

## Etanol y carcinogénesis cólica experimental

Dada la gran incidencia de cáncer colorrectal en los países occidentales, se ha sugerido que podría existir una relación entre el consumo de alcohol y la carcinogénesis colorrectal. Además, es bien conocido el efecto carcinogénico de la 1,2 dime-tilhidracina (DMH) en la producción de tumores de colon en roedores (1) y como modelo animal de producción de cáncer colorrectal se lleva utilizando desde hace décadas.

El trabajo de Roy y cols. (2) sobre un modelo de carcinogénesis colorrectal murina con etanol, aportó nuevos datos sobre las alteraciones genéticas y la biología molecular del efecto tumorogénico del etanol sobre el cáncer colorrectal. Sobre ratones MIN (neoplasia intestinal múltiple), se halló un claro efecto promotor del etanol sobre los tumores del colon, si bien no se consiguió explicar por qué asentaban con mayor preferencia en el colon distal, como ocurre también en estudios previos.

Existen ciertos trabajos previos como los de Fiala y cols. (3) en los que su hipótesis de trabajo lleva a pensar que el etanol podría inducir la activación enzimática de diversos cancerígenos, finalmente se concluye que dicha hipótesis no queda completamente comprobada y debe ser evaluada con posterioridad. En el año siguiente, Hamilton y cols. (4), mismo grupo investigador que publicó el artículo de Fiala y cols., indicaban en las conclusiones de su trabajo que el etanol dietético durante las fases de preinducción e inducción en un modelo de carcinogénesis con azoximetano (AOM) –metabolito de la DMH–, inhibe la tumorogénesis, aún con altas dosis de cancerígeno, y sugerían que esta podría ser resultado de la supresión de activación metabólica de AOM. Sin embargo, los efectos de antiiniciación del etanol no parecen tener correlación epidemiológica ni asociación entre consumo de bebidas alcohólicas y cáncer de colon.

Más reciente es la publicación en esta revista de Pérez Holanda y cols. (5), que concluía que la adición de un suplemento de etanol a la dieta, en la dosis y tiempo establecidos, no modificaba la producción de carcinogénesis colónica en ratas, usando un modelo dinámico de administración concomitante de inducción tumoral con DMH. Como estos autores presentan en su discusión, sus resultados no son discordantes con la literatura sino que la exposición al carcinógeno habría sido insuficiente por breve o por escasa dosificación. Una de las posibilidades de la falta de promoción carcinogénica no esbozada puede ser la inhibición competitiva a nivel mitocondrial del etanol y el carcinógeno a nivel del citocromo P450 del hígado de la rata.

Los mecanismos de acción de los diferentes agentes moduladores de la carcinogénesis en modelos experimentales son sumamente complejos y antes de que cualquier modelo experimental pueda ser generalizado para obtener respuestas aplicables a los seres humanos debe ser perfectamente estudiado y determinado. El

## Editorial

conocimiento exacto de las rutas moleculares y enzimáticas de cada compuesto y su posible acción o falta de la misma en función de activaciones o inactivaciones enzimáticas, muchas veces desconocidas, es uno de los principales problemas en la actualidad para poder estandarizar un modelo experimental.

Las posibles interferencias en el metabolismo de los carcinógenos por la administración de alcohol y las diferencias existentes entre la rata y el ratón a nivel de enzimas citosólicos hepáticos y cólicos como las halladas en relación a la ADH (alcohol-deshidrogenasa), hacen pensar que el modelo experimental empleado por Roy y cols. puede resultar el más atractivo para el estudio de la influencia del etanol y derivados en el proceso de promoción tumoral.

A esto hay que unir el interés creciente en la disminución de los animales empleados para experimentación animal. La Directiva 86/609/CEE y el Real Decreto 1201/2005 regulan actualmente en nuestro país la protección de los animales sujetos a experimentación y fines científicos, trasladando a la legislación la preocupación de la sociedad por el bienestar animal. Dicha normativa limita los procedimientos que requieran el uso de animales, evitando duplicaciones innecesarias de experimentos, así como la angustia y el dolor o el sufrimiento innecesario a los animales de experimentación.

El investigador debe poner cada día más empeño en refinar su técnica en los procedimientos experimentales, reemplazar el uso de animales por modelos celulares o tisulares en la medida de lo posible y reducir al máximo el número de animales empleados en experimentación, siguiendo el principio de las 3 "R" de Russel y Burch.

J. F. Noguera Aguilar y A. Cuadrado García

*IUNICS. Servicio de Cirugía General. Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca*

### BIBLIOGRAFÍA

1. Delker DA, McKnight III SJ, Rosenberg DW. The role of alcohol dehydrogenase in the metabolism of the colon carcinogen methylazoxymethanol. *Toxicol Sci* 1998; 45: 66-71.
2. Roy HK, Gulizia JM, Karolski WJ, Ratashak A, Sorrell MF, Tuma D. Ethanol promotes intestinal tumorigenesis in the MIN mouse1. 1: *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11 (11): 1499-502.
3. Fiala ES, Sohn OS, Hamilton SR. Effects of chronic dietary ethanol on in vivo and in vitro metabolism of methylazoxymethanol and on methylazoxymethanol-induced DNA methylation in rat colon and liver *Cancer Res* 1987; 47 (22): 5939-43.
4. Hamilton SR, Sohn OS, Fiala ES. Inhibition by dietary ethanol of experimental colonic carcinogenesis induced by high-dose azoxymethane in F344 rats. *Cancer Res* 1988; 48 (12): 3313-8.
5. Pérez Holanda S, Rodrigo L, Viñas Salas J, Piñol Felis C. Effect of ethanol consumption on colon cancer in an experimental model. *Rev Esp Enferm Dig* 2003; 95: 87-96.