

## Relación entre el consumo de alcohol y el cáncer

MARCO HERNÁNDEZ MARTÍN<sup>1</sup>

*Universidad de Salamanca*  
*marco.hernandez@usal.es*

### RESUMEN

Actualmente, estamos observando un incremento en el número de consumidores de alcohol, especialmente en mujeres en regiones con crecimiento económico rápido. El alcohol, tiene un papel fundamental en el desarrollo de muchas enfermedades, entre ellas el cáncer, debido principalmente al acetaldehído y a los radicales libres de oxígeno, entre otras. En esta revisión trataremos de explicar los mecanismos de carcinogénesis del alcohol, así como los principales cánceres relacionados con el mismo como son el de cabeza y cuello, el de esófago, hígado, mama y el colorrectal.

*Palabras clave:* alcohol, enfermedades, carcinogénesis.

### SUMMARY

Currently, we are detecting an increase in the number of alcohol consumers, especially in women in regions with fast economic growth. Alcohol plays a fundamental role in the development of many diseases, including cancer, mainly due to acetaldehyde and oxygen free radicals, among others. In this review we will try to explain the mechanisms of carcinogenesis of alcohol, as well as the main cancers related to it, such as head and neck, esophagus, liver, breast and colorectal cancer.

*Key words:* alcohol, diseases, carcinogenesis.

<sup>1</sup> MARCO HERNÁNDEZ MARTÍN, es estudiante de tercero de Grado en Medicina en la Universidad de Salamanca.

## 1. INTRODUCCIÓN

En esta revisión, vamos a analizar la relación entre el consumo de alcohol y el desarrollo de algunos cánceres. Para ello, en primer lugar, vamos a explicar estos términos por separado.

### 1.1. CÁNCER<sup>2</sup>

Por cáncer se entiende a un conjunto de enfermedades relacionadas entre sí, definidas por sus alteraciones moleculares y su origen celular. En cualquier tipo de cáncer, las células, adquieren la capacidad de proliferación rápida, desordenada e ilimitada, tienen capacidad para invadir tejidos y órganos peritumorales, así como la capacidad de metastatizar, es decir, de separarse del tumor de origen y diseminarse por la sangre o por la linfa y colonizar nuevos tejidos.



Imagen 1: *Principales características de una célula cancerígena*

Fuente: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-conociendo-comprendiendo-celula-cancerosa-fisiopatologia-S071686401370659X> (01/07/18)

Los tumores malignos se pueden clasificar en función del tejido en el que se originan o en función de su histología<sup>3</sup>:

- 2 Sitio web del Instituto Nacional del Cáncer (<https://www.cancer.gov/espanol>) (05/06/2018)
- 3 <https://training.seer.cancer.gov/disease/categories/classification.html> (05/06/2018)

- Carcinomas: tienen su origen en las células epiteliales, estos a su vez se diferencian en carcinomas escamosos y adenocarcinomas.
- Sarcomas: tienen su origen en el tejido conectivo (huesos, músculos, grasa, vasos sanguíneos, tejido fibroso, etc.).
- Mieloma: tiene su origen en las células plasmáticas de la médula ósea.
- Leucemia: tiene su origen en células de la médula ósea, en los glóbulos blancos, en función de la estirpe y de la diferenciación se distinguen los distintos tipos de leucemia.
- Linfoma: tiene su origen en el tejido linfático, se clasifican en linfoma tipo Hodgking, y linfoma no Hodgking.
- Tumores mezclados: estos tipos de tumores tienen varios componentes.

## 1.2. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER EN ESPAÑA<sup>4</sup>

En España, en los últimos 20 años, se ha observado un aumento en la incidencia de tumores diagnosticados, debido a un aumento de la población, así como a una mejora en las pruebas diagnósticas y la esperanza de vida.

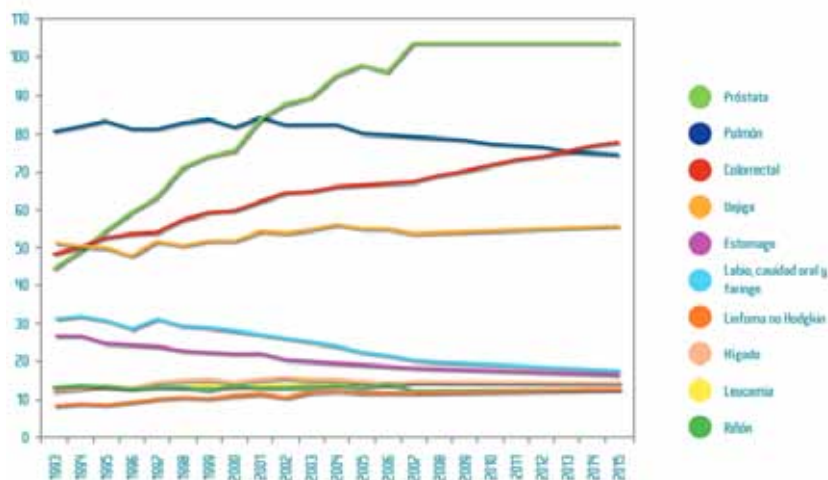


Imagen 2: *Tendencia de la incidencia de varios tumores en hombres del 1993 al 2007 con una estimación hasta el 2015.*

Fuente: REDECAN. Cancer Incidence in Spain 2015. Clin Transl Oncol. DOI 10.1007/s12094-016-1607-9

4 SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica). (2017). Las cifras del cáncer en España.

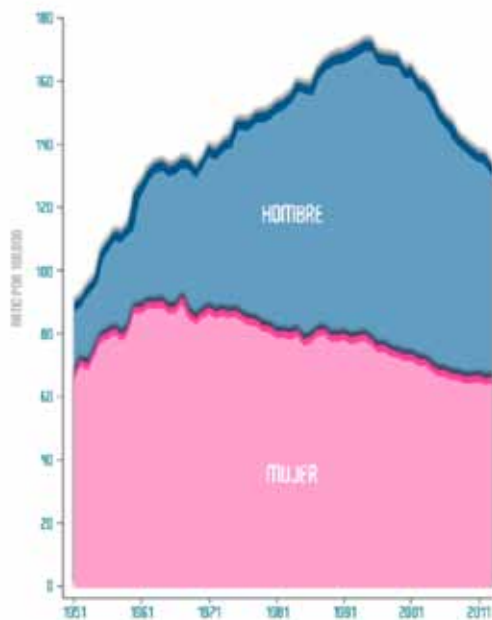


Imagen 3: *Evolución temporal de la mortalidad estandarizada por año por tumores en España*

Fuente: GLOBOCAN 2015 (IARC) - 26.12.201

De acuerdo con el INE (Instituto Nacional de Estadística), los tumores son una de las principales causas de ingreso hospitalario. En 2015 fueron la tercera causa de estancia en el hospital (por detrás de enfermedades del aparato circulatorio y respiratorio).

Sin embargo, pese a ser la tercera causa de hospitalización, según el Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III, son la causa más frecuente de muerte entre los varones en España, y la segunda entre las mujeres. Se observa una reducción en la mortalidad por tumores en un 1.32% al año, pese al aumento de la incidencia. Esta reducción se debe principalmente a las actividades preventivas, las campañas de diagnóstico precoz y a los avances terapéuticos.

### 1.3. ¿CÓMO APARECE EL CÁNCER?<sup>5</sup>

El cáncer es una enfermedad genética, es decir, está causado por cambios en los genes que controlan la forma y funcionamiento de nuestras células. Estas alteraciones genéticas pueden heredarse de los padres (congénito) o pueden adquirirse como resultado de errores en la división celular o por daño en el DNA por interacción ambiental.

Los cambios genéticos causantes del cáncer ocurren principalmente en tres tipos de genes: protooncogenes (encargados del crecimiento y división celular), genes supresores de tumores (frenan el ciclo celular en presencia de alguna alteración) y los genes reparadores de tumores (reparan el DNA dañado).

5 Sitio web del Instituto Nacional del Cáncer (<https://www.cancer.gov/espanol>) (05/06/2018)

#### 1.4 PRINCIPALES CARCINÓGENOS: EL ALCOHOL

Los factores ambientales, interaccionan con el genoma, produciendo mutaciones. De entre los principales agentes carcinógenos, recogidos en la imagen 4, hemos querido centrar nuestra revisión, en el alcohol, ya que actualmente, se está observando un incremento en el consumo de alcohol en mujeres, así como en regiones de crecimiento económico rápido<sup>6</sup>. El alcohol es el principal factor responsable del incremento del riesgo de cáncer de cabeza y cuello en varios países en Centroeuropa y Europa del Este<sup>7</sup>.

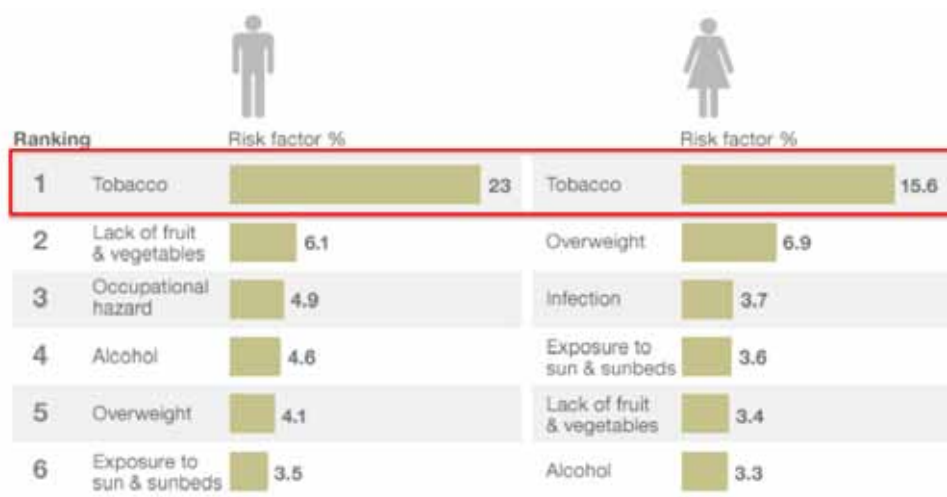


Imagen 4: Principales agentes carcinógenos por sexo.

Fuente: cáncer research UK. (05/06/2018)

#### 1.5. CONSUMO DE ALCOHOL

Actualmente el consumo crónico de alcohol es un problema mayor de salud que afecta prácticamente a todos los órganos de nuestro cuerpo. A nivel global, en 2012, el 5.9% de las muertes, fueron atribuidas al alcohol<sup>8</sup>.

<sup>6</sup> World Health Organization. Global status report on alcohol. Geneva: World Health Organization, 1999.

<sup>7</sup> Bray I, Brennan P, Boffetta P. Projections of alcohol- and tobacco- related cancer mortality in Central Europe. *Int J Cancer* 2000; 87: 122-28.

<sup>8</sup> World Health Organization. Global status report on Alcohol and Health, 2014; World Health Organization: Luxembourg, 2014.



Imagen 5: *efectos del alcohol en el organismo*

Fuente: Dr. González Sarmiento, Rogelio<sup>15</sup>

El alcohol, no sólo es uno de los principales carcinógenos a los que nos exponemos hoy en día, sino que, además, aumenta el riesgo de otras muchas enfermedades como la polineuropatía alcohólica, la miocardiopatía alcohólica, la gastritis alcohólica, la depresión y otros trastornos mentales<sup>9 10</sup>, la hipertensión<sup>11</sup>, el ACV hemorrágico<sup>12</sup>, la cirrosis y fibrosis hepática<sup>13</sup> y la pancreatitis tanto aguda como crónica<sup>14</sup>.

## 2. EFECTOS DEL ALCOHOL<sup>15</sup>

El mecanismo por el cual las bebidas alcohólicas ejercen su efecto carcinogénico no está entendido completamente y probablemente difiere en función del órgano diana<sup>16</sup>.

9 MERIKANGAS KR, MEHTA RL, MOLNAR BE, *et al.* Comorbidity of substance use disorders with mood and anxiety disorders: results of the International Consortium in Psychiatric Epidemiology. *Addict Behav* 1998;23:893-907.

10 REHM J, ROOM R, MONTEIRO M, *et al.* Alcohol use in: Ezzati M, Murray C, Lopez AD, Rodgers A (eds). *Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors*. Geneva: World Health Organization 2004; 959-1108.

11 KEIL U, LIESE A, FILIPIAK B, *et al.* Alcohol, blood pressure and hipertensión. *Novartis Found Symp* 1998;216: 125-44.

12 REYNOLDS K, LEWIS B, NOLEN JDL, *et al.* Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2003; 289: 579-88.

13 CORRAO G, BAGNARDI V, ZAMBON A, TORCHIO P. Metaanalysis of alcohol intake in relation to risk of liver cirrosis. *Alcohol Alcoholism* 1998; 33: 381-92.

14 THAKKER KD. An overview of health risks and benefits of alcohol consumption. *Alcoholism Clin Exper Res* 1998; 22: S285-98.

15 Dr. Rogelio GONZÁLEZ SARMIENTO, Catedrático, Unidad de Medicina Molecular. Departamento de Medicina, Universidad de Salamanca.

16 BOFFETA, PAOLO *et al.* Alcohol and cancer. *The Lancet Oncology*, Volume 7, Issue 2, 149-156.

Potential target organs	
<b>Strong evidence</b>	
DNA damage by acetaldehyde	Head and neck, oesophagus, and liver
Increased oestrogen concentration	Breast
<b>Moderate evidence</b>	
Solvent for other carcinogens	Head and neck, and oesophagus
Production of reactive-oxygen species and nitrogen species	Liver and others
Changes in folate metabolism	Colon and rectum, breast, and others
<b>Weak evidence</b>	
DNA damage by ethanol	Head and neck, oesophagus, and liver
Nutritional deficiencies (eg. in vitamin A)	Head and neck, and others
Reduced immune surveillance	Liver and others
Carcinogenicity of constituents other than ethanol	Head and neck, oesophagus, liver, and others

Classifications are subjective on the basis of strength of evidence.

Imagen 6: Lista de los mecanismos carcinogénicos de las bebidas alcohólicas en función del órgano diana.

Fuente: Boffeta, Paolo et al. Alcohol and cancer. The Lancet Oncology, Volume 7, Issue 2, 149-156

## 2.1. EFECTOS LOCALES DEL ALCOHOL

El alcohol no actúa como carcinógeno en estudios con animales<sup>6 17</sup>; actúa como un solvente que favorece la penetración de otros compuestos carcinogénicos en el interior de las mucosas, principalmente el tabaco. Además, el alcoholismo crónico conduce a la atrofia y metaplasia lipomatosa del parénquima de las glándulas salivales (parótida y submaxilar) lo que ocasiona un deterioro funcional de las mismas y el aumento de la viscosidad de la saliva; como consecuencia, la superficie de la mucosa está expuesta a más concentración de carcinógenos de acción local durante mas tiempo<sup>18</sup>. El etanol también altera la motilidad esofágica, altera el epitelio y aumenta el reflujo gastroesofágico, lo que favorece a la aparición de esofagitis y metaplasia (esófago de Barret)<sup>19</sup>.

17 BOYLE P, AUTIER P, BARTELINK H, *et al.* European code against cancer and scientific justification: third version (2003). *Ann Oncol* 2003; 14: 973-1005.

18 MAIER, H., BORN, I. A., VEITH, S., ADLER, D. AND SEITZ, H. K. (1986) The effect of chronic ethanol consumption on salivary gland morphology and function in the rat. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 10, 425-427.

19 SEITZ, H. K., PÖSCHL, G. AND SIMANOWSKI, U. A. (1998). Alcohol and Cancer. In *Recent Developments in Alcoholism: The Consequences of Alcoholism*, Galanter, M., ed., pp. 67-96. Plenum Press, New York, London.

## 2.2. ACETALDEHIDO

El etanol tiene varias vías de metabolización<sup>20</sup> (imagen 7); la principal vía consiste en la oxidación por la Alcohol deshidrogenasa (ADH) en el citosol a acetaldehído (AA), este entra en la mitocondria y es oxidado a acetato por la Aldehído deshidrogenasa (ALDH); el etanol también puede ser oxidado a AA en los microsomas por el citocromo P450 2E1(cyp2E1), en esta vía además del AA se obtienen ROS (especies reactivas de oxígeno); existe una tercera vía minoritaria, que tiene lugar en los peroxisomas y en la que interviene la catalasa.

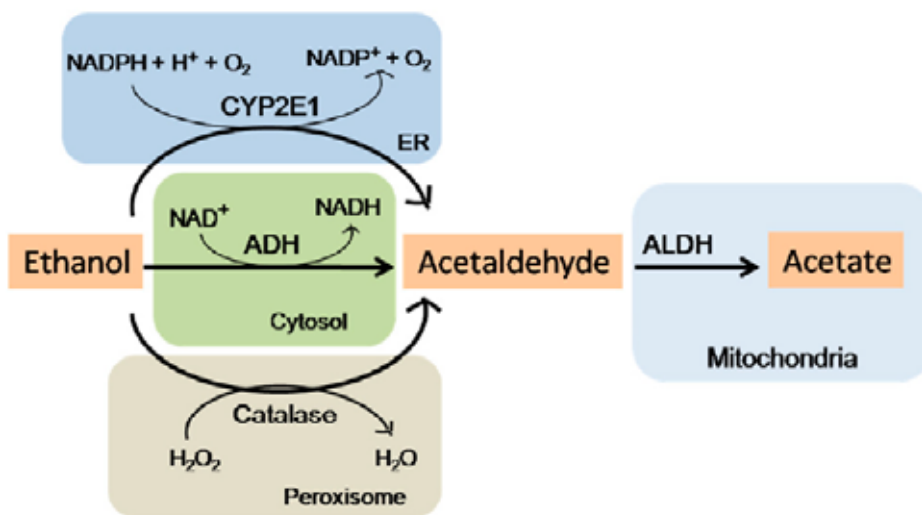


Imagen 7: vías de metabolización del alcohol.

Fuente: Ratna, A., & Mandrekar, P. (2017).

Alcohol and cancer: Mechanisms and therapies. *Biomolecules*, 7(3), 1-20

El AA es responsable del efecto carcinogénico del alcohol en mayor medida que el propio etanol<sup>21</sup>. El AA interfiere en el proceso de síntesis y reparación del DNA y como consecuencia interviene en el desarrollo del tumor<sup>22</sup>. Muchos estudios han demostrado que AA tiene efectos directos mutagénicos y carcinogénicos: causa

<sup>20</sup> RATNA, A., & MANDREKAR, P. (2017). Alcohol and cancer: Mechanisms and therapies. *Biomolecules*, 7(3), 1-20.

<sup>21</sup> SEITZ, H. K., MATSUZAKI, S., YOKOYAMA, A., HOMANN, N., VAKEVAINEN, S. AND WANG, X. D. (2001) Alcohol and Cancer. *Alcoholism Clinical and Experimental Research* 25, 137-143.

<sup>22</sup> Anonymous (1985) Acetaldehyde. Monograph: Evaluating the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 36. International Association for Research on Cancer (IARC), Lyon, France.



mutaciones puntuales en la enzima hipoxantina-guanina-fosforribosil transferasa de los linfocitos, induce intercambios entre las cromátidas hermanas y aberraciones cromosómicas gruesas<sup>23 24 25</sup>; induce la inflamación y metaplasia del epitelio de la tráquea, retrasa la progresión del ciclo celular y favorece las lesiones celulares asociadas con la hiperregeneración<sup>21 26</sup>. En cuanto al proceso de reparación del DNA, el AA inhibe directamente a una enzima muy importante en la reparación de aductos del DNA causados por agentes alquilantes (O6 metil-guanililtransferasa)<sup>27</sup>. AA se une al DNA y forma aductos estables, lo que representa uno de los mecanismos fundamentales que originan los errores durante la replicación y/o las mutaciones en los oncogenes y genes supresores<sup>28</sup>. De acuerdo con la IARC (International Agency for Research of Cancer) hay suficientes evidencias para identificar AA como carcinógeno<sup>22</sup>.

Hay que tener en cuenta que existen polimorfismos y/o mutaciones en los genes que codifican enzimas responsables de la generación y detoxificación de AA (ALDH), los que ocasionan la acumulación de AA en dichos individuos y han demostrado un incremento del riesgo de cáncer<sup>21 29 30 31</sup>. En los seres humanos hay 4

23 OBE, G., JONAS, R. AND SCHMIDT, S. (1986) Metabolism of ethanol in vitro produces a compound which induces sister-chromatid exchanges in human peripheral lymphocytes in vitro: Acetaldehyde not ethanol is mutagenetic. *Mutation Research* 174, 47-51.

24 DELLARCO, V. L. (1988) A mutagenicity assessment of acetaldehyde. *Mutation Research* 195, 1-20.

25 HELANDER, A. AND LINDAHL-KIESSLING, K. (1991) Increased frequency of acetaldehyde-induced sister-chromatid exchanges in human lymphocytes treated with an aldehyde dehydrogenase inhibitor. *Mutation Research* 264, 103-107.

26 SIMANOWSKI, U. A., SÜTER, P., RUSSEL, R. M., HELLER, M., WALDHERR, R., WARD, R., PETERS, T. J., SMITH, D. AND SEITZ, H. K. (1994). Enhancement of ethanol induced rectal mucosal hyperregeneration with age in F244 rats. *Gut* 35, 1102-1106.

27 ESPINA, N., LIMA, V., LIEBER, C. S. AND GARRO, A. J. (1988) In vitro and in vivo inhibitory effect of ethanol and acetaldehyde on O6- methylguanine transferase. *Carcinogenesis* 9, 761-766.

28 FANG, J. L. AND VACA, C. E. (1997) Detection of DNA adducts of acetaldehyde in peripheral white blood cells of alcohol abusers. *Carcinogenesis* 18, 627-632.

29 YOKOYAMA, A., MURAMATSU, T., OHMORI, T., MAKUUCHI, H., HIGUCHI, S., MATSUSHITA, S., YOSHINO, K., MARUYAMA, K., NAKANO, M. AND ISHII, H. (1996) Multiple primary oesophageal and concurrent aerodigestive tract cancer and the aldehyde dehydrogenase-2 genotype of Japanese alcoholics. *Cancer* 77, 1986-1990.

30 YOKOYAMA, A., MURAMATSU, T., OHMORI, T., YOKOYAMA, T., OKUYAMA, K., TAKAHASHI, H., HASEGAWA, Y., HIGUCHI, S., MARUYAMA, K., SHIRAKURA, K. AND ISHII, H. (1998) Alcohol-related cancers and aldehyde dehydrogenase-2 in Japanese alcoholics. *Carcinogenesis* 19, 1383-1387.

31 YOKOYAMA, A., MURAMATSU, T., OHMORI, T., MATSUSHITA, S., YOSHIMIZU, H., HIGUCHI, S., YOKOYAMA, T., MARUYAMA, K. AND ISHII, H. (1999) Alcohol and aldehyde gene polymorphisms influence susceptibility to oesophageal cancer in Japanese alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 23, 1705-1710.

isoenzimas ALDH, la que se encarga mayoritariamente de la oxidación del AA a acetato es la ALDH2, esta enzima presenta polimorfismos, con dos alelos distintos. Los que presentan el alelo 2 de manera homocigota, carecen de actividad enzimática de forma completa; mientras los que presentan el alelo 2 de forma heterocigota, presentan una actividad enzimática del 30-50%.

### 2.3. INDUCCIÓN DEL CYP2E1

El consumo crónico de alcohol conduce a la inducción del CYP2E1 el cual, como antes dijimos metaboliza el etanol a AA, generando también radicales libres (ROS), debido al acumulo de productos lipídicos peroxidados como malondialdehído y 4-HNE, que forma aductos de DNA<sup>32</sup>. ROS pueden actuar también como mensajeros intracelulares que llevan a transformar la célula normal, en una célula tumoral<sup>33</sup>, además ROS contribuye a la hiperregulación del VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular) y MCP-1 (proteína quimiotáctica de monocitos), mediadores de la angiogénesis y metástasis<sup>34</sup>. el CYP2E1 también está involucrado en el metabolismo de otros xenobióticos incluidos procarcinógenos<sup>19</sup> (nitrosaminas, aflatoxina, hidrocarburos policíclicos, hidracinas...) lo que tiene particular importancia en los tumores del tracto gastrointestinal alto. La interacción entre etanol y el metabolismo de procarcinógenos es muy compleja, pero juega por lo tanto un papel fundamental la inducción del CYP2E1, junto con la estructura del carcinógeno. En la mayoría de los estudios se observa que la administración de etanol junto con nitrosaminas (presentes en el tabaco), incrementa los tumores extrahepáticos<sup>35</sup>. El papel de la inducción del CYP2E1 ha sido estudiado con detalle en el hígado principalmente, en la que se ha demostrado que la concentración de CYP2E1 está directamente relacionada con la lesión hepática<sup>19</sup>. El papel de CYP2E1 en la vía gastrointestinal alta es más limitado, el consumo crónico de alcohol ocasiona la

32 HAORAH, J.; RAMIREZ, S.H.; FLOREANI, N.; GORANTLA, S.; MORSEY, B.; PERSIDSKY, Y. Mechanism of alcohol-induced oxidative stress and neuronal injury. *Free Radic. Biol. Med.* 2008, 45, 1542-1550.

33 WU, W.S. The signaling mechanism of ros in tumor progression. *Cancer Metastasis Rev.* 2006, 25, 695-705.

34 WANG, F.; YANG, J.L.; YU, K.K.; XU, M.; XU, Y.Z.; CHEN, L.; LU, Y.M.; FANG, H.S.; WANG, X.Y.; HU, Z.Q.; *et al.* Activation of the nf-kappab pathway as a mechanism of alcohol enhanced progression and metastasis of human hepatocellular carcinoma. *Mol. Cancer* 2015, 14, 10.

35 ANDERSON, L. M. (1992) Modulation of nitrosamine metabolism by ethanol: Implications of cancer risk, In *Alcohol and Cancer*, Watson, R. R., ed., pp. 17-54. Boca Raton, FL, CRC Press.

inducción de CYP2E1 en hombres<sup>36</sup>, juega un papel fundamental la producción de radicales libres. El consumo crónico de alcohol incrementa el desarrollo de tumores esofágicos inducidos por nitrosaminobencilamina<sup>37</sup>.

#### 2.4. CARENCIAS NUTRICIONALES

En alcohólicos crónicos se puede observar en varios déficits de vitaminas y elementos traza que contribuyen a la carcinogénesis<sup>38</sup>. Durante el metabolismo del etanol, se observa estrés oxidativo, lo que hace que aumenten los requerimientos de glutatión y alfa tocoferol; también aumentan los requerimientos de grupos metilos, esto contribuye a la carcinogénesis hepática<sup>39 40</sup>. El AA contribuye a la destrucción de folato, que ligado a una baja ingesta del mismo, característica de los consumidores de alcohol, está enormemente relacionado en la regulación de varios genes involucrados en la carcinogénesis<sup>40</sup>.

#### 2.5. INTERACCIÓN CON RETINOIDES

El ácido retinoico es sintetizado a partir del retinol mediante varias vías enzimáticas que incluyen la ADH y ALDH. El ácido retinoico juega un papel muy importante en la diferenciación y crecimiento celular, ya que induce la transcripción génica gracias a dos receptores nucleares<sup>41</sup>.

36 BAUMGARTEN, G., WALDHERR, R., STICKEL, F., SIMANOWSKI, U. A., INGELMANN-SUNDVERG, M. AND SEITZ, H. K. (1996) Enhanced expression of cytochrome P450 2E1 in the oropharyngeal mucosa in alcoholics with cancer (Abstract). Annual Meeting of the International Society of Biomedical Researchers: Alcoholism. Washington DC, 22-27 June.

37 ESKELSON, C. D., ODELEYE, O. E., WATSON, R. R., EARNEST, D. L. AND MUFTI, S. I. (1993) Modulation of cancer growth by vitamin E and alcohol. *Alcohol and Alcoholism* 28, 117-126.

38 SEITZ, H. K. AND SUTER, P. M. (2002) Ethanol toxicity and nutritional status. In *Nutritional Toxicology*, 2nd edn, Cotsones, F. N. and McKay, M. A., eds, pp 122-154. Taylor and Francis, London, New York.

39 STICKEL, F., SCHUPPAN, D., HAHN, E. G. AND SEITZ, H. K. (2002) Cocarcinogenic effects of alcohol in hepatocarcinogenesis. *Gut* 51, 132-139.

40 STICKEL, F. AND SEITZ, H. K. (2004) Ethanol and methytransfer: Its role in liver disease and hepatocarcinogenesis. In *Nutrition and Alcohol: Linking Nutrient Interactions and Dietary Intake*, Watson, R. R., Preedy, V. R., eds (in press). CRC Press, Boca Raton, London.

41 CHAMBON, P. (1996) A decade of molecular biology of retinoic acid receptors. *Federation of American Societies for Experimental Biology Journal* 10, 940-54.

El consumo crónico de alcohol altera el metabolismo de la vitamina A (retinol), disminuye su absorción, promueve su degradación y aumenta su liberación desde el hígado hacia otros órganos<sup>42 43</sup>; todo esto lleva a una reducción de síntesis de ácido retinoico. Además, se ha observado que el consumo crónico de alcohol ocasiona una disminución de los receptores de ácido retinoico, y un aumento de c-jun y c-fos, lo que explica la hiperproliferación del parénquima (inducido por estos factores)<sup>44 45</sup>. Resumiendo, el consumo crónico de alcohol causa una disminución de los niveles de ácido retinoico en el hígado, lo que favorece la proliferación y transformación maligna de los hepatocitos debido a la sobreexpresión de algunos factores como c-jun y c-fos.

## 2.6. ALCOHOL Y METILACIÓN

La metilación del DNA juega un papel fundamental en el control de la actividad génica, la hipermetilación tiene efecto de silenciamiento de genes, y la hipometilación incrementa la expresión génica. La metilación consiste en la unión de un grupo metilo al carbono 5 de citosinas, sobre todo, las que preceden a guaninas (islas CpG). Estas islas CpG están localizadas en el 60% de los promotores génicos, y también en regiones con secuencias repetitivas largas de DNA como centrómeros y retrotransposones. La metilación del DNA está asociada con la represión de la expresión génica. La metilación es llevada a cabo mediante tres enzimas (DNA Metiltransferasas o DNMTs) que transfieren el grupo metilo del SAM (s-adenosilmetionina) al DNA.

Alteraciones en la metilación del DNA, están presentes en muchas enfermedades, entre las que se encuentra el cáncer<sup>46</sup>. En la hepatocarcinogenesis se observa, generalmente, la hipometilación de ciertos oncogenes (c-myc, c-N-ras) lleva a la

42 LEO, M. A. AND LIEBER, C. S. (1999) Alcohol, vitamin A, and betacarotene: adverse interactions, including hepatotoxicity and carcinogenicity. *American Journal of Clinical Nutrition* 69, 1071-85.

43 SEITZ, H. K. (2000) Alcohol and retinoid metabolism. *Gut* 47, 748-750.

44 WANG, X. D., LIU, C., CHUNG, J., STICKEL, F., SEITZ, H. K. AND RUSSELL, R. M. (1998) Chronic alcohol intake reduces retinoic acid concentration and enhances AP-1 (c-jun and c-fos) expression in rat liver. *Hepatology* 28, 744-750.

45 CHIU, R., BOYLE, W. J., MEEK, J., SMEAL, T., HUNTER, T. AND KARIN, M. (1988) c-Fos protein interacts with c-Jun/AP-1 to stimulate transcription of AP-1 responsive genes. *Cell* 54, 541-552.

46 PORTELA, A., AND ESTELLER, M. Epigenetic modifications and human disease. *Nature Biotechnology* 28(10):1057-1068, 2010.

desdiferenciación y proliferación de los hepatocitos<sup>47 48</sup> y a la hipermetilación de genes supresores de tumores<sup>49</sup> (p53, HIC-1).

El consumo de etanol tiene consecuencias importantes en la metilación hepática, marcado por una disminución de SAM, que como hemos dicho antes es el principal dador de grupos metilo, y un aumento de SAH (S-adenosil-homocisteína)<sup>50 51</sup>.

Se han sugerido distintos mecanismos para explicar cómo el etanol interacciona con el metabolismo de un carbono, la metilación del DNA y la carcinogénesis:

- El consumo crónico de alcohol interacciona con la captación, absorción y metabolismo de las vitaminas B (vitB6), relacionada con las reacciones de transmetilación hepática<sup>52 53 54</sup>.
- El etanol reduce la actividad de la metionina sintetasa, que remetila la homocisteína a metionina empleando como dador del metilo a metiltetrahidrofolato<sup>55 56</sup>.
- El alcohol puede inhibir la actividad de la DNA metilasa en ratas<sup>50</sup>, aunque no está confirmado en humanos<sup>57</sup>.

47 SHEN, L., FANG, J., QIU, D., ZHANG, T., YANG, J., CHEN, S. AND XIAO, S. (1998) Correlation between DNA methylation and pathological changes in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 45, 1753-1759.

48 WAINFAN, E., DIZIK, M., STENDER, M. AND CHRISTMAN, J. K. (1989) Rapid appearance of hypomethylated DNA in livers of rats fed cancerpromoting, methyl-deficient diets. *Cancer Research* 49, 4094-4097.

49 KANAI, Y., HUI, A. M., SUN, L., USHIJIMA, S., SAKAMOTO, M., TSUDA, H. AND HIROHASHI, S. (1999) DNA hypermethylation at the D17S5 locus and reduced HIC-1 mRNA expression are associated with hepatocarcinogenesis. *Hepatology* 29, 703-709.

50 LIEBER, C. S., CASINI, A., DE CARLI, L. M., KIM, C. I., LOWE, N., SASAKI, R. AND LEO, M. A. (1990) S-adenosyl-L-methionine attenuates alcoholinduced liver injury in the baboon. *Hepatology* 11, 165-172.

51 TRIMBLE, K. C., MOLLOY, A. M., SCOTT, J. M., WEIR, D. G. (1993) The effect of ethanol on one-carbon metabolism: increased methionine catabolism and lipotrope methyl-group wastage *Hepatology* 18, 984-989.

52 STICKEL, F., CHOI, S. W., KIM, Y. I., BAGLEY, P. J., SEITZ, H. K., RUSSELL, R. M., SELHUB, J. AND MASON, J. B. (2000) Effect of chronic alcohol consumption on total plasma homocysteine level in rats. *Alcoholism Clinical and Experimental Research* 24, 259-264.

53 LUMENG, L. AND LI, T. K. (1974) Vitamin B6 metabolism in chronic alcohol abuse. *Journal of Clinical Investigation* 53, 693-704.

54 LABADARIOS, D., ROSSOUW, J. E., MCCONNELL, J. B., DAVIS, M. AND WILLIAMS, R. (1977) Vitamin B6 deficiency in chronic liver disease-evidence for increased degradation of pyridoxal-5-phosphate. *Gut* 18, 23-27.

55 BARAK, A. J., BECKENHAUER, H. C., HIDIROGLOU, N., CAMILO, M. E., SELHUB, J., TUMA, D. J. (1993) The relationship of ethanol feeding to the methyl folate trap. *Alcohol* 10, 495-497.

56 LIEBER, C. S. (1994) Alcohol and the liver: 1994 update. *Gastroenterology* 106, 1085-1105.

57 MIYAKAWA, H., LIU, J., NOGUCHI, O., MARUMO, F. AND SATO, C. (1996) Effect of alcohol drinking on gene expression of hepatic O6- methylguanine DNA methyltransferase in chronic liver diseases. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 20, 297A-300A.

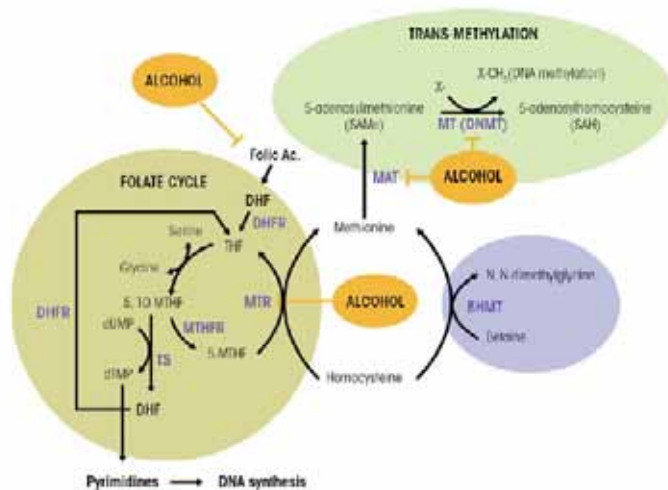


Imagen 8: *papel del alcohol en las reacciones de transmetilación.*

Fuente: Varela-Rey, M., Woodhoo, A., Martinez-Chantar, M.-L., Mato, J. M., & Lu, S. C. (2013). Alcohol, DNA methylation, and cancer. *Alcohol Research: Current Reviews*, 35(1), 25-35.

## 2.7. ALCOHOL Y RESPUESTA INMUNE

El consumo crónico de alcohol afecta a la respuesta inmune inespecífica y a la específica<sup>58</sup>, debido a la malnutrición, los déficits de vitaminas, a la cirrosis... lo que contribuye a la supervivencia tumoral. Por lo tanto, los alcohólicos tienen mayor susceptibilidad para las infecciones y para el desarrollo de cáncer. El alcohol afecta directamente a las células NK (*natural killer* - respuesta inmune inespecífica) inhibiéndolas<sup>59</sup>, que son importantes en el control del desarrollo y crecimiento tumoral, también se reduce el número de células y su actividad lítica. También afecta a las células T (respuesta inmune específica) como se ha demostrado en varios estudios<sup>60 61</sup>.

58 COOK, R. T. (1998) Alcohol abuse, alcoholism, and damage to the immune system — a review. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 22, 1927-42.

59 GALLUCCI, R. M., PFISTER, I. J. AND MEADOWS, G. G. (1994) Effects of ethanol consumption on enriched natural killer cells from C57B/6 mice. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 18, 625-631.

60 HUNT, J.D.; ROBERT, E.G.; ZIESKE, A.W.; BAUTISTA, A.P.; BUKARA, M.; LEI, D.; SHELLITO, J.E.; NELSON, S.; KOLLS, J.K.; SKREPNIK, N. Orthotopic human lung carcinoma xenografts in balb/c mice immunosuppressed with anti-cd4 monoclonal antibodies and chronic alcohol consumption. *Cancer* 2000, 88, 468-479.

61 ZHANG, H.; MEADOWS, G.G. Chronic alcohol consumption enhances myeloid-derived suppressor cells in b16b16 melanoma-bearing mice. *Cancer Immunol. Immunother.* 2010, 59, 1151-1159.

### 3. PRINCIPALES CÁNCERES RELACIONADOS CON EL CONSUMO DE ALCOHOL<sup>62</sup>

#### 3.1. CABEZA Y CUELLO

El consumo de alcohol es un factor principal de riesgo de algunos cánceres de cabeza y cuello, en especial de los cánceres de la cavidad oral (sin incluir los labios), de faringe (garganta) y de laringe. Las personas que consumen 50 gramos de alcohol o más al día (aproximadamente 3,5 bebidas o más al día) tienen al menos un riesgo dos o tres veces mayor de padecer estos cánceres que quienes no beben. Más aún, los riesgos de estos cánceres son substancialmente mayores en personas que consumen esta cantidad de alcohol y también tabaco.

#### 3.2. ESÓFAGO

El consumo de alcohol es un factor principal de riesgo para un tipo determinado de cáncer de esófago que se llama carcinoma de células escamosas de esófago. Además, se ha descubierto que las personas que heredan una deficiencia en una enzima que procesa el alcohol tienen riesgos substancialmente mayores de carcinoma de células escamosas de esófago asociado con el alcohol.

#### 3.3. HÍGADO

El consumo de alcohol es un factor independiente de riesgo y su causa principal para cáncer de hígado (carcinoma hepatocelular). La infección crónica por el virus de la hepatitis B y por el virus de la hepatitis C son las otras causas principales de cáncer de hígado.

#### 3.4. MAMA

Más de 100 estudios epidemiológicos han considerado la asociación entre el consumo de alcohol y el riesgo de cáncer de mama en las mujeres. Estos estudios han encontrado invariablemente un riesgo mayor de cáncer de mama asociado con un consumo mayor de alcohol. Un metaanálisis de 53 de estos estudios (que incluyeron a un total de 58 000 mujeres con cáncer de seno) indicó que las mujeres que bebieron más de 45 gramos de alcohol diarios (casi tres bebidas) tuvieron 1,5

62 <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/alcohol/hoja-informativa-alcohol> (01/07/2018)

veces el riesgo de padecer cáncer de mama que quienes no lo hicieron, (un riesgo modestamente mayor). El riesgo de cáncer de mama fue mayor en todos los grados de consumo de alcohol: por cada 10 gramos de alcohol consumido al día (un poco menos de una bebida), los investigadores observaron un pequeño (7%) aumento en el riesgo de cáncer de mama.

El Estudio del Millón de Mujeres en el Reino Unido (el cual incluyó a más de 28 000 mujeres con cáncer de mama) proporcionó un cálculo más reciente, y ligeramente mayor, del riesgo de cáncer de mama en grados bajos a moderados de consumo de alcohol: cada 10 gramos de alcohol consumidos en un día estuvieron asociados a un aumento de 12% en el riesgo de cáncer de mama.

### 3.5. COLORRECTAL

El consumo de alcohol está asociado con un riesgo modestamente mayor de cánceres de colon y de recto. Un metaanálisis de 57 estudios de control de casos y de cohortes, que examinaron la asociación entre el consumo de alcohol y el riesgo de cáncer colorrectal, indicó que las personas que bebieron regularmente 50 gramos de alcohol o más diarios (aproximadamente 3,5 bebidas) tenían 1,5 veces el riesgo de presentar cáncer colorrectal que quienes no bebían o que eran bebedores ocasionales. Por cada 10 gramos de alcohol consumidos al día, había un pequeño aumento (7%) en el riesgo de cáncer colorrectal.

## 4. CONCLUSIONES

El consumo de alcohol es una de las principales causas de cáncer para el ser humano (4° en hombres, 5° en mujeres) aunque como hemos visto, está relacionado también con otras enfermedades en el ser humano como la polineuropatía alcohólica, la miocardiopatía, gastritis, depresión, etc. Entorno al 6% de las muertes, son atribuidas al consumo de alcohol y actualmente se está observando un aumento en el consumo de alcohol en algunas regiones y en mujeres principalmente.

Como hemos visto, el alcohol, está relacionado con distintos tipos de cáncer, como el de cabeza y cuello, esófago, hígado, mama y el colorrectal. El principal responsable de que el alcohol sea cancerígeno es el AA, el cual es producido por la ADH a partir del etanol, en el hígado y en el tracto gastrointestinal por las bacterias. El AA es oxidado a acetato por el ALDH. Existen polimorfismos en estas enzimas que pueden aumentar el riesgo de cáncer asociado al alcohol. En el desarrollo de cáncer inducido por el alcohol también juegan un papel importante los radicales libres (ROS) así como la activación de otros cancerígenos (importante papel en la coadministración de etanol y tabaco) debido a la inducción del CYP2E1.