

ONCOLOGIA

AFLATOXINA B1 Y SU RELACIÓN CON EL CÁNCER HEPÁTICO

Carlos A. Zumbado Salazar*

Marlon Ulloa Fallas**

Grettel Rojas Soto***

SUMMARY

Aflatoxin B1 has been classified as a carcinogenic agent to humans by the International Agency for Research on Cancer. The compound is a natural contaminant produced by *Aspergillus flavus* and/or *A.parasiticus* when these fungi grow on different food products. At the molecular level, this review covers the carcinogenic, mutagenic and toxic properties of these mycotoxins and their risk to humans. It also gives insight into the causal relationship between aflatoxins and hepatocellular carcinoma. Action mechanisms, involves its biotransformation by the

hepatic microsomal system P450 to AFB1-8,9-epoxide. This epoxide is very reactive and electrophilic and may react with intracellular proteins, RNA or DNA. When the epoxide reacts with nucleic acids it forms a stable adduct with the N7 of the guanine residues and may induce mutations at codon 249 of the tumor suppressor gene p53.

INTRODUCCIÓN

Las aflatoxinas son el resultado del metabolismo de ciertos

hongos filamentosos que ejercen efectos tóxicos en la salud humana y animal. Son estructuralmente, un grupo diverso de compuestos con bajo peso molecular (generalmente 300 a 400 D) que se producen principalmente por el metabolismo secundario de cepas de hongos del género *Aspergillus*, esencialmente las especies *Aspergillus flavus* y *Aspergillus parasiticus* (1,2,11). Las aflatoxinas son consideradas contaminantes inevitables de alimentos por la Organización para la Agricultura y la Alimentación de las Naciones Unidas (FAO),

*Microbiólogo Químico Clínico- Hospital Dr. Max Terán Valls.

**Microbiólogo Químico Clínico- Área de Salud Hatillo.

***Microbióloga Químico Clínica- Hospital San Francisco de Asís.

por el hecho de encontrarse éstos hongos esparcidos por todo el mundo, diseminándose a través del aire, del suelo y por medio de insectos. Encuentran fácilmente las condiciones ideales para su producción en países tropicales y subtropicales, pudiendo crecer en una gran variedad de condiciones ambientales y sobre una gran cantidad de alimentos, por lo que la gran mayoría de productos pueden ser susceptibles de contaminación (4,7) entre los que se destacan el maní, semilla de algodón, maíz, sorgo, arroz, trigo, cebada, avena, nueces, almendras e higos, entre otros (2,8). La contaminación puede ocurrir cuando los cultivos están en el campo (pre cosecha) o durante la cosecha y el almacenamiento (1,3). La Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC) considera que hay suficiente evidencia para afirmar que se ha establecido una relación causal entre el cáncer y la exposición a las aflatoxinas, especialmente la Aflatoxina B1, quien es considerada como un evidente cancerígeno en humano y en animales de experimentación, que le han permitido su clasificación como un carcinógeno clase 1 (2,12) y como el más potente hepatocarcinógeno teniendo en cuenta las evidencias epidemiológicas y experimentales (3,9). El propósito de este artículo es presentar una revisión de las

principales características de la Aflatoxina B1 y sus mecanismos de toxicidad en la etiología del cáncer hepático.

CARACTERÍSTICAS DE LAS AFLATOXINAS

Las aflatoxinas son metabolitos secundarios los cuales no se requieren para el crecimiento del hongo, sino que son productos finales de las rutas de destoxicificación, factores reguladores del crecimiento, productos de reserva utilizados en varias rutas metabólicas o bien agentes venenosos que protegen al hongo contra la predación y competencias (11). Desde el punto de vista químico, las aflatoxinas son estables en los alimentos y resistentes a la degradación bajo procedimientos de cocción normales, por lo que es difícil eliminarlas una vez que se producen (5). Pertenecen a la familia de las difurano-cumarinas, y se clasifican en dos grandes grupos de acuerdo a su estructura química; la serie 1 difuro-cumaro-ciclo-pentanonas (AFB1, AFB2, AFB2A, AFM1, AFM2, AFM2A y aflatoxicol) y la serie 2 difuro-cumaro-lactonas (AFG1, AFG2, AFG2A, AFGM1, AFGM2, AFGM2A y AFB3) (8). Sin embargo, las más importantes son B1, B2, G1 y G2, distinguidos por su color fluorescente bajo la luz ultravioleta (B: "blue", azul

y G: "green", verde) (10). La Aflatoxina B1 se sintetiza por la ruta metabólica de los policétidos y las reacciones involucradas incluyen condensación, oxidación, reducción, alquilación y halogenación, llevando a la formación de una molécula que consiste en un anillo cumarín unido a una unidad bishidrofurano y a una ciclopantanona (3,9).

TOXICOCINÉTICA

La Aflatoxina B1 es absorbida en el tracto gastrointestinal debido a su alta liposolubilidad (12), es biotransformada en el hígado por enzimas microsómicas de la superfamilia del citocromo P450 entre las que se encuentran CYP1A2, 3A4, 3A5 y 3A7. Las dos enzimas más importantes son representadas por la CYP3A4 que interviene en la formación de la forma exo-epóxido y el metabolito AFQ1. La CYP1A2 forma en su mayoría la forma endo-epóxido y la AFM1 (1, 10, 12). El tiempo de vida media plasmática para la AFB1 es de 36.5 minutos, su volumen de distribución 14 por ciento del peso corporal y el aclaramiento renal 1,25 l/kg/h. Aproximadamente el 80 por ciento de la dosis total de AFB1 se excreta en una semana (10).

EFEKTOS TÓXICOS Y MECANISMOS DE CARCINOGENICIDAD

El rol de la Aflatoxina B1 en el cáncer humano requiere una activación para producir mutaciones, de manera que para que la acción tóxica de la aflatoxina ocurra es necesario que ésta tenga un cambio metabólico, el cual ocurre cuando la AFB1 llega al hígado de los seres que la ingieren. Dicho cambio ocurre en las células hepáticas, en la función microsomal citocromo P-450 y participa el O₂⁻ y las enzimas dependientes del NADPH localizadas en el retículo endoplásmico de las células involucradas en la bioactivación de la aflatoxina B1 (4,5). El fenómeno de mutagenicidad puede explicarse mediante la formación de un compuesto estable, en donde el producto final de la Fase I, el AFB1 exo-8,9-epóxido (5, 11), el cual al ser altamente inestable se une con mucha afinidad a la guanina, mediante la unión covalente con el nitrógeno N-7 con los residuos guanil del ADN (o ARN) para formar aductos que inducen depurinación y escisión de la hebra, siendo así responsables del efecto carcinogénico y mutagénico de las aflatoxinas en las células somáticas (1, 9). Esta formación de ligandos o aductos persistentes se lleva a cabo en

regiones ricas en guanina, y en el proceso de replicación del ADN, el complejo formado se intercala causando mutación, pues la guanina sufre transversión a timina, lo cual ocurre en el codón 249 del gen p53, implicado en el chequeo durante la síntesis y reparación del ADN, provocándose así su inactivación y función controladora del ciclo celular, facilitando de ésta forma la aparición de tumores (6,10). El aducto identificado como el 8,9 dihidro-8-(N7-guanil)-9-hidroxi aflatoxina B1 (AFB1-ADN), es el que más se forma tanto *in vitro* como *in vivo*. Este aducto, AFB1-N7-Guanidina no es removido del ADN, pero su

anillo imidazol se abre y forma una molécula más estable química y biológicamente, la AFB1-formamidopirimidina (AFB1-FAPY), la cual causa errores en las transcripciones subsecuentes del ADN (3,7). Ver Figura 1.

ASOCIACIÓN DE LA INGESTIÓN DE AFLATOXINA B1 CON LA FORMACIÓN DE TUMORES HEPÁTICOS EN HUMANOS

Estudios epidemiológicos conducidos durante los años setenta ilustraron la relación existente entre el consumo de AFB1 y la incidencia de

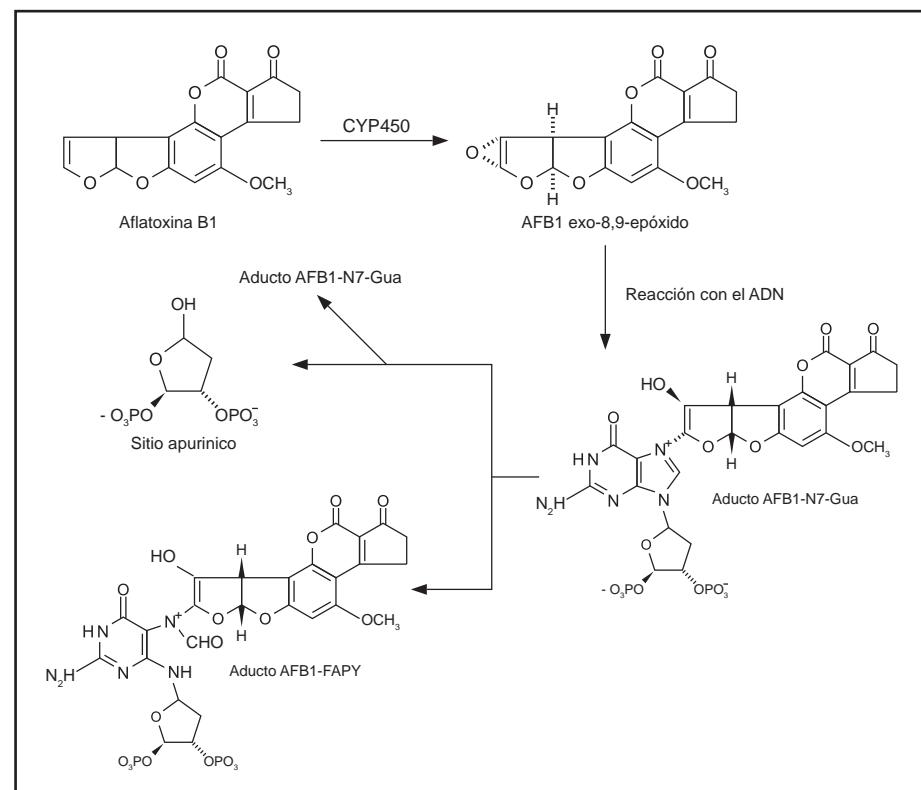


Figura 1.
Activación y Reacción de Aflatoxina B1 con el ADN (Tomado de Ref. 9)

cáncer hepático en humanos en diferentes partes del mundo (8,11). Los rangos de ingestión variaban de 3 - 22 µg AFB1/kg de peso por día y los valores de incidencia de cáncer variaban de 2 a 35 casos por cada 100,000 habitantes por año. Los estudios evidenciaron una asociación positiva entre ingestión de aflatoxina y alta incidencia de cáncer. Esta incidencia en varios de los estudios fue una función lineal del logaritmo del consumo de aflatoxina (3).

CONCLUSIONES

La activación de la aflatoxina B1 por enzimas microsómicas hepáticas y la capacidad de los metabolitos de reaccionar con el ADN representan la principal característica de éste potente hepatocarcinógeno, por lo que debe plantearse la necesidad de monitorear la exposición de la población a AFB1. La evidente relevancia de las aflatoxinas en la salud pública, particularmente debido a su carcinogenicidad demostrada en humanos hace necesario implementar medidas para prevenir el consumo de alimentos contaminados con estas micotoxinas y urge investigar el porcentaje de contaminación así como los factores que contribuyen a la misma. Es necesario realizar vigilancia permanente de los principales cereales que puedan

contaminarse con aflatoxinas, legislar con relación a los niveles máximos permisibles en Costa Rica y establecer mecanismos de control.

RESUMEN

La aflatoxina B1 ha sido clasificada por la Agencia Internacional para Investigación en Cáncer como un agente carcinogénico para humanos. Este compuesto es un contaminante natural encontrado en alimentos y es sintetizado por *Aspergillus flavus* y/o *A. parasiticus* cuando estos hongos crecen en diversos productos alimenticios. Considerando el riesgo que este compuesto representa para los seres humanos, en el presente artículo se revisa y analiza, a nivel molecular, su capacidad carcinogénica, mutagénica y tóxica y se ilustra su relación causal con hepatocarcinomas en humanos. Su acción carcinogénica se basa en la biotransformación por el sistema hepático microsomal P450 a AFB1-8,9-epóxido, un intermediario altamente reactivo capaz de unirse a las proteínas, a los ácidos ribonucleicos y desoxirribonucleicos; formando un compuesto estable con el N7 de los residuos guanil que puede causar mutaciones en el codón 249 del gen p53 supresor de tumores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alvarez Buñuelos, María T; Carvajal Moreno, Magda. Aductos-ADN-Aflatoxina como Biomarcadores de Exposición en grupos de riesgo de Cáncer de Hígado. Revista Cubana de Oncología 2000; 16(1):35-9.
2. Arango Mejía, María Cristina. Micotoxinas y Salud Humana. Biosalud. Revista de Ciencias Básicas 2012. 12 (1): 45-50.
3. Guzmán de Peña, Doralinda. La exposición a la Aflatoxina B1 en animales de Laboratorio y su significado en la Salud Pública. Salud Pública Mex 2007; 49:227-235.
4. Kew, Michael C. Aflatoxins as a cause of Hepatocellular Carcinoma. Gastrointestin Liver Dis, September 2013. Vol 22 No 3:305-310.
5. Kirk, Gregory D.; Turner, Paul C. Hepatocellular Carcinoma and Polymorphisms in Carcinogen-Metabolizing and DNA Repair Enzymes in a Population with Aflatoxin Exposure and Hepatitis B Virus Endemicity. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005; 14(2):373-9.
6. Natasa J, Strelcic; Zvonko M, Magic. Influence of aflatoxin B1 on mRNA levels of acute-phase proteins and oncoproteins in albino rat liver. Arch Oncol 2009; 17(1-2):3-6.
7. Santos Chona, Oscar M. Importancia y Efectos de la Aflatoxina en los Seres Humanos. Microbiología de Alimentos-Universidad Autónoma de Bucaramanga. No 19-55.
8. Sohayla M, Attalla.; Somaia M, El-Azab. Is Aflatoxin B1 a Common Risk Factor for Hepatocellular Carcinoma?. Mansoura J. Forensic Med. Clin. Toxicology. Vol XVII,

- No. 2, July 2009.
9. Uribe Yuanda, Diego F.; Navas, María C. Mecanismos Moleculares Involucrados en la Mutagenicidad inducida por Aflatoxina B1. *Rev Ciencias Salud* 2012; 10 (3): 403-419.
10. Urrego Novoa, José R.; Díaz, Gonzalo J. Aflatoxinas: Mecanismo de Toxicidad en la Etiología de Cáncer Hepático Celular. *Rev Fac Med Univ Nac Colombia* 2006. Vol. 54 No. 2.
11. Valdivia Flores, Arturo G.; Quezda Tristán, Teódolo; Ortíz Martínez, Raúl. Implicaciones de la Contaminación de Alimentos por Aflatoxinas. *Investigación y Ciencia* 2014. Departamento de Clínica Veterinaria, Aguas Calientes 20900.
12. Zamora Barquero, Henry. Aflatoxinas B1 y su asociación con el cáncer de hígado. *Acta Médica Costarricense*, Vol 42. No 4, 2004. P. 173.

MENCIÓN HONORÍFICA

“EL MÉDICO DEL MES”

PROYECTO DEL COLEGIO DE MÉDICOS Y CIRUJANOS

REQUISITOS:

1. Cinco años de haberse inscrito en el Colegio de Médicos y Cirujanos.
2. Haber demostrado cordialidad con su trabajo, con los pacientes, estudiantes y tener buenas relaciones interpersonales.
3. Interés en actualizarse en conocimientos científicos.
4. Ejemplaridad en el Acto Médico.
5. Ser partícipe de actividades académicas, deportivas, culturales o cívicas.
6. Haber demostrado gran puntualidad en todas sus actividades y una presentación acorde con su profesión.
7. Haber realizado el Servicio Social Obligatorio o haber trabajado en áreas rurales, poblados campesinos alejados de la capital.

EL MÉDICO HOMENAJEADO PODRÁ RECIBIR LOS SIGUIENTES PREMIOS:

- Entrega de un certificado.
- Placa de reconocimiento.
- Becas de estudio.
- Compra de equipo médico o material académico.

NOTA: para conocer del reglamento favor de comunicarse con la Dra. Gloria Pacheco Blanco, Segundo Vocal.