienes que estarlo, las hormonas, agentes activos, como los fitoestrógenos de soja, actúan a la vez como estrógenos y anti estrógenos. En términos más simples esto significa que pueden actuar de estimulantes o inhibidores en el crecimiento de las células, como las que se encuentran en el pecho de los humanos.

¿Cómo podemos saber si un compuesto tiende a inhibir o a estimular el crecimiento de las células?

Bueno, ambas hormonas naturales y los agentes hormonales activos pueden actuar de forma diferente en las personas; depende de la dosis y la etapa de vida.

Hay un contraste entre niños y adultos, mujeres premenopáusicas, menopáusicas y



postmenopáusicas, mujeres con cáncer de seno y mujeres con anormal crecimiento del tejido del seno, etc.

Aunque usted pueda haber oído sobre muchos estudios acerca de los efectos anti-cáncer de la soja, probablemente usted no ha leído acerca de los siguientes trabajos:

La concentración de fitoestrógenos determina los efectos de la síntesis de ADN en las células humanas de cáncer de mama

(<http://www.soyonlineservice.co.nz/Refs/Chanfeng.htm>).

CHANFENG WANG AND MINDY S. KURZER
Abstract:

Se evaluaron trece isoflavonoides, flavonoides y lignanos, incluyendo varios fitoestrógenos conocidos, sobre sus efectos en la síntesis de ADN en células humanas de cáncer estrógeno-dependiente (MCF-7) y estrógeno-independiente (MDA-MB-231). El tratamiento durante 24 horas con la mayoría de los compuestos a 20-80 μ M inhibió bruscamente la síntesis en las células MDA-MB-231. En las células MCF-7, en cambio, se observaron efectos bifásicos. A .1-10 μ M, el coumestrol, la genisteína, la biochanina A, la apigenina, la luteolina, el kaempferol y la enterolactona provocaron la síntesis del ADN en un 150-235% y a 20-90 μ M inhibieron la síntesis de ADN en un 50%. El tratamiento de células MCF-7 durante 10 días con genisteína o coumestrol dio como resultado la estimulación continua de la síntesis de ADN a bajas concentraciones. Experimentos sucesivos con genisteína en células MCF-7 mostraron que el efecto se invertía después de 48 horas sin genisteína a la mayoría de las concentraciones. La inducción de la síntesis del ADN en las células MCF-7 pero no en las células MDA-MB-231 es consistente con un efecto estrogénico de los componentes. La inhibición de las células de cáncer de mama estrógeno-dependientes y estrógeno-independientes a altas concentraciones sugiere mecanismos adicionales independientes de los receptores del estrógeno. El enfoque actual sobre el papel de los fitoestrógenos en la prevención del cáncer debería tener en cuenta los efectos bifásicos observados en este estudio, que muestran una inhibición de la síntesis del ADN a altas concentraciones pero un aumento de su síntesis a concentraciones próximas a los niveles probables en humanos.

Nutrition and Cancer, 28(3). 236-247.

Citas del artículo

“Nuestros datos sugieren la posibilidad de que, a las concentraciones típicas en los humanos, los fitoestrógenos y los flavonoides y lignanos relacionados estimulen, en vez de inhibir, el crecimiento de los tumores estrógeno-dependientes”.

“En conclusión. La mayoría de los fitoestrógenos y los compuestos relacionados evaluados en este estudio mostraron una estimulación de la síntesis del ADN en las células MCF-7 estrógeno-dependientes a bajas concentraciones y una inhibición de la síntesis del ADN de las células MCF-7 y de las células MDA-MB-231 estrógeno-dependientes a altas concentraciones. Aunque observamos una inhibición a altas concentraciones, es extremadamente importante considerar que, a los niveles probables en humanos la síntesis del ADN fue estimulada significativamente en las células MCF-7”.

Los efectos del aceite Menhaden, la soja y el inhibidor Ciclooxygenasa en el crecimiento de las células de cáncer de mama humanas y la metástasis en ratones desnudos

(<http://www.soyonlineservice.co.nz/Refs/connolly.htm>)

JEANNE M. CONNOLLY, XIN-HUA LIU AND DAVID P ROSE

Abstract:

El propósito del estudio 1 fue examinar los efectos de la soja alimentaria sobre la progresión de las células de los tumores sólidos de cáncer de mama humano en ratones desnudos. Cuando se los alimentó con pedacitos de soja tostados a niveles del 5%, 10% o 20% (en peso) con una dieta rica en grasas y ácido linoleico durante 12 meses, se observó una tendencia hacia un mayor tamaño de los tumores de la capa adiposa mamaria cuanto mayor era la ingesta de soja. Sin embargo, comparado con el grupo de control, la gravedad de la metástasis pulmonar macroscópica se vio reducida de manera significativa en los

grupos del 10% y el 20% de soja. El estudio 2 comparó los efectos de las dietas con un 23% de aceite de maíz (CO), un 18% de aceite menhaden (MO) + 5% CO, un 18% MO + 5% CO + 10% soja, y dietas suplementadas con MO o con soja + un tratamiento de indomethacin en el mismo modelo animal. La alimentación con un 18% de MO sin soja o indomethacin redujo el crecimiento del tumor primario; no se observaron efectos significativos en cualquiera de los otros grupos. Los tres grupos con suplementación de MO mostraron una reducción en la incidencia y la gravedad de las metástasis pulmonares macroscópicas, junto con la esperada disminución de los niveles de prostaglandinas E tumoral. Estos efectos fueron más pronunciados cuando el MO se combinó con el tratamiento de indomethacin. Cuando el indomethacin se administró junto con la soja en la dieta, desapareció el efecto mencionado de supresión del inhibidor ciclooxigenasa sobre la progresión de las células tumorales MDA-MB-435, a pesar de la reducción en la concentración de la prostaglandina E tumoral.

Nutrition and Cancer 1997, 29(1), 48-54.

Citas del artículo

"Se observó una tendencia hacia un mayor tamaño de los tumores cuanto mayor era la ingesta de soja"

La alimentación con soja a corto plazo aumenta la proliferación de las células del cáncer de mama (<http://www.soyonlineservice.co.nz/Refs/McMike.htm>) en mujeres pre-menopáusicas con un historial de enfermedad de mama benigna o maligna:



¿YA HAS ESTADO COMIENDO SOJA OTRA VEZ?

Los efectos de la suplementación con proteína de soja sobre la proliferación epitelial en la mama humana histológicamente normal.

MCMICHAEL-PHILLIPS DF, HARDING C, MORTON M, ROBERTS SA, HOWELL A, POT- TEN CS, BUNDRED NJ

Abstract

Una ingesta elevada de productos de soja (como por ejemplo en Japón y Singapur) ha sido asociado con una disminución de la incidencia del cáncer de mama en las mujeres premenopáusicas. Los fitoestrógenos presentes en la soja inhiben la proliferación de las células de cáncer de mama humanas in vitro y el desarrollo del cáncer de mama en modelos animales, pero no hay datos sobre los efectos de los fitoestrógenos en la mama humana histológicamente normal. Este estudio examina los efectos de la suplementación de la dieta con soja sobre la tasa de proliferación del epitelio de la mama humana premenopáusica histológicamente normal, y la expresión de los receptores de la progesterona. 48 mujeres con enfermedad de mama benigna o maligna fueron divididas aleatoriamente en un grupo que tomó su dieta normal y en otro grupo que además tomaron un suplemento de 60 g de soja (que contenía 45 mg de isoflavonas) diariamente durante 14 días. Las muestras de las mamas normales fueron tratadas con [3H]timidina para detectar el número de células en la fase S y fueron inmunológicamente teñidas para detectar el antígeno de proliferación Ki67. Se midieron los fitoestrógenos genisteína, daidzeína, equol, enterolactona, y enterodiol en las muestras de suero obtenidas antes y después de la suplementación. Las concentraciones séricas de las isoflavonas genisteína y daidzeína aumentaron en el grupo de la soja a los 14 días. Los resultados mostraron una fuerte correlación entre el Ki67 y el índice resultante de la timidina ($r = 0.868$, $P < 0 = 0.001$). La tasa de proliferación del epitelio lobular mamario aumentó de manera significativa tras 14 días de suplementación cuando se tuvieron en cuenta el día del ciclo menstrual y la edad del paciente. La expresión de los receptores de la progesterona aumentó de manera significativa en el grupo de la soja. La soja en la dieta a corto plazo estimula la proliferación mamaria; se requieren más investigaciones para determinar si este efecto es debido a la actividad agonista estrogénica y para examinar los efectos a largo plazo



de la suplementación con soja sobre la glándula pituitaria y las mamas.

Am J Clin Nutr 1998 Dec 68:6 Suppl 1431S-1435S

Las mujeres postmenopáusicas que son consumidoras de isoflavonas como una terapia de sustitución hormonal natural podrían estar exponiéndose a un mayor riesgo de sufrir cáncer de mama (<http://www.soyonlineservice.co.nz/Refs/Petrakis.htm>). Lea el siguiente artículo del Dr. Nicholas Petrakis, de la Universidad de California, San Francisco:

La influencia estimulante del aislado de proteína de soja sobre la secreción mamaria en mujeres pre y postmenopáusicas.

PETRAKIS NL, BARNES S, KING EB, LOWENSTEIN J, WIENCKE J, LEE MM, MIKE R, KIRK M, COWARD L

Abstract

Ha habido informes de que la soja tiene efectos protectores contra el cáncer de mama premenopáusicas en las mujeres asiáticas. No se conocen estudios sobre los potenciales efectos fisiológicos del consumo de soja en la dieta sobre la función glandular mamaria. Hemos evaluado la influencia de la ingesta de la proteína de soja aislada durante largos periodos de tiempo sobre la actividad secretora mamaria. Hemos hecho la hipótesis de que las características del fluido de aspiración del pezón (NAF) de las mujeres no asiáticas se alterarían para parecerse a las del observado en las mujeres asiáticas. A intervalos mensuales durante un año, 24 mujeres blancas normales, pre y postmenopáusicas, con edades entre 30 y 58 años, se sometieron a la aspiración del fluido mamario del pezón, y se les tomaron muestras de sangre y orina para efectuar estudios bioquímicos. No se les administró soja durante los meses 1-3 y 10-12. Entre los meses 4-9 las mujeres ingirieron 38 g diarios de proteína de soja aislada, con un contenido de 38 mg de genisteína. Se utilizaron los parámetros siguientes como biomarcadores de los posibles efectos del aislado de proteína de soja sobre las mamas: volumen del NAF, concentración total de la proteína del fluido de la enfermedad cística (GCDFP-15), y la citología del NAF. Además, se midieron las concentraciones en plasma de estradiol, progesterona, globulina de unión de hormonas sexuales, prolactina, colesterol, coleste-

rol de lipoproteína de alta densidad, y triglicéridos. La participación real de los sujetos fue evaluada mediante las mediciones de genisteína y daidzeína y sus metabolitos en muestras de orina de 24 horas. Se obtuvo una excelente participación real con el protocolo del estudio. En comparación con los volúmenes del NAF obtenidos en los meses 1-3, se observó un aumento de un factor 2-6 en el volumen del NAF durante los meses 4-9 en todas las mujeres premenopáusicas. Se observó un aumento mínimo o nulo en las mujeres postmenopáusicas. No se observaron cambios en los niveles en plasma de prolactina, globulina de unión de hormonas sexuales, colesterol, colesterol de lipoproteína de alta densidad, y triglicéridos. En comparación con las concentraciones de los meses 1-3 (sin soja), las concentraciones de estradiol se elevaron erráticamente a través de un ciclo menstrual "compuesto" durante los meses de consumo de soja. No se observaron cambios significativos en las concentraciones de progesterona en plasma. No se observaron cambios significativos en los niveles de estrógenos en plasma en las mujeres premenopáusicas. Si midió una disminución moderada de las concentraciones promedio de la GCDFP-15 en el NAF de las mujeres premenopáusicas durante los meses en los que se consumió la soja. Fue motivo de potencial preocupación la detección citológica de hiperplasias epiteliales en 7 de las 24 mujeres (29.2%) durante los meses que estuvieron consumiendo el aislado de proteína de la soja. Estos resultados no confirmaron nuestra hipótesis de partida. En cambio, este estudio piloto indica que **el consumo prolongado de la proteína de la soja aislada tiene un efecto de estimulación sobre las mamas de las mujeres premenopáusicas, caracterizado por un aumento de la secreción del fluido mamario, la aparición de células hiperplásicas, y niveles elevados de estradiol en plasma. Estos resultados sugieren un estímulo estrogénico de las isoflavonas genisteína y daidzeína que contiene la proteína de la soja aislada.**

Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1996 Oct 5:10 785-94

A favor de un enfoque cauteloso respecto al consumo de la soja en la prevención del cáncer de mama (<http://www.soyonlineservice.co.nz/Refs/Helf.htm>) se encuentra el Dr. Bill Helferich de la Universidad de Illinois. Él ha afirmado recientemente que "existe la posibilidad de que la genisteína de la dieta estimule el crecimiento de los

tumores estrógeno-dependientes en los humanos con niveles bajos de estrógenos endógenos en circulación, tales como los de las mujeres postmenopáusicas”.

Los efectos estrogénicos de la genisteína sobre el crecimiento de las células de cáncer de mama humano positivas en receptores estrogénicos (MCF-7) in vitro e in vivo.

HSIEH CY, SANTELL RC, HASLAM SZ, HELFERICH WG. **Abstract**

La genisteína que se encuentra presente en los productos de soja es un fitoquímico con diversas actividades biológicas. En el presente estudio, nuestras investigaciones se han centrado en la actividad estrogénica y la actividad de inducir la proliferación de la genisteína. Hemos demostrado que la genisteína incrementa la proliferación de las células de cáncer de mama humano estrógeno-dependientes (MCF-7) in vitro a concentraciones tan bajas como 10 nM, obteniendo efectos de proliferación a 100 nM similares a los de 1 nM de estradiol. La expresión del gen pS2 sensible al estrógeno fue también inducida en las células MCF-7 como respuesta al tratamiento con una concentración de genisteína tan baja como 1 microM. A concentraciones superiores (mayores que 20 microM), la genisteína inhibe el crecimiento de las células MCF-7. In vivo, hemos mostrado que el tratamiento con genisteína en la dieta (750 ppm) durante 5 días aumenta el crecimiento de la glándula mamaria en ratones sin timo ovariectomizados de 28 días, indicando que la genisteína actúa como un estrógeno en el tejido mamario normal. Para evaluar si los efectos estrogénicos observados in vitro con células MCF-7 podrían reproducirse in vivo, se implantaron células MCF-7 en ratones ovariectomizados sin timo, y semanalmente se midió el crecimiento de los tumores estrógeno-dependientes. Los animales de control negativo recibieron la dieta 93G del American Institute of Nutrition (AIN), los animales del grupo de control positivo recibieron una píldora de estradiol (2 mg) más la dieta AIN-93G, y el tercer grupo recibió genisteína a 750 ppm en la dieta AIN-93G. Los tumores fueron mayores en el grupo tratado con genisteína (750 ppm) que en el grupo de control negativo, demostrando que la genisteína de la dieta era capaz de estimular el crecimiento de los tumores de las células MCF-7 in vivo. También se observó un aumento del peso del útero en los grupos tratados con genisteína. En resumen, la genisteína puede actuar como un agonista del estrógeno in vivo e in vitro,

provocando la proliferación de las células de cáncer de mama en cultivo (MCF-7) y la inducción de la expresión del gen pS2. Aquí presentamos nueva información que muestra que la genisteína de la dieta estimula el crecimiento de la glándula mamaria y que incrementa el crecimiento de los tumores de células MCF-7 en ratones atímicos ovariectomizados.

Cancer Res 1998 Sep 1 58:17 3833-8

El Dr. Craig Dees del Oak Ridge National Laboratory ha observado asimismo que las isoflavonas de la soja provocan el crecimiento de las células de cáncer de mama. Afirmó que “bajas concentraciones de genisteína pueden estimular el que las células MCF-7 entren en el ciclo celular”. Dees concluyó que “las mujeres no deberían consumir alimentos particulares (como productos derivados de la soja) para prevenir el cáncer de mama” (<http://www.soyonlineservice.co.nz/Refs/Dees.htm>).

Los estrógenos de la dieta estimulan a las células MCF-7 a entrar en el ciclo celular

DEES C, FOSTER JS, AHAMED S, WIMALASENA J.

Abstract

Se ha sugerido que los estrógenos de la dieta neutralizan los efectos de las sustancias químicas sintéticas que imitan los efectos de los estrógenos (es decir, los xenoestrógenos, los estrógenos medioambientales). La genisteína, un fitoestrógeno de la dieta, inhibe el crecimiento de las células de cáncer de mama a altas dosis, pero estudios adicionales han sugerido que a bajas dosis la genisteína estimula la proliferación de las células de cáncer de mama. Por lo tanto, si los estrógenos de la dieta son estrogénicos a bajas dosis, uno predeciría que estimularán el que las células de cáncer de mama positivas a receptores estrogénicos entren en el ciclo celular. Se observó que la genisteína y la toxina fungal zereanolona aumentaban la actividad de la kinasa 2 ciclin-dependiente (Cdk2) y la síntesis de la ciclina D1, y que estimulaban la hiperfosforilación del producto de los genes de susceptibilidad del retinoblastoma pRb105 en las células MCF-7. El antiestrógeno esteroide ICI 162,780 suprimió la activación de la Cdk2 mediada por los estrógenos de la dieta. Los estrógenos de la dieta no



solo fallaron en suprimir la actividad Cdk2 inducida por el DDT, sino que aumentaron ligeramente la actividad enzimática. Se pudo observar que tanto la zealena como la genisteína estimulan la expresión del gen informador luciferasa bajo el control de un elemento sensible al estrógeno en las células MVLN. Nuestros resultados son consistentes con la conclusión de que los estrógenos de la dieta a concentraciones bajas no actúan como antiestrógenos, sino que actúan como el DDT y el estradiol, estimulando el que las células del cáncer de mama entren en el ciclo celular.

Environ Health Perspect 1997 Apr 105 Suppl 3 633-6

Los xenoestrógenos aumentan de manera significativa el riesgo del cáncer de mama durante el crecimiento y la adolescencia.

ARDIES CM AND DEES C.

Abstract

El cáncer de mama es una de las formas de cáncer más común que se ven en las mujeres, y se cree que los estrógenos endógenos juegan un importante papel en su desarrollo. Por ello, cualquier situación o exposición que aumente la sensibilidad a los estrógenos provocaría un exceso de riesgo de cáncer de mama. El papel de los compuestos xenoestrogénicos, tales como el DDT, en la etiología del cáncer de mama, es aún muy controvertido. En el siguiente artículo discutimos las observaciones recientemente publicadas por nosotros mismos y otros colegas que indican que los xenoestrógenos podrían jugar un papel significativo en el desarrollo del cáncer de mama. Específicamente, hemos hecho la hipótesis de que durante las etapas de un gran crecimiento y durante el desarrollo de las mamas, la sensibilidad de las células de las mamas a los compuestos estrogénicos es suficientemente grande como para que los xenoestrógenos aumenten significativamente el riesgo del cáncer de mama.

Med Hypotheses 1998 Jun 50:6 457-64

Dirección del autor

Health Sciences Research Division, Oak Ridge National Laboratory, Tennessee, USA.

Las dudas sobre la seguridad de los fitoestrógenos en los pacientes de cáncer de mama han sido suscitadas por el siguiente

artículo del Journal of Clinical Oncology (<http://www.soyonlineservice.co.nz/abstracts%204.htm#de Lemos 2002>).

Dudas sobre la seguridad de los fitoestrógenos de la soja en los pacientes de cáncer de mama

MÁRIO DE LEMOS

Al Editor:

Los resultados de Van Patten y col. han confirmado resultados anteriores que afirmaban que los fitoestrógenos de la soja tienen una eficacia mínima sobre los síntomas menopáusicos de los pacientes de cáncer de mama. Sin embargo, estoy preocupado porque los pacientes de ninguno de estos estudios fueron aparentemente informados de los efectos potenciales de estimulación de los fitoestrógenos sobre los tumores mamarios. Omisiones similares habrían suscitado un problema ético si estuviéramos hablando de medicamentos farmacéuticos.

A concentraciones inferiores a 10 $\mu\text{mol/L}$, los fitoestrógenos pueden estimular el crecimiento de los tumores mamarios, y antagonizar los efectos antitumorales del tamoxifeno, particularmente en un entorno bajo en estrógenos endógenos. En cambio, los fitoestrógenos inhiben el crecimiento de los tumores de mama y aumentan los efectos antitumorales del tamoxifeno a concentraciones superiores a 10 $\mu\text{mol/L}$. En los seres humanos, las concentraciones de fitoestrógenos en suero que se producen por una ingesta aguda o crónica de fitoestrógenos son mucho menores que 10 $\mu\text{mol/L}$.

Careciendo de datos humanos a largo plazo, la evaluación de los riesgos de cáncer debe hacerse con precaución y asumiendo que las sustancias que estimulan el crecimiento tumoral en estudios preclínicos podrían provocar riesgos similares a nivel clínico. Por lo tanto, para ponderar los riesgos potenciales respecto a los beneficios, antes de utilizar los fitoestrógenos para afecciones no demostradas, los pacientes de cáncer de mama deberían ser informados de que los fitoestrógenos tienen el potencial de estimular el crecimiento tumoral.

J Clin Oncol, Volume 20(13). July 1, 2002. 3040-3041

Dees también ha hallado que los xenoestrógenos como la genisteína aumentan de manera significativa el riesgo de cáncer de mama durante el crecimiento y la adolescencia

(<http://www.soyonlineservice.co.nz/Refs/Dees.htm>). Ahora ya hay una buena razón para que mantengas a tu hija adolescente lejos de la soja.

Los estrógenos de la dieta estimulan el que las células MCF-7 entren en el ciclo celular

DEES C, FOSTER JS, AHAMED S, WIMALASENA J.

Environ Health Perspect 1997 Apr 105 Suppl 3 633-6

Abstract citado anteriormente

Los xenoestrógenos aumentan de manera significativa el riesgo del cáncer de mama durante el crecimiento y la adolescencia.

ARDIES CM AND DEES C.

Med Hypotheses 1998 Jun 50:6 457-64

Abstract citado anteriormente

Dirección del Autor

Health Sciences Research Division, Oak Ridge National Laboratory, Tennessee, USA

Estudios de Manfred Metzler han demostrado que la genisteína es clastogénica.

(<http://www.soyonlineservice.co.nz/Refs/Metzler.htm>). Un clastógeno es cualquier sustancia que provoca roturas cromosómicas..

La genotoxicidad de los estrógenos

METZLER M, KULLING SE, PFEIFFER E AND JACOBS E. **Abstract**

Recientemente han sido demostrados los efectos genotóxicos del estrógeno endógeno de los mamíferos 17-beta-estradiol y el estrógeno sintético diethylstilbestrol, es decir, que provocaron aberraciones cromosómicas numéricas (aneuploidía, una condición en la que uno o más cromosomas enteros de un set normal están ausentes o se encuentran presentes en un

número mayor de lo normal) y la formación de aductos del ácido desoxirribonucleico (ADN). Es probable que la genotoxicidad de los estrógenos actúe conjuntamente con su actividad hormonal para dar lugar a efectos cancerígenos. Muchos de los fitoestrógenos que se encuentran presentes en las plantas y los numerosos estrógenos antropogénicos de nuestro medio ambiente, que son ingeridos mediante los alimentos, no han sido aún examinados para evaluar su potencial genotóxico. Estudios recientes han demostrado que algunos de estos estrógenos exhiben una genotoxicidad. El tipo y potencia de la genotoxicidad depende fuertemente de la estructura química y no están correlacionados con la estrogeneidad. Por ejemplo, el coumestrol y la genisteína son clastogénicos en células de cultivo de mamíferos y provocan mutaciones genéticas, mientras que el biochanin-A y el bisfenol-A tienen el potencial de la aneuploidía. La daidzeína, la enterolactona, el enterodiol y algunos bisfenoles no tienen efectos genotóxicos. La genotoxicidad debería determinarse individualmente para cada estrógeno, y tenerse en cuenta en la evaluación del riesgo de cáncer.

Z Lebensm Unters Forsch A 1998, 206: 367-73.

Producción de micronúcleos, roturas en la hebra del ADN y mutaciones HPRT en células de hamster chino V79 en cultivo debidos al fitoestrógeno coumestrol.

KULLING SE, METZLER M.

Abstract

El coumestrol, la genisteína y la daidzeína son fitoestrógenos importantes presentes en numerosas plantas y que son ingeridos por los humanos y por los animales que se utilizan posteriormente para producir alimentos. Se conoce poco sobre la genotoxicidad de estos compuestos nodulares. Los efectos del coumestrol, la genisteína y la daidzeína fueron estudiados en células de hámster chino V79 en varios aspectos. Ninguna de las sustancias afectó al complejo de microtúbulos citoplásmicos o al huso mitótico. Sin embargo, el coumestrol y la genisteína, pero no la daidzeína, demostraron potentes efectos de rotura de la hebra del ADN y de provocar micronúcleos con fragmentos acéntricos, tal y como se pudo observar con anticuerpos anti-cinetocentro. La clastogenicidad de la genisteína podría ser debida a su efecto inhibitorio no-intercalable sobre la topoisomerasa II, mientras que el coumestrol podría actuar a través de la inhibición de la topoisomerasa II y/o la intercalación ADN. El coumestrol provocó también de manera clara mutaciones hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferasa (HPRT) en las células V79; la genis-



teína fue únicamente marginalmente activa y la daidzeína inactiva a este respecto. Este es el primer informe sobre la clastogenicidad y mutagenicidad del coumestrol en células de mamíferos.

Food Chem Toxicol 1996, 35:605-13.

Los aceites vegetales han sido relacionados una vez más

(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7791233&dopt=Abstract) con una incidencia significativa del cáncer de pulmón en mujeres chinas que cocinan en utensilios abiertos como los woks. Este estudio fortalece los resultados similares de un estudio coreano anterior. No crea a los que promociona la soja cuando le dicen que los "asiáticos" están maravillosamente sanos. Por ejemplo, un artículo del New York Times del 6 de junio de 1996 citó 100 millones de casos de bocio actualmente en China.

J Natl Cancer Inst. 1995 Jun 7;87(11):836-41.
Mutágenos en los aceites para cocinar calentados de China y EEUU

SHIELDS PG, XU GX, BLOT WJ, FRAUMENI JF JR, TRIVERS GE, PELLIZZARI ED, QU YH, GAO YT, HARRIS CC.

Laboratory of Human Carcinogenesis, National Cancer Institute, Bethesda, Md 20892, USA.

ANTECEDENTES: La incidencia del cáncer de pulmón en las mujeres chinas es una de las mayores del mundo, pero el fumar tabaco sólo explica una minoría de estos cánceres. Las investigaciones epidemiológicas de los cánceres de pulmón entre las mujeres chinas han implicado la exposición al aire polucionado debido al cocinado con woks, donde las emisiones volátiles de los aceites de cocinar no refinados son mutagénicos.

PROPÓSITO: Este estudio fue llevado a cabo para poder identificar y cuantificar las sustancias potencialmente mutagénicas emitidas al calentar diversos aceites de cocinar a las temperaturas típicamente utilizadas en el cocinado con woks.

METODOLOGÍA: Varios aceites para cocinar y varios ácidos grasos fueron calentados en un wok hasta la temperatura de evaporación, que varió (para

los aceites de cocinar) entre los 240°C hasta los 280°C (temperaturas típicas de cocinado en Shanghai, China). Los aceites que se analizaron fueron el aceite de colza chino no refinado, el aceite de colza refinado de EEUU (conocido como aceite de canola), el aceite de soja chino, y el aceite de cacahuets chino, además de los ácidos grasos linolénico, linoleico, y erúxico. Se condensaron las emisiones y se recolectaron y analizaron con un test de mutación de salmonela (utilizando las cepas de análisis de Salmonella typhimurium TA98 y TA104) Los productos de la composición volátil también fueron analizados con cromatografía de gases y espectroscopia de masas. Se detectaron los aldehídos utilizando cromatografía líquida de alto rendimiento y espectroscopia UV. **RESULTADOS:** Se detectaron cualitativamente y cuantitativamente los compuestos 1,3-butadieno, benceno, acroleína, formaldehído, y otros compuestos relacionados, con una tendencia de obtener mayores cantidades en el caso del aceite de colza chino no refinado y menores en el aceite de cacahuete. Las emisiones de 1,3-butadieno y benceno fueron aproximadamente un factor 22 y un factor 12 mayores, respectivamente, en el caso del aceite calentado de colza chino no refinado que en el caso del aceite calentado de cacahuete. La disminución de las temperaturas de cocinado o el añadir un antioxidante, como por ejemplo el butylated hydroxyanisole, antes de cocinar, disminuyó la cantidad de estas emisiones volátiles. Entre los ácidos grasos individuales analizados, el ácido linolénico calentado produjo las mayores cantidades de 1,3-butadieno, benceno, y acroleína. Por separado, la mutagenicidad de las emisiones volátiles individuales condensadas estuvo correlacionada con el contenido en ácido linolénico ($r = .83$; $P = .0004$). Los condensados del ácido linolénico calentado, pero no los del ácido linoleico o erúxico, fueron altamente mutagénicos.

CONCLUSIONES: Estos estudios, combinados con resultados experimentales y epidemiológicos, sugieren que el cocinado en woks a altas temperaturas con aceite de colza chino no refinado podría incrementar el riesgo del cáncer de pulmón. Este estudio indica métodos que podrían reducir ese riesgo. **IMPLICACIONES:** El uso común del wok en la cocina de China podría ser un importante pero controlable factor de riesgo en la etiología del cáncer de pulmón. En los Estados Unidos, donde los aceites para cocinar normalmente se refinan para purificarlos, se deberían efectuar más estudios para cuantificar con más detalles los riesgos potenciales de dichos métodos de cocinado.

PMID: 7791233 [PubMed - indexado para MEDLINE]



En realidad no puede haber un enfoque comprensivo de la prevención del cáncer con un agente que reduzca el riesgo de cáncer en una persona y que lo pueda aumentar en otra.

Si usted sigue confuso hay otras cosas que nos gustaría dejar bien claras.

Es completamente irresponsable por parte de la industria de la soja o de los suplementos de isoflavonas el promover (o incluso sugerir) que sus productos previenen el cáncer, sin ninguna referencia a historias de casos individuales, sin ninguna idea de una dosis segura, o sin ninguna mención a que la soja puede aumentar el riesgo de cáncer.

El Soy Online Service concluye que aquellos que viajan en el tren de "la soja previene el cáncer" son las formas de vida más rastreras del planeta.

¿Y los riesgos de leucemia en bebés?

La leucemia infantil y la soja: la alarmante conexión (http://www.soyonlineservice.co.nz/Refs/Abe_T.htm)

Abe T

Leukemia 1999, 13:317-20

Abstract citado anteriormente

Las tasas de cáncer están creciendo (<http://www.chemicalindustryarchives.com/factfiction/facts/4.asp>), particularmente las de los cánceres que afectan a los jóvenes ¿Podría el consumo de soja estar jugando un papel en ello?

Hecho n°4: Las tasas de cáncer están creciendo, particularmente las de los cánceres que afectan a los jóvenes

La incidencia del cáncer aumentó constantemente entre 1973 y 1996, y probablemente durante más tiempo antes de esa fecha, aunque el gobierno no mantuvo registros de las tasas de cáncer antes del 1973. El aumento fue consistente entre muchos tipos de cáncer, desde el cáncer de mama, que aumentó constantemente a un ritmo de 1.5% por año, al cáncer de próstata, que se disparó a un ritmo de 4.4% por año. Globalmente, la tasa de cáncer de EEUU aumento en un 1.1% por año durante ese tiempo, o aproximadamente 11.000 cánceres más por cada millón de personas cada año. Para algunos cánceres el aumento parece haberse detenido, pero para muchos otros las tasas continúan creciendo (NCI 1996, NCI 1997).

¿Esto no es debido a que las personas viven más años?

No. todas las tasas representan el incremento después de haber tenido en cuenta el envejecimiento de la población.



¿Este aumento no es simplemente el resultado de una mejor detección?

Para algún porcentaje de algunos cánceres la mejor detección explica el aumento, pero la mejor detección no explica los dramáticos aumentos globales en la incidencia de cáncer que se han observado en los pasados 30 años (Ekbom 1998, NCI 1996, NCI 1997).

Los cánceres infantiles en aumento

En los últimos 20 años, de 1975 a 1995, las tasas de cáncer infantil aumentaron un 20%, de 128 casos por millón de niños en 1975 a 154 casos por millón en 1995. Entre 1992 y 1996, 20 de cada 100.000 niños en edad preescolar (menores de cuatro años) fueron diagnosticados con cáncer, o 200 veces el nivel de riesgo para toda una vida de 1 entre un millón que intenta establecer el gobierno federal en sus regulaciones para controlar las exposiciones químicas. (NCI 1996)

La leucemia infantil: La leucemia, el cáncer infantil más común, aumentó en un 17% entre 1973 y 1996 (de 23 a 27 casos por millón de niños) (EPA 2000).

Cáncer cerebral infantil: La incidencia de los tumores cerebrales y de otros tumores del sistema nervioso central en niños aumentó en un 26% entre 1973 y 1996 (EPA 2000).

Aumento de los cánceres del aparato reproductor

Desde la revolución industrial química de los años 40 y los años 50 la población ha sido inundada con sustancias químicas que alteran el funcionamiento normal del sistema endocrino (hormonal). Actualmente, una persona normal que nace en los Estados Unidos tiene 50 o más sustancias químicas

industriales en su sangre que se sabe que alteran el funcionamiento normal de las hormonas en estudios animales. Los niveles de algunos de estos compuestos son similares a las cantidades relacionadas con efectos adversos en estudios animales. Muchas de estas sustancias también tienen un demostrado efecto de provocar cáncer en los testículos, las mamas, la próstata, y otros órganos del sistema reproductor en animales de laboratorio (Toppari et al 1996, Moline et al 2000, Schettler et al 2000). Estas sustancias químicas incluyen el DDT, los PCBs, las dioxinas, el bisfenol-A, y los ftalatos, por nombrar sólo unos pocos. Existe una amplia sospecha de que estos compuestos están contribuyendo a los incrementos de los cánceres de los órganos reproductores en la población humana.

Cáncer de mama

Entre las niñas que nacen actualmente, se calcula que 1 de cada 8 desarrollarán un cáncer de mama y que 1 de cada 30 morirá por ello. El cáncer de mama invasivo femenino aumentó en promedio un 1.5% cada año entre 1973 y 1996, con un aumento total del 25.3%. Entre aquellas con 65 años o menos, la incidencia del cáncer de mama aumentó un 1.2% por año, correspondiendo a una duplicación cada dos generaciones (58 años). Si esta tendencia continua, las nietas de las mujeres jóvenes de hoy en día podrían enfrentarse a una probabilidad de 1 sobre 4 de desarrollar cáncer de mama. (NCI 1996, NCI 1997)

Cáncer de testículos

Al ritmo actual, la incidencia del cáncer de testículos se está duplicando cada generación y media (39 años). En EEUU, la incidencia del cáncer testicular aumentó en

un 41.5% entre 1973 y 1996, un promedio de 1.8% por año (NCI 1996, NCI 1997). Mientras que las tasas de cáncer testicular siguen disminuyendo entre los hombres de más edad (de más de 65 años), los hombres jóvenes no tienen tanta suerte. El cáncer de testículos es el cáncer más común entre los hombres jóvenes, afectando de manera desproporcionada a los hombres en la década de los 30, con la tasa de diagnóstico más elevada entre aquellos con edades comprendidas entre los 30 y 34 años.

Cáncer de próstata

Las tasas del cáncer de próstata aumentaron en un 4.4% cada año entre 1973 y 1992, o lo que es lo mismo, el riesgo se duplica en menos de una generación. Desde 1992, la incidencia ha disminuido, pero todavía es un factor 2.5 veces mayor que el que había en 1973. Parte de este incremento puede ser explicado por una mejor detección, pero el aumento de la incidencia también ha sido acompañado por un aumento de la mortalidad -que la mejor detección no puede explicar. El cáncer de próstata es actualmente el cáncer más común entre los hombres de EEUU, y el segundo más letal, estimándose que matará a 31.900 hombres únicamente en el año 2000 (NCI 1996, NCI 1997).

Referencias

- Environmental Protection Agency (EPA). 2000. America's Children and the Environment. A first view of available measures. EPA 240-R-00-006. December 2000.
- Moline JM, Golden A, Bar-Chama N, Smith E, Rauch M, Chapin R, Perreault S, Schrader S, Suk W, Landrigan P. September 2000. Exposure to hazardous substances and male reproductive health: a research framework. *Environmental Health Perspectives*. 108(9).

- National Cancer Institute (NCI). 1996. SEER Cancer Statistics Review. 1973-1996. http://www.seer.ims.nci.nih.gov/Publications/CSR1973_1996/
- National Cancer Institute (NCI). 1996. SEER Cancer Statistics Review. 1973-1996. http://seer.cancer.gov/Publications/CSR1973_1997/
- Schettler T, J Stein, F Reich, M Valenti. 2000. In Harm's Way: Toxic Threats to Child Development. Greater Boston Physicians for Social Responsibility. May 2000.
- Toppari J, Larsen JC, Christiansen P, Giwercman A, Grandjean P, Guillette LJ Jr, Jegou B, Jensen TK, Jouannet P, Keiding N, Leffers H, McLachlan JA, Meyer O, Muller J, Meyts, ER-D, Scheike T, Sharpe R, Sumpter J, Skakkebaek NE. August 1996. Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environmental Health Perspectives*. 104. Supplement 4.

Más información sobre la conexión entre la soja y la leucemia infantil en <http://www.soyonlineservice.co.nz/files/strick.pdf>





Más información sobre el cáncer y la leucemia

Más sobre la Fundación Weston A. Price en

http://westonaprice.org/soy/soy_update2002.html

Los estrógenos relacionados con la resistencia a la insulina

Además de aumentar el riesgo del cáncer de mama, el estudio muestra que los estrógenos aumentaron los niveles de insulina

(<http://www.mercola.com/2001/jul/14/insulin.htm>). Lea más en <http://www.mercola.com/2002/feb/13/estrogen.htm>.

Los estrógenos presentes en la soja estimulan las células de cáncer de mama humano en los ratones

Jim Barlow, Editor de Life Sciences (217) 333-5802; b-james3@uiuc.edu 11/1/2001

William G. Helferich, profesor de la Universidad de Illinois de ciencias de los alimentos y nutrición humana, ha dirigido tres estudios que muestran que los estrógenos presentes en la soja estimulan las células de cáncer de mama humano en los ratones.

CHAMPAIGN, Illinois — Se ha demostrado en una serie de estudios de la Universidad de Illinois que la genisteína, una isoflavona cada vez más consumida - un fitoestrógeno relacionado con los beneficios de la soja para la salud- estimuló el crecimiento de las células de cáncer de mama humano estrógeno-dependientes implantadas en ratones de laboratorio.

Los resultados de los tres estudios, financiados por los Institutos Nacionales de Salud de EEUU, se detallan en las revistas científicas *Journal of Nutrition* (noviembre), *Carcinogenesis* (octubre) y *Cancer Research* (julio).

Los resultados demuestran que la genisteína en varias de sus formas estimula el crecimiento tumoral, y también sugieren que las mujeres con cáncer de mama estrógeno-dependiente, o con una predisposición a sufrirlo, querrían reducir su consumo de productos de soja con un alto contenido en isoflavonas, afirmó William G. Helferich, profesor de la Universidad de Illinois de ciencias de los alimentos y nutrición humana.

Muchos productos que contienen isoflavonas de soja se publicitan para mujeres con más de 50 años para aliviar los síntomas de la menopausia.

"Nuestros datos pre-clínicos en animales de laboratorio sugieren que hay que adoptar una postura de precaución en el tema del uso de los suplementos de soja ricos en isoflavonas para mujeres con cáncer de mama, particularmente si se encuentran en la etapa de la menopausia", dijo Helferich, que fue el investigador principal de los artículos.

Para la mayoría de la gente, la soja es un alimento sano y puede ser utilizado como parte de una dieta saludable, afirmó. Varios estudios de la Universidad de Illinois han demostrado que el aislado de proteína de soja es capaz de disminuir los niveles de colesterol. Otros estudios han mostrado una potencial disminución de los síntomas de la menopausia y una protección contra el cáncer.

En el *Journal of Nutrition*, Helferich y sus colegas muestran que los tumores estró-

geno-dependientes implantados en modelos de ratones experimentales crecen a un ritmo proporcional a los niveles de genisteína consumidos. Los investigadores utilizaron ratones atímicos que carecen de la habilidad de rechazar las células de cáncer humano. Después de insertar las células del cáncer de mama, los investigadores fueron capaces de monitorizar detalladamente los estrógenos de la dieta para estimular el crecimiento tumoral. La genisteína, a niveles de 250 ppm o superiores, una dosis que produce niveles sanguíneos similares a los observados en las mujeres que consumen dietas de soja, fue capaz de estimular el crecimiento tumoral.

En el artículo de Carcinogenesis, los investigadores compararon la isoflavona en sus dos formas, como un glucósido (la genistina, que está presente en las plantas) y como aglucona (la genisteína). Encontraron que ambas formas produjeron ritmos de crecimiento tumorales similares, y que la conversión de la genistina a la genisteína en el organismo comienza con el contacto con la saliva en la boca.

En Cancer Research, Helferich comparó los aislados de proteína de soja que contienen distintos niveles isoflavonas. Los investigadores hallaron que el crecimiento de los tumores estrógeno-dependientes aumentó a medida que lo hacía el contenido de isoflavonas de la dieta con contenido soja.

Los estrógenos presentes en la soja estimulan las células del cáncer de mama humano en los ratones.

En una serie de estudios de la Universidad de Illinois se ha demostrado que la cada vez más consumida isoflavona genisteína (un fitoestrógeno relacionado con los beneficios de la soja para la salud)

estimula el crecimiento de las células de cáncer de mama humano estrógeno-dependientes implantados en ratones de laboratorio. Lea más en

<http://www.news.uiuc.edu/sci-tips/01/11soy.html>.

Actividad de transformación celular y la mutagenicidad de 5 fitoestrógenos en células de mamíferos en cultivo.

TSUTSUI T, TAMURA Y, YAGI E, SOMEYA H, HORI I, METZLER M, BARRETT JC.

Department of Pharmacology, The Nippon Dental University, School of Dentistry at Tokyo, Tokio, Japón.

Para evaluar simultáneamente el poder cancerígeno y mutágeno de los fitoestrógenos, se examinó la capacidad de provocar transformaciones celulares y efectos genéticos de 5 fitoestrógenos, la daidzeína, la genisteína, el biochanin A, la prunetina, y el coumestrol, utilizando un modelo de células embrionales de hamster sirio (SHE). El crecimiento celular fue inhibido por todos los fitoestrógenos de una manera dosis-dependiente. La potencia del efecto de inhibición del crecimiento de los compuestos produjo la siguiente clasificación: genisteína, prunetina > coumestrol > biochanin A > daidzeína, que no corresponde a sus habilidades de provocar la apoptosis. **Todos los fitoestrógenos, excepto la prunetina provocaron transformaciones morfológicas en las células SHE. La potencia de la actividad de transformación produjo la siguiente clasificación: genisteína > coumestrol > daidzeína > biochanin A. Las mutaciones somáticas en las células SHE en las localizaciones Na(+)/K(+) ATPasa y hprt fueron inducidas únicamente por la genisteína, el coumestrol, o la daidzeína. Las aberraciones cromosómicas fueron provocadas por la genisteína o el coumestrol, y la aneuploidia en el rango diploide cercano se produjo únicamente por la genisteína o el biochanin A. La genisteína, el biochanin A o la daidzeína produjeron la formación de aductos de ADN en las células SHE con la siguiente habilidad: genisteína > biochanin A > daidzeína.** La prunetina no produjo ninguno de estos efectos genéticos. **Nuestros resultados proporcionan pruebas de que la genisteína, el coumestrol, la daidzeína y el biochanin A provocan transformaciones celulares en las células SHE y que las actividades de transformación de estos fitoestrógenos**



corresponden al menos a dos de los efectos mutagénicos de cada fitoestrógeno, es decir, mutaciones genéticas, aberraciones cromosómicas, aneuploidía o formación de aductos del ADN, sugiriendo la posible relación de la mutagenicidad en el comienzo de la carcinogénesis provocada por fitoestrógenos.

Int J Cancer 2003 Jun 20;105(3):312-20

Los fitoestrógenos coumestrol y genisteína provocan aberraciones cromosómicas estructurales en linfocitos de sangre periférica humana en cultivo.

KULLING SE, ROSENBERG B, JACOBS E, METZLER M.

Institute of Food Chemistry, Universidad de Karlsruhe, Alemania.

Se ha estudiado el potencial clastogénico de los fitoestrógenos coumestrol, genisteína y daidzeína mediante linfocitos de sangre periférica humana in vitro. Tras la exposición de los linfocitos en cultivo a dosis de 50 a 75 microM de coumestrol o 25 microM de genisteína durante seis horas, se observó una clara producción de aberraciones cromosómicas estructurales mediante un análisis citogenético. La mayoría de las alteraciones fueron roturas de la cromatida, lagunas, e intercambios. En cambio, la daidzeína no produjo aberraciones cromosómicas incluso a dosis de 100 microM. **Estos resultados, junto con informes anteriormente publicados sobre la producción de micronúcleos y roturas de la hebra del ADN en células V79 de hamsters sirios en cultivo por el coumestrol y la genisteína, pero no la daidzeína, sugieren que algunos de los fitoestrógenos (pero no todos) tiene un potencial de toxicidad genética.**

Arch Toxicol. 1999 Feb;73(1):50-4.

Exposición maternal a potenciales inhibidores de la topoisomerasa II del ADN y la leucemia infantil (Estados Unidos): un informe del Grupo de Cáncer Infantil.

ROSS JA, POTTER JD, REAMAN GH, PENDERGRASS TW, ROBISON LL.

Division of Pediatric Epidemiology and Clinical Research, Universidad de Minnesota, Minneapolis, USA.

Cerca del 80% de las leucemias infantiles presentan una anomalía que involucra al gen MLL en 11q23. Por otra parte, las leucemias mieloides agudas secundarias (AML) que ocurren como resultado de los agentes de quimioterapia, que se sabe que inhiben la topoisomerasa II del ADN, manifiestan frecuentemente las mismas anomalías MLL. **Se ha hecho la hipótesis de que las leucemias infantiles de novo pueden ocurrir como resultado de la exposición maternal a agentes de la dieta y medicación que inhiba la topoisomerasa II del ADN.** Tres estudios epidemiológicos sobre la leucemia infantil con similares metodologías fueron llevados a cabo en los Estados Unidos y Canadá durante los últimos 10 años por el Grupo de Cáncer Infantil (Children's Cancer Group, CCG). Del total de las 771 madres de los bebés diagnosticados a la edad de un año o menos (< 12.5 meses) que originalmente fueron entrevistadas (303 casos de bebés y 468 casos emparejados) de los tres estudios, existían datos de los cuestionarios de seguimiento sobre la exposición maternal a potenciales inhibidores de la topoisomerasa II del ADN





durante el embarazo en 84 casos y 97 controles emparejados en EEUU. Para la dieta materna, se creó una variable compuesta que consistió en 10 alimentos que, a priori, se asumió contenían inhibidores de la topoisomerasa II del ADN. No se observaron patrones significativos relacionados con un mayor consumo en el grupo general, o en el grupo de la leucemia linfoblástica aguda (ALL). **Sin embargo, dentro del grupo de la AML, se observó una asociación positiva estadísticamente significativa ($P = 0.04$) con un mayor consumo de los alimentos que contenían inhibidores de la topoisomerasa II del ADN (un factor 9.8, intervalo de confianza del 95% [IC] = 1.1-84.8; un factor 10.2, IC = 1.1-96.4; para consumos medios y altos, respectivamente).** Se exploraron otros posibles inhibidores de la topoisomerasa II; no se encontraron resultados significativos. Los resultados de este estudio preliminar, en combinación con datos moleculares, deberían ser utilizados en investigaciones futuras de la leucemia infantil (particularmente, en los bebés) para justificar la incorporación de una historia detallada en lo que respecta a la dieta.

Cancer Causes Control. 1996 Nov;7(6):581-90.

Venenos para la topoisomerasa II en la dieta: ¿contribución de los productos de soja a la leucemia infantil?

JAN G. HENGSTLER, CAROLIN K. HEIMERDINGER¹, ILKA B. SCHIFFER¹, SUSANNE GEBHARD¹, JENS SAGEMÜLLER¹, BERNO TANNER², HERMANN M. BOLT³, FRANZ OESCHI

Institute of Legal Medicine, Department of Molecular Toxicology, Universidad de Leipzig, Johannisallee 28, 04103 Leipzig, Alemania, Teléfono: 0049 6131 231721, Fax: 0049 6131 230506, ¹Institute of Toxicology and ²Department of Gynecology, Universidad de Mainz, Obere Zahlbacher Str. 67, 55131 Mainz, Alemania, ³Institute of Occupational Physiology de la Universidad de Dortmund; Ardeystraße 67, D- 44139 Dortmund, Alemania.

Las topoisomerasas del ADN son enzimas nucleares que provocan roturas transitorias en el ADN para permitir que las hebras del ADN o las dobles hélices pasen unas a través de otras. El etoposide, un veneno para la topoisomerasa II que se utiliza a nivel clínico, se sabe que provoca roturas dobles en las hebras del ADN que provocan aberraciones cromosómicas y leucemias. **Recientemente, han sido publicados varios estudios alarmantes, sugiriendo que la exposición materna a bajas dosis de venenos para la topoisomerasa II en la dieta, incluyendo los bioflavonoides como la genisteína o la quercetina, podrían contribuir al desarrollo de la leucemia infantil:** aproximadamente del 80% de los bebés con leucemia mielogenosa aguda (AML) y leucemia linfoblástica aguda (ALL) tienen translocaciones cromosómicas que involucran al gen MLL (gen mixto de linaje de la leucemia). Es conocido que la quimioterapia antineoplásica con el etoposide, un veneno para la topoisomerasa II que es leucemogénico, provoca aberraciones cromosómicas idénticas que involucran al gen MLL cuando se compara con los niños con leucemia infantil. Curiosamente, los lugares de asentamiento del MLL provocados por el etoposide son los mismos que los lugares de asentamiento observados en la leucemia infantil. Además, se ha observado un factor de riesgo de casi 10 veces de AML infantil en madres consumidoras de grandes cantidades de alimentos con contenido en venenos para la topoisomerasa II. **Estas observaciones son relevantes, ya que muchos alimentos contienen sustancias que son venenosas para la topoisomerasa II, predominantemente la soja y los productos de soja, pero también el café, el vino, el té, el coco, así como algunas frutas y verduras.** Se requieren urgente-



mente más estudios sobre el papel de los venenos para la topoisomerasa II en la dieta. **Si se confirma la relación causal entre la exposición a venenos de la topoisomerasa II de la dieta y la leucemia infantil, debería tenerse cuidado en reducir la exposición a alimentos críticos durante el embarazo.**

EXCLI Journal 2002;1:8-14

El artículo completo está disponible en <http://www.giftinfo.unimainz.de/EXCLI/volumes/Vol1/2002volume1pp8-14.pdf>

La soja en la dieta y un aumento del riesgo del cáncer de vejiga: el Estudio de Salud de Singapur y China

SUN CL, YUAN JM, ARAKAWA K, LOW SH, LEE HP, YU MC.

USC/Norris Comprehensive Cancer Center, Keck School of Medicine de la Universidad del Sur de California, Los Angeles, California 90089, USA. canlan@hsc.usc.edu

La asociación entre el consumo de alimentos de soja y el ulterior riesgo de cáncer de vejiga fue investigado en un estudio de cohorte pasado en la población, el Estudio de Salud de Singapur y China. A fecha de 31 de diciembre de 2000, se consiguieron 329,848 personas-años de seguimiento. Se identificaron 61 casos de cáncer de vejiga histológicamente confirmados. La información sobre el consumo de alimentos de soja al principio del estudio fue adquirida mediante entrevistas personales utilizando un cuestionario validado sobre la dieta. Se calcularon los riesgos relativos y los intervalos de confianza del 95% utilizando el método Cox de regresión de riesgos proporcionales. **Los niveles elevados de consumo de alimentos de soja estuvieron relacionados de manera estadísticamente significativa con un mayor riesgo de cáncer de vejiga.** Con relación al cuartil inferior de la ingesta total de soja teniendo en cuenta la energía (<36.9 g/1000 Kcal), el cuartil superior de ingesta total de soja (> 92.5 g/1000 Kcal) estuvo asociado con un aumento de un factor 2.3 en el riesgo del cáncer de vejiga (intervalo de confianza del 95% = 1.1-5.1) tras tener en cuenta el consumo de cigarrillos y el nivel de educación. Se obtuvieron resultados similares con la ingesta de proteína de la soja y las isoflavonas de soja. **La conexión entre la soja y el riesgo de cáncer de vejiga no varió significativamente entre los hombres y las mujeres, y no pudo ser explicado por otros factores de la dieta. La relación entre la soja y el cáncer se hizo más poderosa cuando el análisis se restringió a los sujetos con una mayor duración (> 3 años) de seguimiento.** Que nosotros sepamos, este es el pri-

mer informe epidemiológico sobre los efectos de la soja de la dieta en el riesgo del cáncer de vejiga.

Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2002 Dec;11(12):1674-7.

La genisteína de la dieta invalida el efecto inhibitorio del tamoxifeno sobre el crecimiento de las células de cáncer de mama estrógeno-dependientes (MCF-7) implantadas en ratones atímicos.

JU YH, DOERGE DR, ALLRED KF, ALLRED CD, HELFERICH WG.

Department of Food Science and Human Nutrition, University of Illinois at Urbana-Champaign, Urbana, Illinois 61801, USA.

La utilización de suplementos de isoflavonas en la dieta por mujeres postmenopausicas con cáncer de mama está en aumento. Hemos investigado las interacciones entre la isoflavona de la soja genisteína y un antiestrógeno, el tamoxifeno, sobre el crecimiento de las células de cáncer de mama estrógeno-dependientes (MCF-7) implantadas en ratones atímicos ovariectomizados. Hemos hecho la hipótesis de que la débilmente estrogénica genisteína podría anular/superar el efecto inhibitorio del tamoxifeno sobre el crecimiento de los tumores de mama estrógeno-dependientes. Se utilizaron seis grupos de tratamiento: control (C); 0.25 mg implante de estradiol (E2); implante E2 + implante de 2.5 mg de tamoxifeno (2.5 TE); implante E2 + implante 2.5 mg tamoxifeno + 1000 ppm de genisteína (2.5 TEG); implante E2 + implante 5 mg de tamoxifeno (5 TE), y implante E2 + implante 5 mg de tamoxifeno +1000 ppm de genisteína (5 TEG). El tratamiento con tamoxifeno (2.5 TE y 5 TE) suprimió el crecimiento tumoral de las células MCF-7 estimulado por el E2 en los ratones atímicos ovariectomizados. **La genisteína de la dieta anuló/superó el efecto inhibitorio del tamoxifeno sobre el crecimiento de los tumores MCF-7, disminuyó los niveles de E2 en plasma, y aumentó la expresión de los genes sensibles al estrógeno (es decir, pS2, PR y ciclina D1).** Por lo tanto, se aconseja precaución en el caso de las mujeres postmenopáusicas consumidoras de genisteína en la dieta mientras estén sometidas a terapia con tamoxifeno para cánceres de mama sensibles al estrógeno.

Cancer Res 2002 May 1;62(9):2474-7

Las concentraciones fisiológicas de la genisteína de la dieta estimulan de una manera dosis-dependiente el crecimiento de los tumores de células de cáncer de mama humanos estrógeno-dependientes (MCF-7) implantados en ratones desnudos atímicos

JU YH, ALLRED CD, ALLRED KF, KARKO KL, DOERGE DR, HELFERICH WG.

Department of Food Science and Human Nutrition, University of Illinois at Urbana-Champaign, Urbana, IL 61801, USA.

Previamente nuestro laboratorio ha demostrado que la isoflavona de soja genisteína estimula el crecimiento de las células de cáncer de mama humano (MCF-7) in vivo e in vitro. En este estudio, se efectuó un análisis de dosis-respuesta de la genisteína a las concentraciones alcanzables de manera fisiológica, en el rango entre 125 y 1,000 microg/g de la dieta, en ratones desnudos atímicos ovariectomizados implantados con células MCF-7. Efectuamos la hipótesis de que la genisteína en este rango de concentraciones podría estimular de manera dosis-dependiente el crecimiento de los tumores de mama, la proliferación celular y la inducción del gen pS2



sensible al estrógeno. Se monitorizó semanalmente el tamaño de los tumores y el peso corporal. Al final del estudio, analizamos la proliferación celular de los tumores utilizando la incorporación de la expresión BrdU, pS2 de los tumores utilizando un análisis Northern blot, y los niveles de genisteína total en plasma utilizando una espectrometría de masa de dilución de cromatografía de isótopos líquida (LC-

ES/MS). **La genisteína de la dieta (> 0 = 250 microg/g) aumentó el tamaño de los tumores de una manera dosis-dependiente** [8.4 veces el del grupo de control negativo (NC) en el grupo de 250 microg/g, 12.0 veces en el grupo de 500 microg/g, 20.2 veces en el grupo de 1,000 microg/g y 23.2 veces el grupo de control positivo (PC)]. **El porcentaje de las células en proliferación fue significativamente aumentado por la genisteína a niveles de 250 microg/g y superiores** [5.3 veces el del grupo NC en el grupo de 250 microg/g, 5.6 veces en el de 500 microg/g, 5.0 veces en el de 1,000 microg/g y 4.8 veces en el grupo PC]. La expresión del mRNA del pS2 también sufrió un aumento significativo con niveles mayores de genisteína (11.25 veces el valor del grupo NC en el grupo de 500 microg/g y 15.84 veces en el grupo de 1,000 microg/g). Las concentraciones de genisteína total en plasma estuvieron entre 0.39 y 3.36 micromol/L en los ratones alimentados con valores entre 125 y 1,000 microg/g de genisteína. **En conclusión, el tratamiento con genisteína en la dieta a concentraciones fisiológicas produce niveles sanguíneos de genisteína suficientes para estimular los efectos estrogénicos tales como el crecimiento de los tumores de mama, la proliferación celular y la expresión pS2 en ratones atímicos de una manera sensible a la dosis similar a lo observado en los estudios in vitro.**

J Nutr 2001 Nov;131(11):2957-62

La genistina de la dieta estimula el crecimiento de los tumores de cáncer de mama estrógeno-dependientes de manera similar a lo observado con la genisteína.

ALLRED CD, JU YH, ALLRED KF, CHANG J, HELFERICH WG.

Department of Food Science and Human Nutrition and Division of Nutritional Sciences, University of Illinois, at Urbana-Champaign, IL 61801, USA.

La estrogénica isoflavona de la soja genisteína estimula el crecimiento de las células de cáncer de mama humano estrógeno-dependientes (MCF-7) in vivo. La genistina es la fórmula glucosilada de la genisteína y es la forma predominante presente en las plantas. Generalmente se cree que la genistina es metabolizada a la aglicona genisteína en la porción inferior del intestino. Sin embargo, no está claro si el ritmo del metabolismo de la genistina a la genisteína es suficiente como para producir niveles de genisteína capaces de estimular el crecimiento de las células de cáncer de mama estrógeno-dependientes. Nuestra hipótesis fue que la genistina de la dieta podría esti-



mular el crecimiento tumoral de manera similar a lo observado con la genisteína en los ratones atímicos. Para poner a prueba esta hipótesis, se alimentó con genistina o genisteína a ratones atímicos que contenían tumores de mama estrógeno-dependientes (MCF-7) xenotrasplantados. Los ratones fueron alimentados o bien con genisteína a 750 ppm (partes por millón) o bien con genistina a 1200 ppm, lo que proporciona concentraciones molares iguales del equivalente aglicona en ambas dietas. Se midió el tamaño de los tumores semanalmente durante 11 semanas. Al final del estudio, la mitad de los animales de cada grupo de tratamiento fueron sacrificados y se extrajeron los tumores para evaluar la proliferación celular y la expresión del gen pS2 estrógeno-sensible. Se utilizó la incorporación de la bromo-desoxiuridina en el ADN celular como un indicador de la proliferación celular. **La genistina de la dieta provocó un aumento del crecimiento tumoral, de la expresión pS2 y de la proliferación celular similar al observado con la genisteína.** Al resto de los ratones se les cambió a una dieta sin genistina y genisteína. **Cuando se alimentó a los ratones con una dieta libre de isoflavonas, los tumores se redujeron en un periodo de 9 semanas.** A continuación, examinamos cómo de efectivo fue el metabolismo de la genistina a la genisteína y en qué lugar del tracto digestivo se producía. Presentamos pruebas que demuestran que la conversión de la genistina a su forma aglicona genisteína comienza en la boca y después continúa en el intestino delgado. Tanto la saliva humana como el extracto intestinal sin células de los ratones convirtió la genistina a la genisteína. **En resumen, la glucosilada genisteína y la aglicona genistina pueden estimular el crecimiento de las células de cáncer de mama estrógeno-dependientes in vivo. La eliminación de la genistina o la genisteína de la dieta provocó la disminución de los tumores.**

Carcinogenesis 2001 Oct;22(10):1667-73

Las dietas de soja con un contenido variado de genisteína estimulan el crecimiento de los tumores estrógeno-dependientes (MCF-7) de una manera dosis-dependiente.

ALLRED CD, ALLRED KF, JU YH, VIRANT SM, HELFERICH WG.

Department of Food Science and Human Nutrition, University of Illinois, Urbana, Illinois 61801, USA.

Hemos demostrado que la isoflavona genisteína estimula el crecimiento de las células de cáncer de mama humano estrógeno-dependientes (MCF-7) in vivo (C. Y. Hsieh et al., Cancer Res., 58: 3833-3838, 1998). Las isoflavonas son un grupo de fitoestrógenos que están presentes a altas concentraciones

en la soja. El hecho de si el consumo de la genisteína de la proteína de la soja tendrá efectos similares sobre el crecimiento de los tumores estrógeno-dependientes como la genisteína pura no ha sido investigado en el modelo de implante de tumores en el ratón atímico. Dependiendo del procesado, el aislado de proteína de la soja varía ampliamente su concentración de genisteína. Hemos efectuado la hipótesis de que los aislados de soja con diferentes concentraciones de genisteína podrían estimular el crecimiento de las células estrógeno-dependientes in vivo de una manera dosis-dependiente. Para poner a prueba esta hipótesis, hemos efectuado varios experimentos en los que alimentábamos con estos aislados de proteína de soja a ratones atímicos implantados con tumores estrógeno-dependientes. El contenido de genisteína (equivalente aglicona) de las dietas del aislado de soja fue de 15, 150, o 300 ppm. Los grupos de control positivo (con un implante de 17-beta-estradiol) y control negativo (sin 17-beta-estradiol) recibieron dietas basadas en la caseína (sin isoflavonas). Se midió el tamaño de los tumores semanalmente. Al final del estudio los animales fueron sacrificados y los tumores se analizaron para evaluar la proliferación celular y la expresión de genes estrógeno-dependientes. Se utilizó la incorporación de la bromo-desoxiuridina en el ADN celular como un indicador de la proliferación celular, y la mRNA del pS2 como gen sensible al estrógeno. **Las dietas con proteína de soja con un contenido diverso de genisteína aumentaron el crecimiento de los tumores estrógeno-dependientes de una forma dosis-dependiente. La proliferación celular fue mayor en los tumores de los animales a los que se les administró estrógenos o genisteína en la dieta (150 y 300 ppm).** La expresión del pS2 aumentó en los tumores de los animales que consumieron genisteína en la dieta (150 y 300 ppm). **Aquí presentamos nueva información de que los aislados de la proteína de la soja con contenidos en genisteína estimulan el crecimiento de las células de cáncer de mama estrógeno-dependientes in vivo de una forma de dosis-dependiente.**

Cancer Res 2001 Jul 1;61(13):5045-50

Efectos de los fitoestrógenos daidzeína y genisteína de la dieta sobre la incidencia de los carcinomas vulvares en ratones 129/J.

THIGPEN JE, LOCKLEAR J, HASEMAN JK, SAUNDERS H, GRANT MF, FORSYTHE DB.

Comparative Medicine Branch, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, North Carolina 27709, USA.

El objetivo de este estudio fue determinar el efecto de los fitoestrógenos de la dieta sobre la incidencia de los carcinomas vulvares espontáneos en los ratones 129/J utilizando tres dietas con ingredientes naturales y dos dietas unificadas conteniendo niveles pre-determinados de daidzeína y genisteína. 80 ratones hembra destetados sin evidencias clínicas de carcinomas vulvares fueron asignados aleatoriamente en grupos de 16 ratones para cada una de las diferentes dietas. Los ratones fueron examinados clínicamente en busca de masas vulvares cada semana durante tres meses, y después a intervalos de un mes. Se confirmaron los carcinomas vulvares en grupos representativos de ratones utilizando procedimientos histológicos rutinarios. La incidencia de los carcinomas vulvares aumentó espectacularmente en los ratones en las dietas que se estaban analizando, durante los primeros dos meses, con cambios mínimos durante el resto del estudio. **En el periodo de un mes, la incidencia de los carcinomas vulvares aumentó de manera significativa (P<0.05) en los ratones alimentados con una dieta de proteína de la soja modificada AIN-76A respecto a los ratones alimentados con una dieta de caseína modificada AIN-76A, la dieta #5K96, o la #5058. A los tres meses, la incidencia de los carcinomas vulvares en los ratones alimentados con la dieta de proteína de la soja había aumentado de manera significativa (P<0.05) respecto a los ratones alimentados con la dieta NIH-31 o la dieta PMI #5K96.** Hubo una correlación marginalmente significativa (P < 0.1) entre los niveles totales de daidzeína y genisteína en las 5 dietas analizadas y la incidencia de los carcinomas vulvares en los ratones determinada por el examen clínico. **Concluimos que los niveles de daidzeína y genisteína en la dieta estuvieron asociados con un incremento en la incidencia de los carcinomas vulvares en los ratones** y que el ratón 129/J podría proporcionar un modelo animal para el estudio del desarrollo de los carcinomas vulvares.

Cancer Detect Prev 2001;25(6):527-32

Los efectos de los fitoestrógenos de la soja genisteína y daidzeína sobre el crecimiento del cáncer de mama.

LEMOS ML

Provincial Systemic Therapy Program, British Columbia Cancer Agency, Vancouver, Canada

OBJETIVO:

Determinar si la genisteína y la daidzeína, los principales fitoestrógenos de la soja, pueden estimular el crecimiento del cáncer de mama.

FUENTES DE LOS DATOS:

Una búsqueda sistemática a través de la literatura principal en inglés en MEDLINE (1966-Enero 2001), EMBASE (1982-Enero 2001) y Current Contents (1998-Enero 2001).

SÍNTESIS DE LOS DATOS: Se encontró que la genisteína y la daidzeína a bajas concentraciones estimulan el crecimiento de los tumores de mama en los estudios animales in vitro e in vivo, y antagonizan el efecto antitumoral del tamoxifeno in vitro. A altas concentraciones, la genisteína inhibe el crecimiento tumoral y aumenta el efecto del tamoxifeno in vitro.

CONCLUSIONES: La genisteína y la daidzeína podrían estimular el crecimiento de los tumores de mama existentes y antagonizar los efectos del tamoxifeno. Las mujeres con cáncer de mama actual o con un historial de cáncer de mama deberían estar al tanto de los riesgos de un potencial crecimiento tumoral al consumir productos de soja.

Ann Pharmacother 2001

Sep; 35(9):1118-21.

Adenocarcinoma uterino en ratones tratados neonatalmente con genisteína

RETHA R. NEWBOLD¹, ELIZABETH PADILLA BANKS, BILL BULLOCK AND WENDY N. JEFFERSON

Abstract citado anteriormente





Para más comentarios, vaya a la dirección siguiente: <http://www.ourstolenfuture.org/NewScience/phytoestrogens/2001newboldetal.htm>

Newbold y col. informan de que cuando los ratones neonatales son expuestos a la genisteína -un fitoestrógeno presente en la soja - **desarrollan cánceres uterinos del mismo tipo que los provocados por el diethylstilbestrol (DES, véase <http://osp.nci.nih.gov/whealth/DES/chapter1.html>) a una edad posterior.** Los niveles de genisteína utilizados en estos experimentos son comparables a **los existentes en las fórmulas infantiles basadas en la soja.**

Este estudio saca a relucir dos puntos realmente importantes:

Pone objeciones muy serias al hecho de basar las fórmulas infantiles en la soja. **Décadas de investigaciones con el DES mostraron una y otra vez que los efectos que primero se observaron en los experimentos con ratones fueron confirmados posteriormente en estudios con personas.**

Confirma una vez más que los estrógenos en un momento equivocado del proceso de desarrollo pueden tener efectos adversos extremos, sin importar si provienen de fuentes naturales como la soja o de fuentes sintéticas como el DES. **Lo que importa es si penetran los sistemas de defensa química del organismo en desarrollo** en un momento vulnerable del desarrollo, en una etapa en el que el organismo en desarrollo estaría utilizando las señales de los estrógenos naturales para guiar el desarrollo. En estos periodos, los estrógenos inapropiados pueden alterar el desarrollo cambiando de intensidad de las señales estrogénicas.

Una cuestión clave que debería resolverse tan rápidamente como sea posible es si

las diferencias en las formas en las que los humanos difieren, metabolizan y desglosan químicamente la genisteína una vez ingerida, en relación a los ratones, provocan que los bebés humanos sean menos susceptibles a este efecto que los ratones utilizados en estos experimentos. **Hasta que esta cuestión sea resuelta, debería aconsejarse a los padres que minimicen la exposición de sus bebés a las fórmulas de soja.** Es plausible que las diferencias culturales de exposición a la soja hayan provocado diferencias sistemáticas entre los distintos tipos de poblaciones en lo que respecta a su sensibilidad a la genisteína.

¿Qué es lo que hicieron?

Newbold y col. expusieron ratones hembra recién nacidos (de 1-5 días) a la genisteína mediante inyecciones. Otro grupo de hembras recién nacidas fue expuesto al diethylstilbestrol, con un nivel de exposición ajustado en comparación con la genisteína, de tal manera que los ratones del grupo de la genisteína y del DES recibieran exposiciones iguales en términos de potencia estrogénica. El grupo del DES fue utilizado como grupo de control positivo en el experimento. Otro grupo de control fue expuesto únicamente a aceite de maíz. Algunos ratones fueron sacrificados a la edad de cinco días para efectuar mediciones de sus pesos corporales y uterinos. A la edad de 18 meses los ratones expuestos fueron examinados para identificar los casos de adenocarcinoma uterino.

¿Qué descubrieron?

Newbold y col. hallaron lo siguiente:

Primero, los pesos de los úteros de los ratones expuestos a la genisteína aumentaron de manera similar a los del grupo

expuesto al DES (202% y 190%, respectivamente), y ambos grupos difirieron significativamente del grupo de control expuesto al aceite de maíz. Este resultado fue el previsto, ya que la dosis del DES y de la genisteína fueron ajustadas para producir exposiciones de igual potencia.

En segundo lugar, se observaron anomalías no cancerosas del tracto reproductivo tanto en el grupo del DES como en el grupo de la genisteína, con una frecuencia mucho más elevada en comparación con el grupo de control del aceite de maíz. Estas anomalías incluían una variedad de malformaciones y distorsiones halladas típicamente en ratones tras una exposición al DES.

Tercero, **se detectaron adenocarcinomas uterinos en el 35% del grupo expuesto a la genisteína y en el 31% del grupo expuesto al DES.** No se detectó ningún adenocarcinoma uterino en ninguno de los controles expuestos al aceite de maíz. En realidad, los autores del estudio afirman que "jamás han sido observadas lesiones malignas de estas características en los ratones de control de esta raza en nuestro laboratorio".

¿Esto qué significa?

De los propios autores: "Es particularmente significativo en este estudio la incidencia del adenocarcinoma uterino tras la exposición neonatal a la genisteína. Este compuesto lo pueden ingerir muchísimos bebés durante el primer año de vida como un componente de las fórmulas basadas en la soja... La cantidad de genisteína utilizada en nuestro estudio es significativamente mayor que la cantidad consumida por los bebés, pero se encuentra dentro de un orden de magnitud del nivel de la exposición

humana" (aproximadamente 27 mg de genisteína por día para los bebés alimentados con fórmulas respecto a los 50 mg/día del experimento).

Newbold y col. también resumen brevemente en el artículo otro tipo de impactos diversos observados en los ratones expuestos a la genisteína, incluyendo una disminución de la fertilidad en la edad adulta tras la exposición en la edad neonatal.

"Los resultados del estudio actual suscitan una gran preocupación sobre la cantidad de fitoestrógenos de las fórmulas infantiles a base de soja y otros productos a base de soja con los que se alimenta a niños jóvenes. Son necesarios más estudios para determinar los efectos potenciales en los humanos expuestos a altas cantidades de fitoestrógenos durante las etapas críticas del desarrollo neonatal o temprano".

Cancer Research 61, 4325-4328, June 1 2001

La influencia de la exposición perinatal a la genisteína sobre el desarrollo del carcinoma mamario provocado por el MNU en ratas Sprague-Dawley hembra.

YANG J, NAKAGAWA H, TSUTA K, TSUBURARA A.

Department of Pathology II, Kansai Medical University, Moriguchi, Osaka, Japón.

La genisteína, un fitoestrógeno, fue inyectado subcutáneamente a ratas Sprague-Dawley (CD) preñadas en los días de gestación 16-20 a dosis de 25 mg/día (Grupo 1) o 5 mg/día (Grupo 2). Las crías hembra de las madres no expuestas a la genisteína durante el embarazo recibieron 12.5 mg de genisteína subcutánea en los días 15 y 18 después del nacimiento (Grupo 3), o únicamente el vehículo (Grupo 4). A la edad de 35 días, se efectuaron autopsias en 4-9 crías hembra de cada grupo para preservar la influencia de la genisteína, y el resto de las crías hembra recibieron 50 mg/kg de N-metil-N-nitrosourea (MNU) intraperitonealmente y fueron sacrificadas cuando los tumores



mamarios fueron más grandes que 1 cm de tamaño o cuando alcanzaron las 35 semanas de edad. **El tratamiento con genisteína durante el periodo perinatal provocó un menor peso corporal y un menor peso relativo uterino-ovárico a los 35 días, y un ciclo estral prolongado con una larga fase estral de 12-16 semanas.** Sin embargo, a la edad de 35 días (el momento de la administración del MNU), el desarrollo de las glándulas mamarias, el ritmo de proliferación celular (índice PCNA), y el número células positivas en receptores estrogénicos (ER) y en receptores de progesterona eran similares entre las ratas tratadas con genisteína y las no tratadas. 25 o 5 mg de genisteína/día in utero (entre los días 16 y 20 de la gestación) o 12.5 mg de genisteína/día en los días 15 y 18 después del nacimiento no afectó a la incidencia de los tumores mamarios mayores que 1 cm o a la latencia, pero aumentó el número de las lesiones de cáncer de mama cuando se administró el MNU en el momento en el que el crecimiento de la glándula mamaria en las ratas tratadas y las no tratadas con genisteína era similar. **Por lo tanto, la genisteína perinatal es un disruptor endocrino y aumenta la multiplicidad de los carcinomas mamarios provocados por el MNU en la rata.**

Cancer Lett 2000 Feb 28;149(1-2):171-9

La exposición de la madre a la genisteína durante el embarazo aumenta la tumorigénesis de mama provocada por sustancias cancerígenas en crías de ratas.

HILAKIVI-CLARKE L, CHO E, ONOJAFE I, RAYGADA M, CLARKE R.

Un entorno alto en estrógenos "in utero" puede aumentar el riesgo posterior de cáncer de mama. Se determinó si una exposición materna durante el embarazo a los fitoestrógenos genisteína o zearalenona, ambos con actividades estrogénicas in vitro e in vivo, alteraba el riesgo de cáncer de mama entre las crías hembra. Se trataron ratas embarazadas con inyecciones diarias subcutáneas de 20, 100 o 300 microgramos de genisteína, 20 microgramos de zearalenona, o el vehículo durante los días 15 y 20 de gestación. A las crías se les administró 7,12-dimetilbenz(a)antraceno (DMBA) a la edad de dos meses para inducir tumores mamarios. **Los resultados indicaron que la exposición "in utero" a la genisteína - aunque no a la zearalenona- aumentó la incidencia de los tumores de mama provocados por el dimetilbenzo[a]antraceno (DMBA) de una manera dosis-dependiente, al compararse con los controles.** Las características del crecimiento tumoral no fueron alteradas. Antes de la

administración de la sustancia cancerígena, el número de los lugares de enlace de los receptores del estrógeno (ER), determinados utilizando un análisis de enlace "ligand", estaban significativamente elevados en las glándulas mamarias de las crías expuestas a la genisteína. En cambio, la actividad de la proteína kinasa C (PKC) mamaria se encontraba significativamente disminuida en las crías expuestas a la genisteína. **Nuestros resultados sugieren que una exposición de la madre a una administración subcutánea de genisteína puede incrementar la tumorigénesis mamaria en las crías, imitando los efectos de las exposiciones a los estrógenos "in utero". Además, el incremento de los niveles de proteínas estrógeno-receptoras (ER), y la reducción de la actividad de la proteína kinasa C (PKC) en la glándula mamaria, pueden estar implicados en la creciente susceptibilidad a la tumorigénesis mamaria provocada por sustancias cancerígenas en ratas expuestas a la genisteína "in utero".**

Oncol Rep 1999 Sep-Oct; 6 (5): 1089-95

Potenciamiento del cáncer de colon experimental debido a la genisteína

RAO CV, WANG CX, SIMI B, LUBET R, KELLOFF G, STEELE V, REDDY BS. Division of Nutritional Carcinogenesis, American Health Foundation, Valhalla, New York 10595, USA.

Se conoce que diversos fitoquímicos y micronutrientes que están presentes en las frutas y en las verduras ejercen efectos de quimioprotección del cáncer en varios órganos, incluido el colon. Entre ellos, el isoflavonoide de la soja genisteína ha recibido mucha atención debido a sus potenciales efectos anticancerígenos y antiproliferativos, y a su potencial papel en varias vías de transducción de las señales. El estudio actual se diseñó para investigar el efecto de la genisteína sobre la carcinogénesis del colon provocada por el azoximetano (AOM) y para estudiar su papel modulador sobre los niveles de actividad del 8-iso-prostano, la ciclooxigenasa (COX), y la 15-hidroxi-prostaglandina F₂α deshidrogenasa (15-PGDH) en la mucosa del colon y en los tumores de colon de las ratas F344 macho. A las cinco semanas de edad, grupos de ratas F344 macho fueron alimentadas con una dieta de control (AIN-76A) o con una dieta que contenía 250 ppm de genisteína. Comenzando dos semanas más tarde, a todos los animales excepto a los tratados únicamente con el vehículo se les administraron inyecciones subcutáneas de AOM (15 mg/kg de peso corporal) durante dos semanas consecutivas. Todas las ratas continuaron con su régimen respectivo de dieta durante 52 semanas después del tratamiento con AOM, y entonces fueron sacrificadas. Se hizo una

evaluación histopatológica de los tumores de colon. Se analizó la mucosa del colon y los tumores para medir los niveles de COX, 15-PGDH, y 8-isoprostano. **La administración de genisteína aumentó de manera significativa la multiplicidad del adenocarcinoma no invasivo y total ($P < 0.01$) en el colon**, en comparación con la dieta de control, pero no tuvo ningún efecto sobre la incidencia del adenocarcinoma de colon o sobre la multiplicidad del adenocarcinoma invasivo ($P > 0.05$). Asimismo, la genisteína inhibió significativamente la actividad del 15-PGDH (>35%) y los niveles de 8-isoprostano (50%) en la mucosa del colon y en los tumores. Sin embargo, la genisteína no tuvo un efecto significativo sobre la actividad sintética del COX, evaluado por la velocidad de formación de prostaglandinas y tromboxano B2 a partir del ácido [14C]araquidónico. Los resultados de esta investigación enfatizan que los efectos biológicos de la genisteína podrían ser específicos en cada órgano, inhibiendo el desarrollo del cáncer en algunos lugares pero no teniendo ningún efecto o un efecto potenciador de la tumorigénesis en otros lugares, tales como el colon. La inhibición de los niveles de 8-isoprostano por la genisteína indica su posible potencial antioxidante, que es independiente del **potenciamiento de los tumores de colon observados**, aunque este agente podría también poseer varios efectos biológicos que eclipsen su potencial antioxidante. Todavía queda por esclarecer el mecanismo exacto del potenciamiento de los tumores de colon por la genisteína; es probable que sus efectos de potenciar los tumores de colon puedan, al menos en parte, estar relacionados con la inhibición de las actividades enzimáticas del catabolismo de las prostaglandinas.

Cancer Res 1997 Sep 1;57(17):3717-22

Mutaciones, y apoptosis en células humanas linfoblastoides expuestas a la genisteína.

MORRIS SM, CHEN JJ, DOMON OE, MCGARRITY LJ, BISHOP ME, MANJANATHA MG, CASCIANO DA.

Mutat Res 1998 Aug 31;405(1):41-56
Abstract citado anteriormente.

Incidencia de la neoplasia escamosa del cérvix y la vagina en mujeres expuestas prenatalmente al diethylstilbestrol (Estados Unidos).

HATCH EE. HERBST AL. HOOVER RN. NOLLER KL. ADAM E. KAUFMAN RH. PALMER JR. TITUS-ERNSTOFF L. HYER M. HARTGE P. ROBBOY SJ.

Abstract

Objetivos: Las mujeres expuestas prenatalmente al diethylstilbestrol (DES) tienen un exceso de riesgo de sufrir adenocarcinoma de las células claras de la vagina y el cérvix, pero no se conoce el efecto sobre la incidencia de la neoplasia escamosa. El propósito del estudio actual fue el evaluar el riesgo a largo plazo de desarrollar neoplasia escamosa de alto grado del tracto genital entre las mujeres expuestas prenatalmente al DES.

Metodología: Se hizo un seguimiento de una cohorte de 3.899 hijas expuestas al DES y 1.374 hijas no expuestas durante 13 años (1982-1995) de diagnósticos patológicos confirmados de neoplasia intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL) del tracto genital. Se utilizó un análisis de regresión de Poisson para calcular los riesgos relativos (RR) y los intervalos de confianza del 95% (IC del 95%), teniendo en cuenta la edad, año del calendario, y otras variables adicionales.

Resultados: El RR (IC del 95%) de las hijas expuestas al DES respecto a las no expuestas, basado en 111 casos de enfermedad de alto grado, fue 2.1 (1.2-3.8). El tener en cuenta el número de chequeos efectuados (estimado por el número de años desde el último frotis vaginal) no varió prácticamente el efecto. Las estimaciones del riesgo fueron superiores para las exposiciones intrauterinas más tempranas; el RR (IC del 95%) para la exposición dentro de las siete semanas del último período menstrual fue 2.8 (1.4-5.5). Sólo se produjeron dos casos de cáncer cervical escamoso invasivo en total, no permitiendo un análisis por separado.

Conclusiones: Estos resultados apoyan la asociación entre la exposición al DES "in utero" y las neoplasias escamosas de alto grado, aunque el papel del monitorizado más intenso entre las mujeres expuestas al DES en la producción de este exceso no pudo ser completamente descartado.

Cancer Causes & Control. 12(9):837-845, 2001 Nov.

Confie
en su
médico
En los
50 le
recomen-
d
fumar.

