



# ARTÍCULOS DE REVISIÓN

## ► Fernando Cabieses y la quimioprevención

JOSÉ AMIEL PÉREZ<sup>1</sup>

### RESUMEN

Se hace una revisión de los avances habidos hasta la fecha en la quimioprevención de los diversos tipos de cáncer, particularmente el de mama, sin duda uno de los que ha recibido más atención al respecto. Asimismo, se comenta la participación del Dr. Fernando Cabieses en la tarea no solo de promocionar la quimioprevención sino y especialmente de integrarse a un equipo de investigación de la Universidad de Illinois (EE.UU.) que está desarrollando una importante labor en el tema mencionado. Se ha convertido así el Dr. Cabieses en uno de los pioneros, tal vez el primero, en abordar seriamente la quimioprevención en el Perú.

Se comenta el trabajo de búsqueda de principios activos en la planta peruana *Tephrosia toxicaria*, colectada en el Purús, denominado "Potential Cancer Chemopreventive Flavonoids from the Stems of *Tephrosia toxicaria*".

Dicho trabajo fue realizado por el grupo de investigación mencionado, con el que se asoció el Dr. Cabieses, fue publicado en la revista *J. Nat. Prod.* 2003, 66, 1166-1170 y, al igual que los otros 15 trabajos publicados por ellos, constituyó un aporte significativo que ha contribuido notablemente en ampliar los horizontes de la quimioprevención.

**Palabras clave:** quimioprevención, flavonoides, *Tephrosia toxicaria*

### ABSTRACT

An overview is made of the progress achieved to the date in the Chemoprevention of several types of cancer, particularly breast cancer, which undoubtedly has received the most attention in this field. The participation of Dr. Fernando Cabieses in the task of promoting Chemoprevention is discussed as well, but most importantly his incorporation to the research team of University of Illinois, USA, which is developing an important role in the mentioned area. It is hence that Dr.

<sup>1</sup> INSTITUTO DE INVESTIGACIONES, UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR



Cabieses has become one of the pioneers, perhaps the first, to seriously address Chemoprevention in Peru.

The ground search for the active principles in the Peruvian plant collected in the Purus Province is discussed, being titled "Potential Cancer Chemopreventive Flavonoids from the Stems of the *Tephrosia toxicaria*".

It is this piece which was carried out by the research group previously mentioned in association with Dr. Cabieses that was published in the *Journal of Natural Products* in 2003. Along with fifteen other publications, it represents an important imparting of knowledge which has significantly contributed to expanding the horizons of Chemoprevention.

**Key words:** Chemo prophylaxis, *Tephrosia Toxicary*

## INTRODUCCIÓN

Entre las muchas actividades realizadas por el Dr. Fernando Cabieses destacan aquellas que se refieren a la prevención de las enfermedades. Investigador infatigable, vislumbró muchas posibilidades en una tarea que a la fecha no ha concluido; aún hay mucho por definir acerca de ella y a la fecha solo es posible una aplicación restringida en el tema de la quimioprevención del cáncer.

Una cualidad excepcional de Cabieses fue su agudeza de observación, observación inédita, insondable, sorprendente y tremendamente real, una mirada desde un ángulo único que reconocemos solo cuando él nos la presenta como tal y después de habernos sobrecogido con su exposición que aceptamos como una verdad que antes no tuvimos en cuenta. Observación de la naturaleza, observación de los hechos derivados de las actividades del hombre, efectos de su raciocinio, sus conclusiones, de sus enunciados científicos, sus leyes, sus métodos.

Cabieses observó que en diversas regiones del Perú existen numerosas plantas con principios activos y muchos efectos favorables para la salud y nutrición. Uno de ellos, la quimioprevención, que es el tema

que vamos a desarrollar. Antes y aplicando esa observación nueva e inesperada, nos dice que el primer medicamento con verdadera acción terapéutica y no solo sintomática, se utilizó por primera vez aquí en el Perú: la quinina presente en el extracto de la corteza de la quina administrado probablemente a la Condesa de Chinchón, Virreina del Perú (1,2).

La quimioprevención es un capítulo de la medicina que reúne un conjunto de conocimientos en salud que a la fecha cuenta con pocos estudios clínicos científicos demostrados con rigor, verdaderamente útiles y que pudieran constituirse en un aporte significativo para el mantenimiento y promoción de la salud; sin embargo, son de vital importancia porque nos señalan un camino que en el futuro podría ser la solución de muchos problemas que hoy impiden la prolongación de la vida del hombre. Pero se ha hallado una punta de la confusa madeja que es la profilaxis química de la enfermedad. Existen otros agentes importantes que afectan la supervivencia del hombre y no los vamos a tratar en este artículo: la radiación, la temperatura agresiva (frío o calor exagerados) y otros fenómenos físicos que alteran el equilibrio somático.

El Dr. Fernando Cabieses, para abordar la solución mencionada, la quimioprevención, se incorporó a un equipo de investigadores de la Universidad de Illinois, Chicago (EE. UU.), con los que, según nos informa el Dr. Farnsworth, realizó 15 trabajos de investigación, de ellos 5 dedicados a la prevención del cáncer.

### *Concepto de quimioprevención*

Se conoce como quimioprevención a la utilización de sustancias o moléculas químicas para prevenir la aparición de una enfermedad. A las personas que consumían isoniacida se las asociaba con la infección que conocemos como tuberculosis. Para intentar evitarla se ensayaban procedimientos que hoy definimos como quimioprevención, que en el caso del cáncer nos conduce a la utilización de sustancias o moléculas químicas para impedir la carcinogénesis.



Entre estas sustancias mencionaremos medicamentos, vitaminas u otros fármacos capaces de disminuir los riesgos de cáncer, retardarlo o impedir que retorne (3) interfiriendo con factores que participan en su inicio, promoción o progresión.

Las características básicas que proporcionan fundamento teórico para la elección de sustancias químicas para su estudio, previo al cribado, son sus actividades antioxidantes, antimutagénica y antiproliferativa.

#### *Sustancias estudiadas como quimiopreventivas*

Estas son:

- Alfa tocoferol
- Antiinflamatorios no esteroideos. Inhibidores de la enzima COX - 2 ( $\alpha$  lecoxib - cáncer colorrectal)
- Betacaroteno
- Calcio
- Retinoides
- Selenio
- Vitamina E

#### *La quimiopreención en cáncer de mama*

Se afirma que este tipo de cáncer es el más frecuente en la población femenina mundial y está íntimamente relacionado con la exposición a estrógenos del tejido glandular mamario. En consecuencia, para prevenir el cáncer de mama es fundamental el bloqueo estrogénico (4).

Para intentarlo se han ensayado los Moduladores Selectivos de Receptores Estrogénicos (SERMs), entre los que destacan el tamoxifeno. Este se ha convertido en la primera droga aprobada con indicación en prevención del cáncer por la Food and Drug Administration FDA en octubre de 1998, a ser aplicada para la quimiopreención del cáncer de mama en mujeres previamente sanas pero con alto riesgo de desarrollar la enfermedad (5).

Se define la quimiopreención del cáncer de mama como el uso de medicamentos

en personas sanas con el fin de disminuir la incidencia y mortalidad de este tipo de cáncer. Estos medicamentos deben ser drogas cuyos mecanismos de acción farmacocinética y su metabolismo sean conocidos y relacionados con los mecanismos carcinogénicos que se tratan de inhibir. Deben mostrar evidencias de interferencia en la iniciación y promoción de células malignas y, de modo muy importante, presentar pocos efectos adversos.

#### Tamoxifeno

El Tamoxifeno es un antagonista a nivel mamario pero un agonista en el hueso conservando la densidad ósea -efectos favorables-; sin embargo, estimula el crecimiento del endometrio, con un aumento de la incidencia de cáncer de endometrio. También perjudiciales fueron los resultados referidos a eventos tromboembólicos. Es pues importante, para decidir su aplicación, considerar estos efectos adversos.

Existen dos tipos de quimiopreención:

1. Prevención primaria, es decir uso del tamoxifeno en mujeres sanas; y
2. Prevención secundaria, para aquellos casos de mujeres ya diagnosticadas con cáncer de mama contralateral y recomendada con el fin de evitar su retorno.

#### Raloxifeno

Para superar los efectos secundarios y adversos del tamoxifeno se han realizado investigaciones clínicas, en las que participaron 19.000 mujeres durante más de 9 años, diseñadas para compararlo con el raloxifeno. Los resultados para este son prometedores ya que muestran una menor incidencia de nuevos casos de cáncer de endometrio y como antagonistas muestran la misma o mayor eficacia que tamoxifeno; pero subsisten los problemas de tipo tromboembólico que, se ha sugerido, tal vez en mujeres con riesgo cardiovascular elevado pudieran solucionarse con la administración de bajas dosis de aspirina. El raloxifeno ya ha sido aprobado para la prevención de osteoporosis.



### Anastrozol y exemestano

El primero es un inhibidor de la enzima aromatasas de estructura no esteroidea y el exemestano un inhibidor esteroideo. Ambos son, al parecer, superiores al tamoxifeno por menor incidencia tanto de eventos mamarios como de episodios vasculares, lo que les otorgaría mayor eficacia y seguridad. Sin embargo, siempre es necesario hacer un balance riesgo-beneficio, incluyendo el posible aumento de casos de osteoporosis.

### Vitaminas A, C y E

Se evaluaron 89.494 enfermeras, a un grupo de ellas se les administró durante 8 años dietas normales y dietas con suplementos de las vitaminas A, C y E a otros. No se observó modificaciones en los índices de riesgo con las vitaminas C y E. Con la vitamina A se apreció una pequeña disminución del riesgo de cáncer mamario (6).

### *Quimioprevención en otros tipos de cáncer*

Se han realizado estudios para los que se han diseñado estrategias de quimioprevención en:

- Cáncer de próstata (inhibidor de 5 -  $\alpha$  - reductasa).
- Pulmón y tracto aerodigestivo superior (retinoides: ácido 13-cis-retinoico o isotretinoína).
- Cáncer de colon (calcio, lácteos y probióticos).

### *Flavonoides quimiopreventivos*

Fernando Cabieses, poseedor de esa cualidad excepcional de observación de los hechos, llegó a la conclusión de que los seres humanos, para lograr el equilibrio en salud que los tejidos y órganos requieren y permitir así su óptimo funcionamiento, eliminando agresiones y fortaleciéndolos constantemente, deben nutrirse con alimentos que estimulen sus sistemas de defensa y que no contengan sustancias que activen los procesos perjudiciales a su buen desarrollo; por tanto, eliminar las moléculas carcinogénicas y más bien incluir aquellas que protejan al organismo generando

opciones favorables para su salud, son medidas que se deben adoptar. De allí la importancia de estimular investigaciones en la quimioprevención.

Con este objetivo, Fernando Cabieses se integró al grupo de la Universidad de Illinois, con el que efectuó diversos trabajos científicos, entre ellos:

"Potential Cancer Chemopreventive Flavonoids from the Stems of *Tephrosia Toxicaria*". Publicado en el *J. Nat. Prod.* el año 2003 (9).

(Potencial quimiopreventivo de cáncer de flavonoides obtenidos de tallos de *Tephrosia Toxicaria*).

*Tephrosia toxicaria* (Sw) Pers., una planta tropical que crece en regiones cálidas, la selva peruana entre ellas, es una leguminosa venenosa de peces, con contenido de rotenoides diversos. A partir de los tallos de una muestra obtenida en el Purús (Perú) se obtuvo un extracto metabólico, residuo que fue solubilizado con acetato de etilo y del que se aislaron cromatográficamente diversos compuestos, luego sometidos a un bioensayo para determinar la inducción de quinona reductasa (QR) en cultivos de células de hepatoma de ratón Hepa 1c1c7. Esta inducción se considera un mecanismo muy importante de protección contra la iniciación de tumores. El resultado positivo obtenido de los extractos de los tallos de *T. toxicaria* en el bioensayo guiado condujo a la caracterización de una nueva butenilflavonona y un nuevo rotenoide.

La estructura química de estos compuestos se obtuvo por interpretación de los resultados suministrados por los métodos espectroscópicos utilizados. Además se aislaron y caracterizaron 12 compuestos, incluyendo tres flavonoides activos de estructura previamente conocida.

Los métodos espectroscópicos utilizados fueron: Resonancia Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$ , Resonancia Magnética Nuclear  $^{13}\text{C}$ , Resonancia Magnética Nuclear 2D, y Espectroscopía de Masas.

Posteriormente a este estudio químico de caracterización y análisis descrito en la etapa



*in vitro*, se efectuó un ensayo experimental adicional para el que se realizó un cultivo de órganos mamarios de ratón.

De los 12 compuestos mencionados, solo han sido aislados previamente de esta planta: sumatrol y  $\alpha$  - toxicarol. Las demás son moléculas recién reconocidas en este trabajo.

La actividad QR más potente corresponde a la chalcona isoliquiritigenina con un valor de CR 3.9  $\mu$ M.

Este es un significativo aporte que contribuirá al desarrollo de la ciencia:

- Dando contenido científico al uso tradicional de plantas medicinales; y
- Orientando y estimulando los estudios que nos permitirán incrementar conocimientos científicamente demostrados acerca de la quimioprevención.

Fernando Cabieses, con este y muchos más estudios, se ubica como uno de los impulsores más destacados en temas científicos de áreas desconocidas y a veces olvidadas. Su pensamiento y acción son relevantes y siempre positivos.

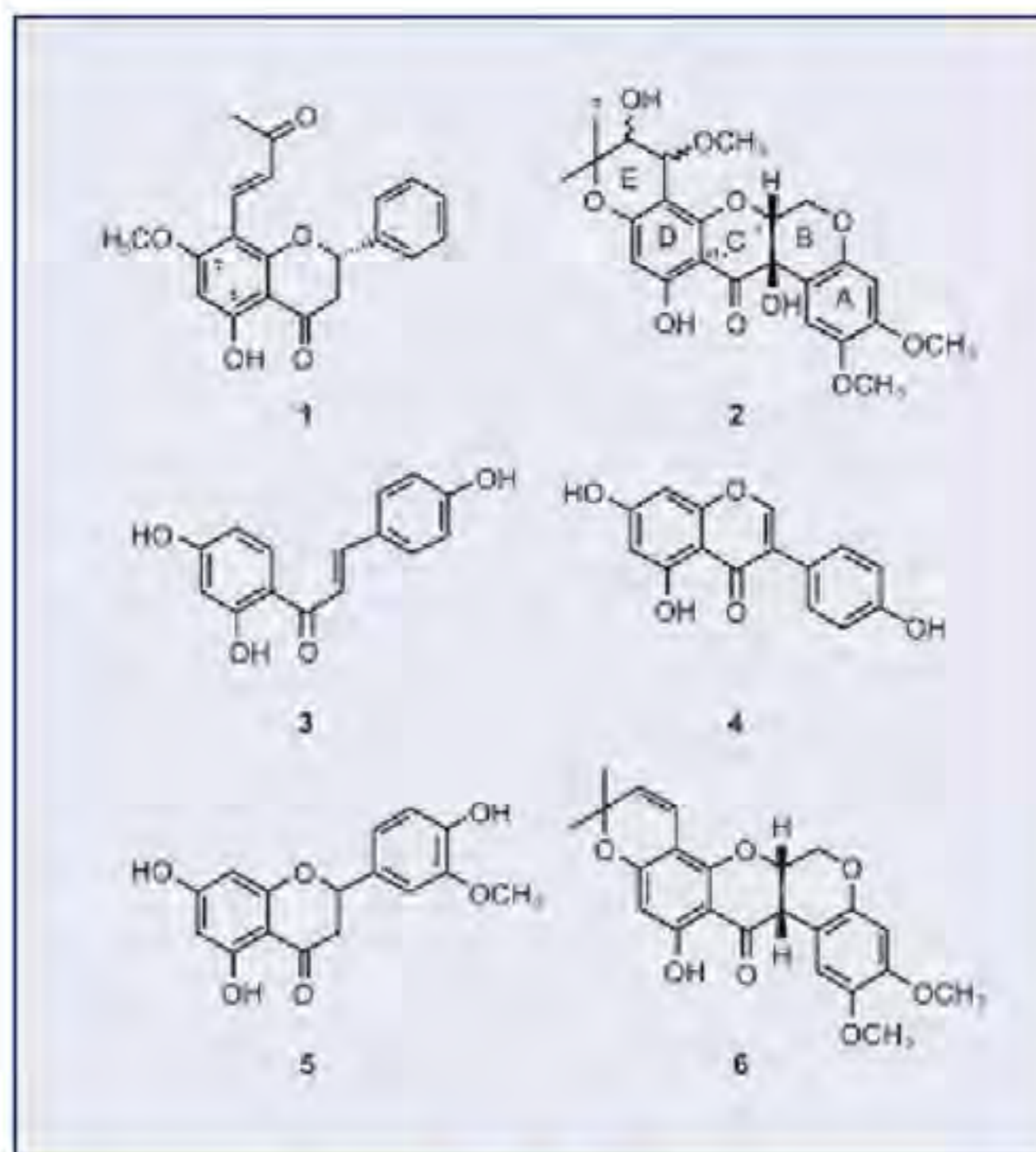


FIGURA 1. ESTRUCTURA QUÍMICA DE LOS COMPUESTOS OBTENIDOS. TOMADA DEL ARTÍCULO QUE ESTAMOS COMENTANDO. (J. Nat. Prod., 2003 (9))



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cabieses, F. El romance de la quinina. Revista de la Academia Peruana de Farmacia. 2004; Vol. XIX: 07-32.
2. Amiel, D. Artemisininas: La quinina del presente. Revista de la Academia Peruana de Farmacia. 2006; Vol. 21: 32-35.
3. Martínez, I. Quimioprevención del cáncer. Rev. Cubana Oncol. 2000; 16(1): 67.
4. Instituto Nacional del Cáncer. Quimioprevención. [http://www.cancer.gov/templates/db\\_alpha.aspx?lang=spanish&CdrID=45487](http://www.cancer.gov/templates/db_alpha.aspx?lang=spanish&CdrID=45487)
5. Ricart, J. Quimioprevención del cáncer de mama. Medicina (Buenos Aires) 2004; 64: 66-72.
6. Alés, J. Quimioprevención del cáncer de mama. Oncología (Barc.) 2006; 29(1).
7. Martínez, J. Actualización en estrategias de quimioprevención en cáncer de próstata. [http://www.chospab.es/area\\_medica/urologia/sesiones\\_clinicas/Bibliograficas/Actualizacion\\_estrategias\\_quimioprevencion\\_cancer.pdf](http://www.chospab.es/area_medica/urologia/sesiones_clinicas/Bibliograficas/Actualizacion_estrategias_quimioprevencion_cancer.pdf)
8. Smith, J., Szabo, E. Quimioprevención del cáncer: pulmón y tracto aerodigestivo superior. <http://www.cancerteam.com.ar/invi004.html>
9. Sik Jang D, Jung Park E, Kang Young – Hwa, Hawthone M, Sclunke J, Graham J, Cabieses F, Fong H, Mehta R, Pezzuto J. And Douglas A. Potential cancer chemopreventive flavonoids from the stems of tephrosia toxicaria. J. Nat. Prod. 2003; 66: 1166-1170.

RECEPCIÓN:  
20 DE JULIO DE 2009

ACEPTACIÓN:  
13 DE AGOSTO DE 2009