



Fitoesteroles como potenciales aliados en combatir el cáncer.

Cotidianamente nuestro organismo genera células cancerosas que, afortunadamente, son rápidamente eliminadas por nuestro sistema inmune de patrullaje (conocida como inmunidad innata). La relación entre un sistema inmune saludable y la aparición de enfermedades enfatizan la necesidad de conocer cómo mantener este equilibrio para prevenir la aparición de enfermedades, pero además una vez presente la enfermedad, cómo enfrentarla de forma eficaz afectando lo menos posible nuestra calidad de vida.

Los fitoesteroles, conocidos compuestos vegetales que nos ayudan a combatir la presencia de colesterol malo en nuestro organismo, nos han sorprendido con otros posibles blancos saludables. Uno es apoyando a fortalecer el sistema inmune, consiguiendo así la acción preventiva anti cáncer y otra es la curativa. En este documento, se resume lo que hasta ahora se ha descrito respecto de la actividad curativa anti cáncer de los fitoesteroles.

Correlaciones Epidemiológicas entre Consumo de Fitoesteroles y Baja Incidencia de Cáncer

Las primeras observaciones que permitieron deducir una probable actividad anti cáncer de los fitoesteroles vienen de correlaciones obtenidas de estudios epidemiológicos, generalmente asociados a un alto consumo de alimentos de origen vegetal y particularmente ricos en fitoesteroles^{1,2}. En primer lugar, las poblaciones con hábitos vegetarianos se caracterizan por tener menores tasas de cáncer que la población general^{3,4,5,6}. Un ejemplo puntual es el menor riesgo de cáncer colorrectal detectado en el estudio "Adventist Health Study-1" asociados a los hábitos alimenticios ovo-lacto-vegetarianos promovidos dentro de esta comunidad en comparación con no-vegetarianos⁷. Adicionalmente, está la observación de que la baja incidencia de cáncer al colon, mama y próstata en países asiáticos se incrementó drásticamente luego de reubicarles y adquirir los hábitos alimenticios de países occidentales caracterizados por un mayor consumo de productos animales. Así ocurrió con la población japonesa inmigrante en Los Ángeles, EEUU⁸. Otra observación es que la población femenina caracterizada por consumir una dieta rica en fitoesteroles, coincide con quienes presentan un menor riesgo de cáncer de mama, tal como también ocurre con la baja incidencia de cáncer de mama en las japonesas que se alimentan con muchos productos en base a soya, ricos en fitoesteroles⁹. Especialmente interesante son los resultados derivados del metanálisis de 11 estudios clínicos observacionales donde se asocia el consumo en la dieta de 500 mg/día de fitoesteroles totales o más específicamente 10 mg/día de campesterol (uno de los principales tipo de fitoesterol, presente en mezclas de fitoesteroles obtenidos de pino o soya) con un 13% menos de riesgo de cáncer y su análisis de dosis respuesta demostró una relación inversa y lineal entre riesgo de cáncer total y la ingesta de hasta 50 mg diarios específicamente de campesterol, pero no de otros fitoesteroles¹⁰.

Uso Terapéutico de Fitoesteroles

En la sección anterior, queda de manifiesto la posible asociación entre el consumo de alimentos ricos en fitoesteroles y un bajo riesgo de cáncer. Pese a lo anterior, las pruebas clínicas para poner a prueba la eficacia de los fitoesteroles solo se han enfocado en la hiperplasia prostática benigna, es decir una proliferación descontrolada del tejido pero no cancerosa.

La evidencia clínica derivada de cuatro estudios clínicos realizados entre 1985 y 1995 con productos en base a β -sitosterol señala que en tratamientos que duraron entre 1 a 6 meses y abarcaron un total de 519 pacientes con hiperplasia benigna sintomática, la administración de β -sitosterol mejoró significativamente los parámetros de flujo urinario y redujo la sintomatología y molestias, pero no el tamaño prostático¹¹. Interesantemente, el efecto benéfico se prolongó por 18 meses post tratamiento, demostrando que su uso sería muy promisorio en este tipo de dolencia que afecta al menos al 50% de la población mayor de 60 años y se incrementa a casi el 90% de la población mayor de 70 años. Llama la atención las bajas dosis empleadas, en un rango entre 60 y 195 mg/día, en comparación con las recomendadas de 2 g diarios para reducir colesterol LDL (colesterol malo).

Qué demuestran los estudios básicos

Los estudios básicos en modelos celulares o en animales permiten profundizar en el por qué se genera la patología y también en el cómo y dónde un compuesto ejerce alguna acción correctiva. El cáncer es una enfermedad con múltiples posibles orígenes y rutas que permiten su supervivencia en el organismo. Por ende, también permite diferentes blancos de ataque. La siguiente sección resume brevemente la posible acción terapéutica de los fitoesteroides en función de la diversidad de tipos de cáncer y sus mecanismos particulares.

El surgimiento y mantención de algunos cánceres de próstata y mama dependen de las hormonas sexuales. Entre las aproximaciones farmacológicas de tratamiento, se encuentra bloquear la síntesis de hormonas para desabastecer a las células tumorales de este estímulo. Específicamente, la conversión de testosterona a otros esteroides está asociada al desarrollo de hiperplasia y cáncer de próstata^{12,13}, lo que ocurre por la acción de enzimas presentes en el hígado (5 α -reductasa) y la próstata (5 α -aromatasa)¹⁴.

Así como en próstata, en la mama también hay tipos de tumores dependientes de la disponibilidad de estrógenos. En este caso la actividad de los fitoesteroides es más confusa y requiere que sus concentraciones en el plasma alcancen valores hasta 10 veces lo encontrado con las dosis de 2 g diarios actualmente autorizadas y recomendadas para aplicaciones hipocolesterolémicas. Por una parte, se ha descrito que puede imitar, aunque débilmente, la acción de los estrógenos sobre su receptor^{13,14}. Un efecto indeseado y que permitiría explicar por qué la administración de fitoesteroides (cuando se administran en muy altas dosis) ejerce efectos estrogénicos en roedores^{15,16}. Por el contrario, también hay evidencias experimentales que demostrarían un papel antiestrogénico de los fitoesteroides, ya que impiden la transformación de colesterol en estrógenos^{17,18}, y además impiden la proliferación de células tumorales de mama al transplantarlas en ratones hembra manipulados para favorecer el crecimiento de tumores¹⁹. Por tanto, la participación de fitoesteroides en procesos pro o anti cancerígenos en mama no se encuentra bien definido y requiere de mayor análisis.

Otra vía de control de avance del cáncer por fitoesteroides es por inhibición de la proliferación tumoral. La suplementación con fitoesteroides ha inhibido significativamente tanto el porcentaje de animales que desarrollan tumores como también la cantidad de tumores por animal en modelos de proliferación celular en el tracto intestinal^{20,21}. Además, los fitoesteroides han regularizado las características normales de ese epitelio^{22,23}.

La metástasis es la capacidad de cierto tipo de células cancerosas para migrar desde un tumor y colonizar y crecer en otro órgano. Ensayos en cultivos celulares que permiten estudiar las distintas etapas de la metástasis por separado, se ha demostrado que imitando la concentración de fitoesteroides alcanzadas por consumo de dos gramos diarios, se inhibe la invasión de células de cáncer de mama, demostrando mecanismos adicionales por los cuales los fitoesteroides contribuyen a la restricción de crecimiento de este tipo de tumores y menor tasa de metástasis²⁴.

Las moléculas involucradas

De la sección anterior ya hemos visto que hay tres posibles mecanismos involucrados, uno es interfiriendo en la señalización de las hormonas sexuales en los tumores cuya sobrevida depende de estas moléculas, el otro es interfiriendo en la invasividad de un tipo tumoral, y por último disminuyendo la multiplicación de las células tumorales². Los fitoesteroles podrían inhibir la multiplicación o proliferación de células tumorales por las siguientes alternativas de manera única o concertada:

- activación del sistema inmune para mejor reconocimiento y eliminación de tumores¹,
- bloqueo de las rutas de activación de la proliferación tumoral²⁵,
- activación de la muerte selectiva de las células tumorales (apoptosis).

La mayor parte de la evidencia proveniente de estudios en cultivos celulares obtenidos de diversos tejidos tumorales tales como mama²⁶, próstata²⁵, colon²⁷, fibrosarcoma²⁸, o de estómago²⁹ ha demostrado que los fitoesteroles estimulan apoptosis.

Recordemos que los fitoesteroles son lípidos, similares químicamente al colesterol. Por ende, muy probablemente se localice en la célula y utilice rutas metabólicas del colesterol y sus derivados. Congruente con ello, se ha encontrado que los fitoesteroles pueden localizarse en las membranas celulares cambiando la funcionalidad completa de la célula. Al insertarse en la membrana en lugar del colesterol modifica por ejemplo la fluidez de la membrana plasmática, la composición de regiones especializadas de ésta y con ello consigue alterar contactos, actividad de enzimas y/o receptores o las señales que desde allí se generan hacia dentro o hacia fuera de las células. De particular interés es el aumento en la generación de ceramidas desde la membrana plasmática, lípido bioactivo promotor de la apoptosis³⁰. Su producción en las células tumorales es estimulada por tratamientos como radio y quimio terapias^{31,32} y también como resultado del cultivo de células tumorales de colon³³, mama³⁴ y próstata³⁵ con fitoesteroles en concentraciones que imitan la alcanzadas en el plasma por el consumo de dos gramos diarios. Esto quiere decir, que los fitoesteroles podrían sumar resultados a los efectos anti neoplásicos de los tratamientos tradicionales disminuyendo sus reconocidos efectos nocivos.

Los fitoesteroles emplean rutas del colesterol y sus derivados endógenos no sólo en la membrana celular sino también en el citoplasma. El colesterol controla su disponibilidad mediante la interacción de sus derivados endógenos (oxi-colesterol) con receptores citosólicos, de nombre LXR, y juntos se trasladan al núcleo para activar la expresión de genes que controlan el metabolismo de colesterol y así mantener un nivel equilibrado (mecanismo de retroalimentación). Pero, además, estos mismos receptores del tipo LXR son empleados por fármacos sintéticos con actividad anti proliferativa en diversos tipos celulares derivados de tumores^{36,37,38}. Estas mismas vías anti proliferativas serían comunes para los fitoesteroles ya que se ha demostrado tienen alta afinidad por los receptores LXR tanto *in vitro* como *in vivo*³⁹, dejando en evidencia su potencial terapéutico anti proliferativo.

Conclusiones

La evidencia acumulada indica que los fitoesteroles pueden jugar un papel importante en la prevención y tratamiento del cáncer a través de la interacción con mecanismos comunes empleados por los ligandos naturales que el organismo tiene para colesterol y sus derivados metabólicos. A diferencia de tratamientos farmacológicos, los fitoesteroles son productos que han demostrado ser inocuos tras su consumo intensivo y podrían considerarse no como una alternativa sino como un aliado de los tratamientos actualmente en uso.

Referencias

1. Shahzad N, Khan W, Shadab MD, Ali A, Saluja SS, Sharma S, Al-Allaf FA, Abduljaleel Z, Ibrahim IAA, Abdel-Wahab AF, Afify MA, Al-Ghamdi SS. (2017). Phytosterols as a natural anticancer agent: Current status and future perspective. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 88: 786–794.
2. Bradford P and Awad AB. (2010). Modulation of signal transduction in cancer cells by phytosterols. *Biofactors* 36: 241-247.
3. American Dietetic Association. (2009). Position of the American Dietetic Association: vegetarian diets. *J. Am. Diet. Assoc.* 109: 1266–1282.
4. Craig WJ (2009). Health effects of vegan diets. *Am. J. Clin. Nutr.* 89: 1627S–1633S.
5. Fraser GE. (2009). Vegetarian diets: what do we know of their effects on common chronic diseases? *Am. J. Clin. Nutr.* 89: 1607S–1612S.
6. Key TJ, Appleby PN, Spencer EA, Travis RC, Roddam, AW, and Allen NE. (2009) Mortality in British vegetarians: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPICOxford), *Am. J. Clin. Nutr.* 89: 1620S–1626S.
7. Fraser GE. (1999). Associations between diet and cancer, ischemic heart disease, and all-cause mortality in non-Hispanic white California Seventh-day Adventists, *Am. J. Clin. Nutr.* 70: 532S–538S.
8. Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, Yatani R, Henderson BE, Mack TM. (1991). Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles county, *Br. J. Cancer* 63(6): 963–966.
9. Messina M, Barnes S. (1991). The role of soy products in reducing risk of cancer, *J. Natl. Cancer Inst.* 83(8): 541–546.
10. Jiang L, Zhao X, Xu J, Li C, Yu Y, Wang W, Zhu L. (2019). The Protective Effect of Dietary Phytosterols on Cancer Risk: A Systematic Meta-Analysis. *J. Oncol.* doi.org/10.1155/2019/7479518
11. Wilt TJ, Ishani A, MacDonald R, Stark G, Mulrow CD, Lau J. Beta-sitosterols for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 3. Art. No.: CD001043. DOI: 10.1002/14651858.CD001043.
12. Awad AB, Hartati MS, Fink CS. (1998). Phytosterol feeding induces alteration in testosterone metabolism in rat tissues, *J. Nutr. Biochem.* 9(12): 712-717.
13. Gutendorf B, Westendorf J. (2001). Comparison of an array of in vitro assays for the assessment of the estrogenic potential of natural and synthetic estrogens, phytoestrogens and xenoestrogens, *Toxicology* 166: 79–89.
14. Sakamoto, T, Horiguchi H, Oguma E, Kayama, F. (2009) Effects of diverse dietary phytoestrogens on cell growth, cell cycle and apoptosis in estrogen-receptor-positive breast cancer cells, *J. Nutr. Biochem.* 21: 856–864.
15. Baker VA, Hepburn, PA, Kennedy, SJ, Jones, PA, Lea, LJ, Sumpter, JP, Ashby, J. (1999). Safety evaluation of phytosterol esters. Part 1. Assessment of oestrogenicity using a combination of in vivo and in vitro assays, *Food Chem. Toxicol* 37: 13–22.
16. Malini, T, Vanithakumari, G. (1993). Effect of beta-sitosterol on uterine biochemistry: A comparative study with estradiol and progesterone, *Biochem. Mol. Biol. Int.* 31: 659–668.
17. Umetani, M, Shaul, PW. (2011). 27-Hydroxycholesterol: the first identified endogenous SERM, *Trends Endocrinol. Metab* 22: 130–135.
18. Nguyen, LB, Shefer, S, Salen, G, Tint, SG, Batta, AK. (1998). Competitive inhibition of hepatic sterol 27-hydroxylase by sitosterol: Decreased activity in sitosterolemia, *Proc. Assoc. Am. Physicians* 110: 32–39.
19. Ju YH, Clausen LM, Allred KF, Almada AL, Helferich WG. (2004). Beta-sitosterol, beta-sitosterol glucoside, and a mixture of beta-sitosterol and beta-sitosterol glucoside modulate the growth of estrogen-responsive breast cancer cells In vitro and in ovariectomized athymic mice, *J. Nutr.* 134(5): 1145–1151.
20. Raicht RF, Cohen BI, Fazzini EP, Sarwal AN, Takahashi M. (1980). Protective effect of plant sterols against chemically induced colon tumors in rats, *Cancer Res.* 40(2): 403–405.

21. Deschner EE, Cohen BI, Raicht RF. (1982). The kinetics of the protective effect of beta-sitosterol against MNU-induced colonic neoplasia, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 103(1): 49–54.
22. Janezic SA, Rao AV. (1992). Dose-dependent effects of dietary phytosterol on epithelial cell proliferation of the murine colon, *Food Chem. Toxicol.* 30(7): 611–616.
23. Awad AB, Hernández AY, Fink CS, Mendel SL. (1997). Effect of dietary phytosterols on cell proliferation and protein kinase C activity in rat colonic mucosa, *Nutr. Cancer* 27(2): 210–215.
24. Awad AB, Williams H, Fink, CS. (2001). Phytosterols reduce in vitro metastatic ability of MDA-MB-231 human breast cancer cells, *Nutr. Cancer* 40: 157–164.
25. Ifere GO, Barr E, Equan A, Gordon K, Singh UP, Chaudhary J, Igietseme JU, and Ananaba, GA. (2009). Differential effects of cholesterol and phytosterols on proliferation and apoptosis in prostate cancer cell lines, *Cancer Detect. Prev.* 32: 319–328.
26. Awad AB, Chinnam M, Fink CS, and Bradford, PG. (2007). Betasitosterol activates Fas-mediated apoptosis in breast cancer cells, *Phytomedicine* 14: 747–754.
27. Choi YH, Kong KR, Kim YA, Jung K-O, Kil JH, Rhee SH, and Park KY. (2003). Induction of Bax and activation of caspases during b-sitosterol-mediated apoptosis in human colon cancer cells, *Int. J. Oncol.* 23: 1657–1662.
28. Moon D-O, Lee K-J, Choi YH, and Kim G-Y. (2007). b-Sitosterol-induced apoptosis is mediated by the activation of ERK and the downregulation of Akt in MCA-102 murine fibrosarcoma cells, *Int. Immunopharmacol.* 7: 1044–1053.
29. Zhao T, Chang SKC, Qu G, Li T, and Cui H. (2009). b-Sitosterol inhibits cell growth and induces apoptosis in SGC-7901 human stomach cancer cells, *J. Agric. Food Chem.* 57: 5211–5218.
30. Hannun YA and Obeid LM. (2008). Principles of bioactive lipid signalling: lessons from sphingolipids, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 9: 139–150.
31. Kolesnick R. (2002). The therapeutic potential of modulating the ceramide/sphingomyelin pathway, *J. Clin. Invest.* 110: 3–8.
32. Modrak DE, Gold DV, and Goldenberg DM. (2006). Sphingolipid targets in cancer therapy, *Mol. Cancer Ther.* 5: 200–208.
33. Awad AB, Chen YC, Fink CS, and Hennessey T. (1996). Beta-sitosterol inhibits HT-29 human colon cancer cell growth and alters membrane lipids, *Anticancer Res.* 16: 2797–2804.
34. Awad AB, Barta SL, Fink CS, and Bradford PG. (2008). Beta-sitosterol enhances tamoxifen effectiveness on breast cancer cells by affecting ceramide metabolism, *Mol. Nutr. Food Res.* 51: 171–177.
35. von Holtz RL, Fink CS, and Awad AB. (1998). Beta-sitosterol activates the sphingomyelin cycle and induces apoptosis in LNCaP human prostate cancer cells, *Nutr. Cancer* 32: 8–12.
36. Lee JH, Gong H, Khadem S, Lu Y, Gao X, Li S, Zhang J, and Xie W. (2008). Androgen deprivation by activating the liver X receptor, *Endocrinology* 149: 3778–3788.
37. Chuu C-P, Kokontis JM, Hiipakka RA, and Liao S. (2007). Modulation of the liver X receptor signaling as novel therapy for prostate cancer, *J. Biomed. Sci.* 14: 543–553.
38. Vedin L-L, Lewandowski SA, Parini P, Gustafsson J-A, and Steffensen KR. (2009). The oxysterol receptor LXR inhibits proliferation of human breast cancer cells, *Carcinogenesis* 30: 575–579.
39. Kaneko E, Matsuda M, Yamada Y, Tachibana Y, Shimomura I, and Makishima M. (2003). Induction of intestinal ATP-binding cassette transporters by a phytosterol-derived liver X receptor agonists, *J. Biol. Chem.* 278: 36091–36098.