



Revista Chilena de Nutrición

ISSN: 0716-1549

sochinut@tie.cl

Sociedad Chilena de Nutrición, Bromatología y
Toxicología
Chile

Zamora S., Juan Diego; Otárola A., Isabel C.; Brenes G., Oscar
LA APOPTOSIS Y SU RELACIÓN CON DIVERSOS NUTRIENTES
Revista Chilena de Nutrición, vol. 32, núm. 3, diciembre, 2005
Sociedad Chilena de Nutrición, Bromatología y Toxicología
Santiago, Chile

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=46914633002>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

ARTÍCULOS DE ACTUALIZACIÓN

LA APOPTOSIS Y SU RELACIÓN CON DIVERSOS NUTRIENTES

APOPTOSIS AND ITS RELATIONSHIP WITH DIVERSE NUTRIENTS

Juan Diego Zamora S. (1), Isabel C. Otárola A. (1), Oscar Brenes G. (2)

(1) Programa de Maestría en Nutrición Humana, Universidad de Costa Rica.

(2) Programa de Maestría en Ciencias Biomédicas con Énfasis en Fisiología Celular, Universidad de Costa Rica.

ABSTRACT

The homeostasis of the organism is maintained by a balance between cell division and death, apoptosis being one of the main mechanisms that regulate cell death. This process involves a quality control and a reparation pathway. A long list of diseases has been associated to a malfunctioning of this process, going from degenerative diseases such as Alzheimer's, to proliferative ones, like cancer, including also autoimmune disorders, and others. It has been shown that different compounds, and nutrients from the diet, or derived from it, are closely related to apoptotic mechanisms, promoting, or inhibiting this type of cell death, affecting human health positively or negatively. These compounds have been associated to certain diseases. Among the most characterized of these nutrients are some amino acids and molecules with anti-oxidant activity such as zinc and the vitamins A and E, which are mainly antiapoptotic. On the other hand, isoflavones, omega 3 fatty acids, cholesterol, as well as butyric, arachidonic, and linoleic acids, are mainly proapoptotic. Some compounds like terpenoids have been associated with either anti or proapoptotic properties. All of these nutrients act at different levels of the apoptotic pathways, so the elucidation of their properties will help to develop complex therapies to prevent, treat or function as coadjuvants in the treatment of different diseases.

Key Words: *Apoptosis, biochemistry, nutrition, nutrients, diet.*

Este trabajo fue recibido el 26 de Agosto de 2005 y aceptado para ser publicado el 21 de Noviembre de 2005.

INTRODUCCIÓN

En los organismos multicelulares la homeostasis se logra gracias a un balance entre la división celular y la eliminación de células. Por ejemplo se ha descrito que en una persona

adulto cerca de 10 billones de células mueren cada día, simplemente para mantener el balance con el número de nuevas células que se producen (1). Ambos procesos son estrictamente regulados para permitir el desarrollo de nuevas condiciones y brindar protección contra agentes dañinos y contra diversas patologías.

El ser humano presenta diferentes mecanismos que regulan esta muerte celular, los cuales son esenciales para el adecuado desarrollo y mantenimiento de la homeostasis en el organismo. Las células crecen controladamente gracias a la expresión e inactivación de diferentes genes que controlan las señales de división y muerte en estadios definidos de diferenciación y en respuesta a estímulos fisiológicos determinados (1-4).

Todos estos procesos pueden afectarse por diferentes sustancias que ingresan al organismo con la dieta. Se ha demostrado que una serie de compuestos o nutrientes presentes en la dieta o derivados de la misma están estrechamente relacionados con mecanismos que pueden afectar positiva o negativamente la salud y que un nutriente es capaz de influenciar la transcripción, la traducción y los procesos metabólicos post-traduccionales (17). Así las plantas han jugado un rol en el mantenimiento de la salud humana por miles de años y han servido a los humanos como fuentes de medicinas. La Organización Mundial de la Salud estima que alrededor del 80% de la población mundial recurre a las plantas de medicina tradicional para su cuidado (16). Por lo tanto es importante explorar los efectos de los nutrientes en los alimentos sobre el organismo, que permitirían desarrollar programas nutricionales u otros, para prevenir el desarrollo de los diversos males o ayudar a su tratamiento.

La apoptosis

Uno de los principales mecanismos que regulan la muerte celular es la apoptosis (1-5). Este fenómeno fue descrito por Carl Vogt en 1842, asociado a ciertos cambios morfológicos, pero el término fue introducido en 1972 por Kerr, Wyllie y Curie (6), proveniente del griego y cuyo significado es «caída de las hojas de un árbol o de los pétalos de una flor» (5).

La apoptosis se ha definido como un mecanismo fisiológico de muerte programada (inherente al desarrollo celular), una especie de «suicidio» celular, caracterizado por eventos morfológicos, bioquímicos y moleculares distintivos que requieren una regulación coordinada de genes específicos (7).

La muerte apoptótica puede ser desencadenada por una variedad de estímulos, diversas señales que pueden ser fisiológicas o estimulaciones ambientales exógenas (1,3,4); además, no todas las células mueren necesariamente en respuesta al mismo estímulo, ya que es un proceso complejo que puede variar según el tipo de célula y tejido (1-4).

Se ha establecido que las características de la célula apoptótica difieren de las observadas en las células que sufren otros tipos de muerte como la necrosis (3,4,11).

En la necrosis la muerte es un proceso «pasivo» que no requiere de síntesis proteica y se caracteriza por procesos violentos como daño mitocondrial y una rotura de la membrana, proceso osmótico desmesurado y finalmente lisis celular y liberación de su contenido al medio

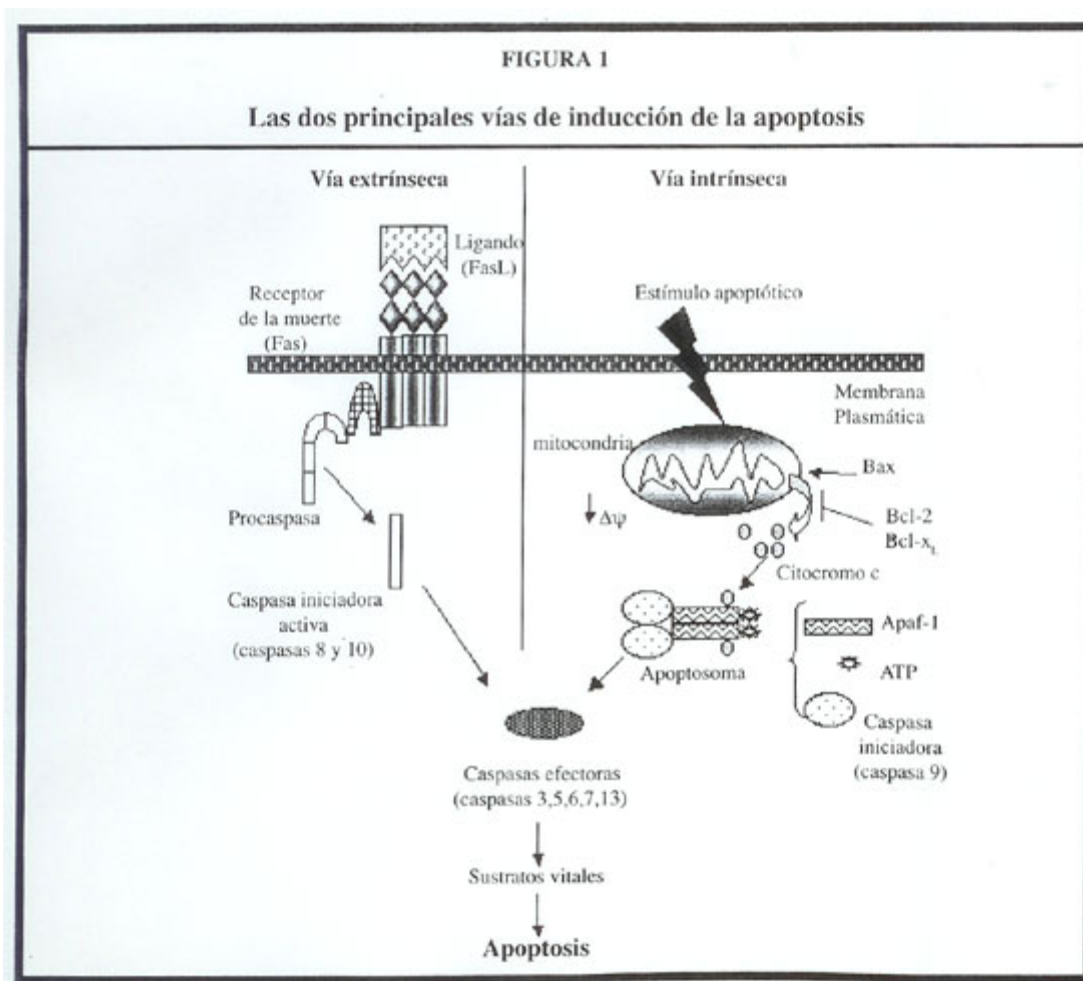
exterior atrayendo células inflamatorias (6,9,12). Se ha afirmado que la apoptosis es un proceso activo que implica síntesis proteica y el contenido intracelular nunca es liberado al medio circundante, por lo tanto no desencadena reacciones inflamatorias (6).

Entre las características morfológicas distintivas de la apoptosis se puede nombrar una condensación temprana de la cromatina y desintegración nucleolar, que lleva a la formación de masas de cromatina perinuclear y a la disminución del tamaño nuclear, además hay compactación del citoplasma y de organelos (excepto mitocondrias y ribosomas) y alteraciones del citoesqueleto, que llevan a un encogimiento celular. De igual manera ocurre la fragmentación intranuclear del ADN y la pérdida sistemática de diferentes sustratos vitales ambas por efecto de proteasas específicas como las caspasas (6).

Las caspasas son una subfamilia de 13 cistein-proteasas que son sintetizadas de manera inactiva (zimógenos) y son activadas por corte proteolítico. Las caspasas en la apoptosis se pueden clasificar en dos grupos: las iniciadoras (de señalización o que activan a otras caspasa) como las 2, 8, 9 y 10; y las efectoras o ejecutoras como las 3, 6 y 7 que hidrolizan sustratos selectivos (6).

Todo esto lleva a la fragmentación de la célula, formando pequeñas vesículas llamadas cuerpos apoptóticos aún rodeados de membrana; la cual cambia de composición dándose una translocación de la fosfatidilserina a su superficie la cual sirve de señal de reconocimiento para macrófagos y así los cuerpos son rápidamente fagocitados (6,13).

Existen dos principales rutas de señalización mediante las cuales una célula se vuelve apoptótica (figura 1). La vía extrínseca, la cual es iniciada por la unión de ligandos específicos a ciertos receptores de la superficie celular llamados receptores de la muerte. Ésta interacción lleva a la activación de la caspasa 8 quien comienza una cascada de activación de otras moléculas llevando a la muerte celular. La otra vía corresponde a la intrínseca, la cual es iniciada a nivel mitocondrial y que lleva a la conformación del apoptosoma, un complejo de proteínas que genera la activación de la caspasa 9 quien inicia la cascada que llevará a la muerte por apoptosis (8).



La apoptosis y el surgimiento de diversas enfermedades

El papel fundamental de la apoptosis es un adecuado mantenimiento de tejidos y órganos al proveer una muerte celular controlada y así lograr un adecuado balance entre la muerte y la proliferación celular (1,3,4,8). Este mecanismo de muerte interviene en importantes procesos fisiológicos como la embriogénesis, la renovación tisular, el mantenimiento de la homeostasis, el desarrollo y funcionamiento del sistema inmune (9,10).

La apoptosis, actúa como un control de calidad y un mecanismo de reparación (14), por lo tanto hoy en día existe una larga lista de enfermedades que se han asociado con alteraciones en ella. Se sabe que el aumento o la inhibición de la apoptosis puede contribuir al surgimiento y patogénesis de diversas enfermedades humanas o provocar anomalías del desarrollo (8,14).

Factores que aumentan el proceso apoptótico contribuyen al origen de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson, el Alzheimer, la esclerosis lateral amiotrófica y enfermedades del sistema inmune como la hepatitis. También se han relacionado otras patologías como son la isquemia miocárdica, enfermedades inflamatorias, ictericia obstructiva, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) entre otras (1-4,6,10).

Por otro lado, factores que disminuyen la apoptosis parecen contribuir al surgimiento y desarrollo de tumores y cánceres (5,6,8,12,14).

La apoptosis interviene también en los eventos de formación del repertorio de células T y B eliminando por procesos de selección negativa (delección clonal) los clones autorreactivos en el timo y la médula ósea, por lo que factores que inhiben el proceso de la apoptosis pueden generar desórdenes en el sistema inmune, tales como la diabetes autoinmune (15). Los linfocitos T maduros, bajo ciertas condiciones, como al final de una respuesta inmune, también son eliminados por apoptosis y esta interviene en mecanismos de tolerancia central y periférica, en el establecimiento de la memoria inmunológica y en los mecanismos citolíticos de células asesinas naturales (NK) y linfocitos T citotóxicos, lo que corrobora su papel inmunorregulador (2,4,6) y apoya el hecho de que desregulaciones llevan también a desórdenes en infecciones virales (1,6) y enfermedades inflamatorias (5,6, 8,12,14).

Se ha estudiado bastante el efecto de desregulaciones en la apoptosis en el desarrollo de neoplasias. Las células cancerosas surgen de múltiples defectos genéticos causados por exposición al ambiente, a la dieta o a agentes infecciosos, entre otros (16) y en ellas se han modificado diversas vías celulares incluyendo la resistencia a la apoptosis (18). La importancia que tiene la apoptosis con respecto al proceso de carcinogénesis es el de proveer un mecanismo fisiológico que elimina las células anormales o defectuosas, por lo tanto, adquirir resistencia a la apoptosis es un prerrequisito para el desarrollo y progresión de todo cáncer (8). Además la resistencia a un tipo de apoptosis inducida por suspensión, llamada anoikis, es uno de los pasos primordiales para el proceso de la metástasis tumoral, ya que es la encargada de eliminar las células que se sueltan de sus vecinas e intentan migrar por la circulación a nuevos tejidos (19).

La dieta

Se ha evidenciado que ciertos nutrientes pueden tener la capacidad de modular el mecanismo de la apoptosis ya sea activándola o inhibiéndola. Estudios epidemiológicos y en animales han identificado asociaciones entre ciertas dietas y el riesgo de diversos males, hasta el punto de que hoy se han determinado varios compuestos en los alimentos con características tanto pro-apoptóticas como anti-apoptóticas (10,20), y por lo tanto la dieta puede afectar el desarrollo de cualquiera de las enfermedades antes mencionadas, siendo el caso más claro y más estudiado el del cáncer.

Se considera que componentes anticancerígenos en la dieta pueden tener una función importante al incrementar la expresión de los componentes pro-apoptóticos, tanto en las células precancerosas, eliminándolas y así deteniendo la iniciación de la neoplasia, como en las ya establecidas, afectando el desarrollo tumoral (10,12,20).

La dieta también puede afectar la carcinogénesis desde otro punto de vista. Se sabe que muchos carcinógenos pueden ser metabólicamente transformados en especies menos peligrosas por enzimas Fase II, tales como el glutatión transferasa y el UDP glucoronil-transferasa, o ser más bien aumentados o reforzados por enzimas Fase I tales como el citocromo P-450 (3,10,21).

Se han identificado más de 40 componentes en la dieta que funcionan como inductores de las enzimas Fase II, estos promueven a las enzimas y tienden a suprimir la iniciación de carcinógenos, aumentando la eliminación de especies tóxicas, además de que pueden generar apoptosis debido a depleción/oxidación del glutathione (10,12, 21). Existen agentes que pueden incrementar la actividad de las enzimas Fase I aumentando el potencial iniciador de un carcinógeno (12).

Nutrientes que afectan el proceso apoptótico

Dado que la dieta puede producir diversas enfermedades por diferentes mecanismos, siendo la apoptosis uno de los más importantes (4,10,12), es de suma importancia analizar más a fondo los efectos de algunos nutrientes (tablas 1 y 2).

Antioxidantes

Los oxidantes celulares llamados especies reactivas de oxígeno (ROS), son producidos constantemente en las células animales y humanas. Cantidades excesivas de ROS pueden inducir daño oxidativo en los componentes y macromoléculas celulares como lípidos, proteínas y ADN, lo que puede desencadenar la apoptosis y promover una serie de enfermedades (16). Además los ROS son mediadores esenciales de la fagocitosis antimicrobiana, de reacciones de detoxificación y de la apoptosis.

Se ha observado que los ROS parecen tener un rol importante en un tipo especial de apoptosis llamado anoikis ya que al desprenderse una célula endotelial se registra un rápido ascenso en los niveles de ROS probablemente provenientes de la mitocondria. Se ha observado una correlación entre los niveles de ROS y la cantidad de muertes celulares (23); por lo tanto el estrés oxidativo puede activar la apoptosis.

Se conoce que los antioxidantes inhiben directamente la apoptosis en muchas líneas celulares (10). La presencia de antioxidantes en el medio inhibe la actividad de JNK (Jun NH2-terminal Kinase) y de la caspasa 3 inhibiendo la apoptosis y presentándose una correlación positiva entre los niveles de ROS y la actividad de la caspasa (23).

La glutathione o sus componentes aminoácidos protegen las células RPE contra la apoptosis inducida por oxidación. Las concentraciones de glutathione en plasma son incrementadas por un alto consumo de antioxidantes provenientes de frutas y vegetales, ya que los antioxidantes inducen la síntesis celular de la glutathione; por lo que podría prevenirse la apoptosis inducida por oxidación y así proteger contra enfermedades degenerativas como la degeneración macular relacionada con la edad (ARMD).

Se ha observado que el tratamiento in vitro en cultivos de células RPE con dimetilfumarato (DMF, componente no nutritivo encontrado en frutas como las manzanas) u oltipraz, incrementa la glutathione celular y protege contra la apoptosis inducida por oxidantes (10).

Las partículas de LDL oxidadas contribuyen al desarrollo de las placas ateroscleróticas, y

pueden inducir la apoptosis directamente. Se sabe que un aumento en los procesos apoptóticos en los vasos con lesiones ateroscleróticas puede originar displasia fibromuscular focal y degeneración de la capa media de las arterias coronarias (10).

Las partículas LDL oxidadas también pueden modular la inflamación y los mediadores trombogénicos; por lo que la prevención de su oxidación con antioxidantes podría inhibir la progresión de la aterosclerosis (10). Muchos estudios han reportado los efectos favorables de las fórmulas antioxidantes (completas) sobre varios parámetros del balance oxidante/antioxidante, pero ninguno de ellos ha focalizado si estas fórmulas pueden regular la apoptosis (24).

Por lo tanto el consumo de antioxidantes exógenos (vitaminas E, C, β -carotenos y otros) podrían proteger contra el cáncer y otras enfermedades previniendo el daño oxidativo a los componentes celulares, y ayudar en enfermedades degenerativas disminuyendo la apoptosis inducida por el estrés oxidativo (25). Sin embargo, debe manejarse con cuidado los niveles de antioxidantes en la dieta, ya que una cantidad excesiva de antioxidantes podrían interferir con las funciones protectoras de la apoptosis y aumentar el crecimiento tumoral (48).

Vitaminas E y A

Se asocia a la vitamina E con la inhibición de la apoptosis (31) por dos posibles mecanismos. Primero, se puede restaurar la función mitocondrial inhibiendo así la liberación del citocromo c (47) y segundo por presentar propiedades antioxidantes (48).

Se ha observado que la vitamina E inhibe la apoptosis de neuronas creciendo en cultivo y previene la degeneración neuronal inducida por el péptido beta amiloide (46).

Un estudio clínico con pacientes con Alzheimer mostró que la vitamina E a una dosis de 2000UI/d disminuye la progresión de la enfermedad, disminuyendo la tasa de muerte neuronal por seis meses y que el consumo elevado de antioxidantes podría retardar el inicio de los síntomas, pero su consumo no tiene efecto sobre la función cognitiva y esta misma dosis tampoco tiene efecto sobre la enfermedad de Parkinson (10).

<p>TABLA 1</p> <p>Mecanismos de acción de nutrientes con efecto pro-apoptóticos y patologías o procesos asociados a su exceso o deficiencia</p>		
Nutriente	Mecanismos de acción	Patol./Proc. asociado
Monoterpenoides	Descenso de Ras	Carcinogénesis Desarrollo tumoral
	Inhibición de isoprenilación de proteínas	
	Inhibición/Inducción de enzimas fase I	
	Inducción de enzimas fase II	
	Inducción de c-Jun, TGF- β , TGF- β R y M6P/IFG-II R	
Diterpenoides	Descenso de survivina y Bcl-xL	Desarrollo tumoral
	Activación de caspasas 8 y 3	
	Ligero aumento de Bax	
Isoflavonas	Descenso en proteínas quinasas, topoisomerasa II, EGFR y MMPs.	Carcinogénesis, Desarrollo tumoral Angiogénesis
	Aumento en Bax/Bcl-2, p21 WAF1/CIP1, caspasa 3, HSPs y anexinas	
Ácidos grasos	Cambios en vías de señalización	Carcinogénesis Desarrollo tumoral Proliferación celular Desórdenes proinflamatorios y autoinmunes
	Aumenta la liberación del citocromo c	
	Aumenta la expresión de caspasas pro-apoptóticas e inhibidores de cdk	
	Inactivación de Bcl-2	
	Aumento de Fas y la caspasa 8	
Ácido butírico	Inducción de enzimas fase II	Carcinogénesis
	Despolarización de membrana mitocondrial con liberación del citocromo c	
	Aumento de expresión de Fas y FasL	
Ácido araquidónico		Carcinogénesis Progresión tumoral
Ácido linoleico	Disminuye síntesis de ADN	Carcinogénesis Progresión tumoral
	Aumenta ratio Bax/Bcl-2	
	Afecta expresión y localización de la PKC	
Esfingolípidos	Aumento de ceramidas y esfingosina.	Carcinogénesis Desarrollo tumoral
Colesterol		Aterosclerosis

Estudios epidemiológicos han demostrado una relación inversa entre el consumo de vitamina E y la enfermedad aterosclerótica en hombres y mujeres; sin embargo la suplementación de esta vitamina a pacientes con enfermedad coronaria no ha mostrado efectos protectores contra futuros eventos de infarto de miocardio (10). Se ha observado que muchos pacientes que sufren de disfunciones del olfato o del gusto tienden a tener un bajo consumo de vitamina E, por lo que se ha sugerido que juega un importante papel en el adecuado crecimiento y diferenciación de las células troncales en las papilas gustativas y el epitelio olfatorio (45), sin embargo la relación específica entre ambos es poco clara.

Hay evidencias que los antioxidantes como las vitaminas A y E pueden proteger a las células

contra el daño oxidativo al ADN, y prevenir la acumulación de defectos genéticos que llevan al desarrollo de cánceres. Sin embargo muchas células neoplásicas son sensibles a la apoptosis desatada por los ROS, por lo tanto los antioxidantes pueden inhibir esta apoptosis y acelerar así el desarrollo de tumores ya establecidos. Estos efectos potencialmente opuestos pueden explicar los resultados mixtos obtenidos en estudios que evalúan los efectos de la suplementación de vitaminas sobre las tasas de cáncer (48,49).

Estudios en ratones han demostrado que un bajo consumo de la vitamina A y E genera altos niveles de ROS en tumores primarios y metastásicos (48) y al eliminar los antioxidantes en la dieta, aumenta el porcentaje de células apoptóticas hasta en un 500%, disminuyendo el tamaño, he incluso el potencial metastásico de los tumores, efecto provocado en modelos de cáncer de mama y de cerebro (48,49).

Terpenoides

Estos compuestos están presentes en cualquier comida natural y se pueden dividir en tres clases principales: mono, di y tetraterpenos (16).

<p>TABLA 2</p> <p>Mecanismos de acción de algunos nutrientes anti-apoptóticos y algunas patologías asociadas a su exceso o deficiencia</p>		
Nutriente	Mecanismos de acción	Patol./Proc. asociado
Antioxidantes en general	Descenso de ROS, JNK y caspasa 3	Degeneración macular relacionada a la edad Aterosclerosis Displasia fibromuscular focal Degeneración de capa media de arterias coronarias
	Aumento de síntesis de glutatión	
Vitaminas E y A	Disminuye liberación del citocromo c	Disfunciones del olfato y el gusto Alzheimer Aterosclerosis Proliferación tumoral
	Antioxidantes	
Diterpenoides	Antioxidantes	Carcinogénesis
Tetraterpenoides	Antioxidantes	Carcinogénesis
	Estimulación de comunicaciones intercelulares	
Metionina Tryptofano Isoleucina Colina	Descenso de ceramida y actividad de las caspasas.	
Glutamina	Preserva integridad y funcionalidad de las mitocondrias	Carcinogénesis
	Precursor del glutatión	
	Inactiva caspasas 8 y 3	
Zinc	Estabiliza membranas	Disminución del sistema inmune
	Antioxidante	
	Disminuye actividad de las caspasas	

Muchos estudios han demostrado que diferentes monoterpenos inhiben la iniciación y promoción de la tumorigénesis en modelos animales, y pueden inducir la regresión de tumores mamarios y pancreáticos establecidos. Se ha reportado que el limoneno, carvone, carveol, mentol, alcohol perillil y geraniol previenen la carcinogénesis y su desarrollo, o generan regresión en tumores de riñón, piel, pulmón, estómago, mama, colon, páncreas, melanomas y leucemias (16).

Dicha inhibición en la formación de tumores y los efectos en la promoción y regresión del tumor en animales con monoterpenos ocurre a través de diferentes mecanismos, los cuales pueden incluir la inducción de apoptosis en células cancerosas (10).

Los mecanismos propuestos para sus propiedades quimioterapéuticas y quimiopreventivas incluyen la inhibición de la prenilación de proteínas afectando la transducción de señales, disminución de Ras, inducción de c-Jun quien junto con el factor de transcripción AP-1 juega un papel importante en la muerte celular, también generan inducción del factor de crecimiento transformador β (TGF- β) y su receptor (TGF- β R) quienes pueden inducir apoptosis en células transformadas y del complejo manosa-6-fosfato/receptor del factor de crecimiento tipo-insulina II quien es un posible supresor de tumores (10,16).

Entre los diterpenos, los retinoides como el all-trans-retinol y tanto el ácido retinoico all-trans, como su isomero 13-cis, han mostrado tener un efecto importante al suprimir el desarrollo de cáncer de piel, mama, cavidad oral, pulmón, próstata, hígado, páncreas y vejiga en modelos animales; además de inhibir la proliferación celular in vitro en células de adenocarcinoma y hepatocarcinoma humano, también inhiben el desarrollo del cáncer primario de piel, cabeza y cuello después de cirugía o radioterapia y de pulmón e hígado en mujeres premenopáusicas, además son útiles en el tratamiento de leucemias promielocíticas. Esos efectos se han asociado a su capacidad de antioxidantes tanto primarios como sinérgicos (16), aunque también se ha probado que pueden generar apoptosis directamente (50).

Se ha probado que los mecanismos mediante los cuales los retinoides desencadenan la apoptosis pueden variar dependiendo de la línea celular utilizada, aun cuando sean ambas del mismo tipo de cáncer, pero dejando de lado las líneas utilizadas. Entre los mecanismos observados se han visto descensos en las moléculas anti-apoptóticas survivina y Bcl-xL, activación de caspasas 8 y 3 y ligeros aumentos de la pro-apoptótica Bax, entre otros (50). Varios estudios epidemiológicos con tetraterpenoides demuestran que los carotenoides son agentes potenciales en la prevención de las carcinogénesis, observándose reducciones en la mortalidad por cáncer de estómago y displasia esofágica; además ciertos datos sugieren que la incorporación de alimentos ricos en luteína a la dieta diaria reduce el riesgo de desarrollar cáncer de colon (16). Estudios in vitro señalan que la incorporación de licopeno reduce la apoptosis inducida por etanol y reduce el riesgo de cáncer digestivo, de próstata y pulmón (22).

Los carotenoides han demostrado ser muy efectivos contra los radicales libres, sin embargo; por sí solos son antioxidantes muy poco efectivos, pero actuando sinérgicamente con

tocoferoles pueden cumplir satisfactoriamente su función de antioxidante (16). Por lo tanto el efecto positivo de los carotenoides se ha asociado a sus propiedades antioxidantes, pero también a la inducción y estimulación de la comunicación intercelular vía «gap junctions», regulando el crecimiento, la diferenciación y la apoptosis (22).

Estudios clínicos con humanos y animales demostraron que grupos específicos de tetraterpenoides, especialmente el β -caroteno aumentan la mortalidad por cáncer de pulmón en individuos fumadores. Este efecto negativo se ha atribuido a que la atmósfera rica en radicales libres en los pulmones de los individuos expuestos al humo del cigarro puede aumentar la oxidación del β -caroteno y así la formación de ciertos metabolitos que aceleran el proceso de tumorigénico (16,17).

Isoflavonas

El consumo de una dieta rica en soya se ha asociado con un descenso del riesgo de cáncer en humanos. Su consumo inhibe el desarrollo de tumores en modelos animales. Esfuerzos por identificar los componentes activos de la soya han identificado a las isoflavonas tales como la genisteína.

Se ha encontrado que la genisteína inhibe la formación de tumores en mama, próstata y vejiga, en modelos animales. In vitro puede inducir la apoptosis de células de cáncer de pulmón, mama, vejiga y próstata en humanos; por lo que se han propuesto muchos mecanismos para explicar los efectos anticancerígenos y proapoptóticos de la genisteína; el cual es un inhibidor de proteínas tirosin kinasas afectando vías de señalización, de la topoisomerasa II afectando la condensación del ADN y de la angiogénesis. Se ha observado que factores proapoptóticos como Bax y p21 WAF1/CIP1 son inducidos por la genisteína, mientras que el factor antiapoptótico Bcl-2 es inhibido por ésta en las células cancerosas de pecho y próstata, lo que señala un posible mecanismo (10).

Se ha probado que la quercetina inhibe la proliferación de las células de cáncer de colon provocando apoptosis ya que aumenta la actividad de la caspasa 3 y afecta varias moléculas como las proteínas de choque térmico y las anexas, siendo éstas importantes en el proceso de apoptosis (26). La caspasa 3 y la luteolina inactivan los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), llevando a la inducción de apoptosis en células de cáncer y producen reducción en los niveles de FAK (focal adhesión kinase) fosforilado y de metaloproteinasas de matriz (MMP) secretadas, conduciendo a una supresión del potencial invasivo y de la migración celular in vitro (27). Por lo tanto las isoflavonas pueden inhibir el estado de promoción/progresión del cáncer. Sin embargo se requieren más investigaciones para determinar claramente un mecanismo (10).

Metionina, triptofano, isoleucina y colina

Normalmente las células en cultivo mueren cuando son privadas de nutrientes esenciales. Se reporta que líneas celulares neuronales de continua proliferación y neuronas post-mitóticas aisladas del cerebro de ratas, sufren apoptosis cuando son privadas de nutrientes esenciales como la metionina, el triptofano o la isoleucina (20).

La acumulación de ceramida y la activación de diversas caspasas es un rasgo común en la muerte por deficiencias de cada nutriente de forma independiente (20).

Son diversas las observaciones que sugieren que la deficiencia de cada uno de los nutrientes estudiados, activa diferentes vías de señalización para desencadenar la apoptosis; por ejemplo, un subclón de las células PC12 que fueron resistentes a la apoptosis inducida por deficiencia de colina no fue resistente a la inducida por deficiencia de triptofano y además son múltiples las caspasa involucradas en este proceso de privación y estas transmiten señales paralelas (20).

Glutamina

Se ha demostrado que la ingesta oral de glutamina (Gln) previene parcialmente la apoptosis inducida por el ejercicio en neutrófilos de ratas, posiblemente debido a la preservación de la integridad y funcionalidad mitocondrial (28).

La glutamina tiene un efecto antiapoptótico en células del intestino, ya que con solo retirar la glutamina del medio las células entran en apoptosis; mientras que en las células de rata se ha comprobado que la glutamina previene la muerte inducida por oxidantes o choque térmico sirviendo como un precursor para el glutatión, un potente antioxidante (29).

La glutamina también previene la apoptosis inducida por citoquinas gracias a la inactivación de las caspasas 8 y 3 en células del epitelio del colon. Estudios con neutrófilos de rata y células de leucemia humana indican que el eliminar la Gln induce apoptosis espontánea (29).

Grasa dietaria

Se ha estudiado la relación entre el consumo de grasa y la incidencia del cáncer, en donde las asociaciones más fuertes han sido principalmente con cáncer de colon, mama y próstata, siendo importantes factores de riesgo tanto la cantidad, como el tipo de grasa ingerida (10).

Una dieta alta en grasas poli-insaturadas, ricas en ácidos grasos omega 3 (como el aceite de pescado) pueden disminuir el riesgo de cáncer, inhibir el desarrollo de tumores en modelos animales y aumentar la tasa de apoptosis (10).

Estudios epidemiológicos y preclínicos han demostrado que el consumo de dietas ricas en ácidos grasos omega 3, como el ácido docosahexaenoico (DHA) inhiben los tumores de colon modulando vías de señalización que alteran la expresión génica relacionada con el crecimiento del tumor e induciendo apoptosis mediante la inducción de la liberación del citocromo c y aumentando la expresión de las caspasa pro-apoptóticas 10, 13, 8, 5 y 9; además de darse la activación de los inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas e inactivación de los genes anti-apoptóticos de la familia Bcl-2, entre otros efectos (30).

Sin embargo, otros estudios han demostrado que la aplicación de ácido docosahexaenoico

mediante preincubación de células con él, más que inducir, atenúa la apoptosis inducida por TNF (31).

Se han observado propiedades antiinflamatorias en las dietas ricas en estos ácidos. Estudios in vitro han demostrado que las dietas ricas en éstos ácidos promueven la muerte por apoptosis de los linfocitos Th1 proinflamatorios; debido a que se incorporan los ácidos en la membrana de las células y afectan vías de señalización relacionadas con los receptores de la muerte, Fas y la caspasa 8; además de llevar a la activación de factores de transcripción que producen aún más caspasa 8. Esto es de gran importancia porque dichos linfocitos están implicados en la patogénesis de diversas enfermedades inflamatorias y autoinmunes (32).

La alimentación in vivo con el DHA y EPA (ácido eicosapentaenoico) o la mezcla de ambos ha generado un aumento en la tasa de apoptosis en células tumorales de glándula mamaria, hígado y colon de modelos animales. De manera similar su adición a un medio de cultivo induce la apoptosis en líneas celulares de cáncer humano de mama, colon, páncreas, melanomas, linfomas y leucemias (33).

Ácido butírico

El consumo de fibras se ha asociado a un menor riesgo en sufrir cáncer de colon. La fibra es metabolizada por bacterias dentro del lumen del intestino y transformada a butirato y otros ácidos grasos de cadena corta, tales como propionato y acetato; siendo el butirato una fuente primaria de energía para las células colónicas epiteliales, además que su papel en la quimioprevención puede involucrar mecanismos que no se relacionan con esta función (10).

Por el contrario parece relacionarse más que el butirato es un inductor de enzimas Fase II. Se ha encontrado que a rangos de concentración similares, tanto el butirato, como su triglicérido análogo inducen la apoptosis en cultivos colorectales, linfoides y en células de carcinoma mamario (10).

El butirato induce la diferenciación terminal en células colorectales, prostáticas y linfoides; por lo que las células diferenciadas acumulan mitocondrias con ultraestructuras alteradas, lo que puede conducir a la despolarización mitocondrial, liberación del citocromo c y por tanto activar la apoptosis (10).

Se ha encontrado que el tratamiento con butirato aumenta la expresión de Fas y FasL. Éstos resultados indican que el butirato y por tanto la fibra podrían inducir la apoptosis tanto por la vía mitocondrial, como por la dependiente de receptores de la muerte (10).

Ácido araquidónico

Se ha descrito el papel de la apoptosis en el cáncer de colon basado en los cambios en el volumen de fosfolípidos y metabolismo del ácido araquidónico. Se ha observado que las grasas saturadas inducen la liberación de este ácido, el cual es un sustrato para la ciclooxigenasa (COX).

La actividad de COX-2 se asocia con una inhibición de apoptosis, de hecho la expresión de ésta se encuentra elevada en los carcinomas colorectales humanos y en la mucosa colónica y tumores en ratas (10).

Diversos estudios han demostrado que inhibidores de la transformación de fosfolípido-araquidonato (enzima CoA-independiente transacilasa (CoA-IT)) bloquean dicho proceso, presentándose un incremento en los niveles de ácido araquidónico libre, que parece ser un importante señalador celular para inhibir la proliferación celular e inducir la apoptosis en las células neoplásicas. La transformación del araquidonato organizado por la CoA-IT es necesario para las células cancerosas, para mantener niveles bajos de ácido araquidónico no esterificado (34).

El araquidonato celular es esencial para el proceso de señalización, pues las células HL60 depletadas de araquidonato fueron más resistentes a la apoptosis inducida por la inhibición de CoA-IT. Estos descubrimientos sugieren que la susceptibilidad de las células a la inducción de la apoptosis está relacionada con su capacidad de movilizar el ácido araquidónico libre, esto indica que alguna alteración en el mecanismo enzimático que regula los niveles de ácido araquidónico pueden afectar la proliferación y supervivencia de la célula (34).

Ácido linoleico

Hay evidencia que demuestra que el ácido linoleico conjugado (CLA) inhibe la iniciación y la promoción y progresión de los tumores (33), inhibe la carcinogénesis mamaria en ratas cuando éstas lo ingieren previo al carcinógeno o durante la promoción de la fase de carcinogénesis.

El CLA inhibe el crecimiento de los organoides de células mamarias epiteliales (MEO), inhibición mediada por la reducción en la síntesis de ADN y por una estimulación de la apoptosis; afectando ya sea desde expresión, o localización de las isoenzimas de la proteína quinasa C epitelial (PKC) (35,36).

El CLA puede actuar directamente para inhibir el crecimiento, inducir la apoptosis de los MEO y prevenir el cáncer de pecho, por su habilidad de reducir la densidad mamaria epitelial. Los mecanismos de inhibición de la carcinogénesis pueden incluir la reducción de la proliferación de la célula, alteraciones en los componentes del ciclo de la célula y la inducción de la apoptosis (35,36).

Se ha probado que el CLA inhibe el crecimiento de líneas celulares de cáncer de próstata y que induce apoptosis en tejido adiposo, glándulas mamarias y colon. Además disminuye la proliferación, e induce apoptosis en el cáncer de colon en ratas. (37).

El mecanismo en estos casos se ha asociado a un aumento significativo en el ratio Bax/Bcl-2, siendo Bax una molécula pro-apoptótica que estimula la liberación del citocromo c (8,37).

El CLA inhibe la formación de lesiones malignas incrementando de forma significativa la apoptosis (38). El mecanismo por el cual activa la apoptosis no está establecido del todo (33).

Esfingolípidos

Se encuentran en la dieta y son constituyentes de las membranas y otras estructuras del cuerpo ricas en lípidos. Aunque no se cuenta con estudios epidemiológicos de éste compuesto, se sabe que es alto en alimentos lácteos y productos de soya, los cuales han sido asociados con propiedades anticancerígenas (10).

Los esfingolípidos protegen contra el cáncer de colon en modelos animales, ya que en el colon, la esfingomielina de la dieta es convertida en ceramida y esfingosina por la sucesiva acción de la esfingomielinasa y ceramidasa. La función de la ceramida y la esfingosina como segundos mensajeros intracelulares es promover la detención del crecimiento y la apoptosis (10).

En los tumores de colon en ratas y humanos, la expresión de la esfingomielina es menor que en las células endoteliales colónicas normales (10).

La esfingomielina dietaria podría actuar sobre las células cancerosas en un estado de desarrollo temprano además la ceramida o sus análogas solubles en agua, pueden inducir apoptosis en estados posteriores del desarrollo del tumor. Sin embargo aún se requieren más estudios para definir el papel de apoptosis inducida por esfingolípidos como mecanismo preventivo del cáncer (10).

Colesterol

La hipercolesterolemia, edad, género, hipertensión, fumador y diabetes son los mayores factores de riesgo para la aterosclerosis. Dietas bajas en colesterol pueden disminuir el colesterol sérico y proveer beneficios al riesgo de aterosclerosis (10).

Los niveles de colesterol sanguíneo particularmente el ratio de los LDL a HDL, afectan el desarrollo de la placa aterosclerótica. En presencia de altos niveles de HDL, el colesterol puede ser removido de la placa. Estudios in vitro muestran que la 7-cetocolesterol, un producto de la oxidación del colesterol, puede inducir directamente la apoptosis en las células del músculo liso y en macrófagos, lo que lleva a creer que el papel del colesterol en la aterosclerosis puede estar mediado en parte por la inducción de apoptosis (10).

Estudios han revelado que los macrófagos cargados de colesterol libre son inductores de apoptosis, más potentes que los macrófagos que no están cargados, pues durante los estadios tempranos de estos macrófagos, una fracción de células exhiben cambios bioquímicos que son indicadores de apoptosis. Se demostró que con el retiro del colesterol, luego de 6 meses, se puede afectar la composición de la célula y no la densidad de la placa, dichos cambios se asociaron a una fuerte reducción de la replicación celular y muerte celular

apoptótica. Estos estudios pueden ayudar a explicar el beneficio de la terapia con disminución de lípidos, sobre la estabilización de la placa (39,40).

Zinc

El zinc tiene efectos antiapoptóticos sobre una serie de células, ya que el mineral tiene funciones como agente estabilizador de membrana y como antioxidante, mientras que ante una deficiencia del mismo puede verse inducida la apoptosis; esto puede tener un efecto importante sobre la función inmune (41,42).

Se ha demostrado que la función de barrera de las células endoteliales vasculares es interrumpida por una deficiencia de zinc, ante la cual hay un estrés celular oxidativo y que es inducida por la exposición al ácido linoleico y/o al factor de necrosis tumoral α (TNF- α), una citoquina inflamatoria. Dicho estrés puede ser parcialmente bloqueado por la suplementación con zinc (41).

El mecanismo subcelular por el cual el zinc afecta la apoptosis no es muy conocido pero se cree que puede ocurrir, en parte por la vía de inhibición de las caspasas tales como la caspasa-3; cuya actividad en las células endoteliales puede ser inducida por el ácido linoleico y el TNF- α , de forma independiente (41).

Las deficiencias en la inmunidad humoral y celular causada por la deficiencia de zinc puede ser en parte resultado de un descenso en el número de células T y B causado por el incremento de la apoptosis (42,43); ya que se ha observado que un corto período de deficiencia de zinc en ratas acelera la apoptosis en células pre-B y pre-T (44). Algunos investigadores creen que se libera zinc durante el Alzheimer, Parkinson y/o daño tisular, lo que acelera la apoptosis en los tejidos circundantes, causando así un mayor daño (44).

Conclusiones

La apoptosis es uno de los mecanismos más importantes para mantener la homeostasis corporal, estando implicada en una gran cantidad de procesos de vital importancia para el buen funcionamiento corporal. Diversos estudios han demostrado que los distintos componentes que forman parte de los alimentos de la dieta pueden modular los mecanismos de la apoptosis, es importante conocerlos y estudiarlos.

Esto permitirá desarrollar programas de dietas que ayuden al individuo a mantener la homeostasis en la proliferación celular, para prevenir o actuar como coadyuvante en el tratamiento de enfermedades como el Alzheimer, la aterosclerosis y el cáncer.

También es importante prestar especial atención a que al tratar con dietas y nutrientes, no se puede seccionar cada componente por separado, ya que se está tratando con entes complejos, por tanto debe darse una visión mas integral, que nos lleve a poder, en base a los conocimientos presentados en este y otros trabajos, desarrollar terapias complejas para prevenir o incluso tratar los diferentes padecimientos, sin afectar otros procesos vitales.

Por último, es importante continuar estos tipos de estudios para llegar a comprender las complejas interacciones entre el genotipo, herencia, dieta y ambiente y comprender mejor los efectos y modos de acción a nivel bioquímico y fisiológico de cada componente de la dieta, para algún día poder generar programas alimentarios que permitan prevenir y tratar individualmente, de manera más eficiente y sin efectos secundarios, a cada persona y mal, proporcionando así a los individuos una mejor calidad de vida.

RESUMEN

La homeostasis en los organismos se logra gracias a un balance entre la división y la muerte celular. La apoptosis es uno de los principales mecanismos que regulan la muerte celular. Este proceso constituye un control de calidad y un mecanismo de reparación, por esto, una larga lista de enfermedades se han asociado a alteraciones de ella, desde enfermedades degenerativas como el Alzheimer, hasta proliferativas como los cánceres, pasando por desordenes autoinmunes y otras. Se ha demostrado que compuestos y nutrientes en la dieta, o derivados de esta, están estrechamente relacionados a los mecanismos apoptóticos, provocándolos o inhibiéndolos, afectando positiva o negativamente la salud y asociándose a varias enfermedades. Entre los más estudiados están ciertos aminoácidos y antioxidantes como el zinc y las vitaminas A y E, principalmente anti-apoptóticos; por otra parte están las isoflavonas, los ácidos grasos omega 3, el colesterol y los ácidos butírico, araquidónico y linoleico, principalmente pro-apoptóticos y otros como los terpenoides con propiedades tanto pro- como anti-apoptóticas. Estos nutrientes actúan a distintos niveles de las vías apoptóticas por lo que conocer sus propiedades nos permitirá desarrollar terapias complejas para prevenir, tratar o actuar como coadyuvantes en los diferentes padecimientos.

Palabras claves: apoptosis, bioquímica, nutrición, nutrientes, dieta.

Bibliografía

1. Renehan, A.; Booth, C.; Potten, C. Education and Debate. What is apoptosis and why is it important? *BMJ*. 2001; 322: 1536-1538.
2. Ashkenazi, A.; Dixit, V. Death Receptors: Signaling and Modulation. *Sci* 1998; 281: 1305-1308.
3. Lockshin, R.; Zakeri, Z. Programmed cell death and apoptosis: origins of the theory. *Natur Rev Mol Cell Biol*. 2001; 2: 545-550.
4. Song, Z.; Steller, H. Death by design: mechanism and control of apoptosis. *Millenium issue*. 1999; 24 (12): 49-52.
5. Arango, M.; Llanes, L.; Días T.; Faxas, M. La apoptosis: sus características y su papel en la transformación maligna de la célula. *Rev Cubana Oncol* 1997; 13 (2): 126- 134.
6. Jordán J. Apoptosis: muerte celular programada. *OFFARM*. 2003; 22 (6): 100-106.
7. Podhorska-Okolow, M.; Sandri, M.; Zampieri, S.; Brun, B.; Rossini, K.; Carraro, U. Apoptosis of myofibres and satellite cells: exercise-induced damage in skeletal muscle of the mouse. *Neuropath Appl Neurobiol* 1998; 24: 518-531.

8. Schulze-Bergkamen, H.; Krammer, P. Apoptosis in Cancer - Implications for therapy. *Seminars Oncol* 2004; 31 (1): 90-119.
9. Evan, G.; Littlewood, T. A matter of life and cell death. *Sci.* 1998; 281: 1317-1321.
10. Watson, W.; Cai, J.; Jones, D. Diet and Apoptosis. *Ann Rev Nutr* 2000; 20: 485-505
11. Yoshida, Y.; Anzai, N.; Kawabata, H. Apoptosis in normal and neoplastic hematopoiesis. *Critica. Rev in Oncol/Hematol.* 1996; 24: 185-21
12. Evan, G.; Vousden, K. Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer. *Nature* 2001; 411: 342-348
13. Golstein, P.; Aubry, L.; Levraud, J. Cell-death alternative model organisms: why and which?. *Natur Rev Mol Cell Biol.* 2003; 4: 798-807.
14. Meier, P.; Finch, A.; Evan, G. Apoptosis in development. *Nature* 2000; 407: 796-801.
15. Kurrer, M.; Pakala, S.; Hanson, H.; Katz, J. Bcell apoptosis in T cell-mediated autoimmune diabetes. *Proc Natl. Acad. Sci.* 1997; 94: 213-218.
16. Wagner, K.; Elmadfa. Biological relevance of terpenoids. *Ann Nutr Metab.* 2003; 47: 95-106.
17. Go, V.; Butrum, R.; Wong, D. Diet, Nutrition and Cancer Prevention: The Postgenomic Era. *Am Soc Nutr Sci* 2003; 3830S-3836S.
18. Haber, D. Roads Leading to breast cancer. *New Engl J Med* 2000; 343 (21):1566-1568.
19. McFall, A.; Ülkü, A.; Lambert, Q.; Kusa, A.; Rogers-Graham, K.; Der, C. Oncogenic Ras Blocks Anoikis by Activation of a novel Effector Pathway Independent of Phosphatidylinositol 3-kinase. *Mol Cellular Biol* 2001; 21 (6): 5488-5499.
20. Yen, Ch.; Mar, M.; Craciunescu, C.; Edwards, L.; Zeisel, S. Deficiency in Methionine, Tryptophan, Isoleucine, or Choline Induces Apoptosis in Cultured Cells¹. *J Nutr* 2002; 132: 1840-1847.
21. Kirilin, W.; Cai, J.; DeLong, M.; Patten, E.; Jones, D. Dietary Compounds That Induce Cancer Preventive Phase 2 Enzymes Activate Apoptosis at Comparable Doses in HT29 Colon Carcinoma Cells. *J Nutr* 1999; 129: 1827-1835.
22. Tapiero, H.; Townsend, K. The role of carotenoids in the prevention of human pathologies. *Biomed Pharmacother* 2004; 58 (2): 100-110.
23. Li, A.; Ito, I.; Rovira, K.; Kim, K.; Takeda, Z.; Yu, V.; Ferrans, T.; Finkel. A role for reactive oxygen species in endothelial cell anoikis. *Am Heart Assoc* 1999; 304-310.
24. Mosca, L.; Marcellini, S.; Perluigi, M.; Mastroiacovo, P.; Moretti, S.; Famularo, G.; Peluso, I.; Santini, G.; De Simone, C. Modulation of apoptosis and improved redox metabolism with the use of a new antioxidant formula. *Biochem Pharmacol.* 2002; 63: 1305-1314.

25. Salganik, R. The Benefits and Hazards of Antioxidants: Controlling Apoptosis and Other Protective Mechanisms in Cancer Patients and the Human Population. *J Amer Coll Nutr.* 2001; 20: 464S-472S
26. Wenzel, U.; Herzog, A.; Kuntz, S.; Daniel, H. Protein expression profiling identifies molecular targets of quercetin as a major dietary flavonoid in human colon cancer cells. *Proteomics* 4 2004; 7: 2160-2174.
27. Lee, L.T.; Huang, Y.T.; Hwang, J.J.; Lee, A.Y.; Ke, F.C.; Huang, C.J.; Kandaswami, C.; Lee, P.P.; Lee, M.T. Transinactivation of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase and focal adhesion kinase phosphorylation by dietary flavonoids: effect on invasive potential of human carcinoma cells. *Biochem Pharmacol* 2004; 67 (11) 2103-2114.
28. Lagranha, C.J.; Senna, S.M.; de Lima, T.M.; Silva, E.P.; Doi, S.Q.; Curi, R.; Pithon-Curi, T.C. Beneficial effect of glutamine on exercise-induced apoptosis of rat neutrophils. *Med Sci Sport Exerc* 2004; 36 (2): 210-217.
29. Evans, M.; Jones, D.; Ziegler, T. Glutamine Prevents Citokine-Induced Apoptosis in Human Colonic Epithelial Cells. *J Nutr.* 2003; 133 (10): 3065-3071.
30. Narayanan, B.A.; Narayanan, N.K.; Reddy, B.S. Docosahexaenoic acid regulated genes and transcription factors inducing apoptosis in human colon cancer cells. *Int J Oncol* 2001; 19 (6): 1255-1262.
31. Yano, M.; Kishida, E.; Iwasaki, A.; Kojo, S.; Masuzawa, Y. Docosahexaenoic Acid and Vitamin E Can Reduce Human Monocytic U937 Cell Apoptosis Induced by Tumor Necrosis Factor. *J Nutr* 2000; 130:1095-1101.
32. Switzer, K.; Fan, Y.; Wang, N.; McMurray, D.; Chapkin, R. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids promote activation-induced cell death in Th1-polarized murine CD4+T-cells. *J Lipid Res* 2004; 45: 1482-1492.
33. Field, C.; Schley, P. Evidence for potential mechanisms for the effect of conjugated linoleic acid on tumor metabolism and immune function: lessons from n₃ fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 1190-1198.
34. Surette, M.; Fonteh, A.; Chantale Bernatchez, Ch.; Chilton, F. Perturbations in the control of cellular arachidonic acid levels block cell growth and induce apoptosis in HL-60 cells. *Carcinogenesis* 1999; 20: 757-763.
35. Belury, M. Inhibition of Carcinogenesis by Conjugated Linoleic Acid: Potential Mechanisms of Action. *J Nutr* 2002; 132:2995-2998.
36. Ip, C.; Ip, M.; Loftus, T.; Shoemaker, S.; Shea-Eaton, W. Induction of Apoptosis by Conjugated Linoleic Acid in Cultured Mammary Tumor Cells and Premalignant Lesions of the Rat Mammary Gland. *Cancer Epidemiol Biomarkers & Prevention.* 2000; 9: 689-696.
37. Park, H.S.; Cho, H.Y.; Ha, Y.L.; Park, J.H. Dietary conjugated linoleic acid increases the mRNA ratio of Bax/Bcl-2 in the colonic mucosa of rats. *J Nutr Biochem* 2004; 15 (4): 229-235.

38. Ip, M.; Masso-Welch, P.; Shoemaker, S.; Shea-Eaton, W.; Ip, C. Conjugated Linoleic Acid Inhibits Proliferation and Induces Apoptosis of Normal Rat Mammary Epithelial Cells in Primary Culture¹. *Exp Cell Res* 1999; 250: 22-34.
39. Kockx, M.; De Meyer, G.; Buyssens, N. Cell Composition, Replication, and Apoptosis in Atherosclerotic Plaques After 6 Months of Cholesterol Withdrawal. *Circ Res* 1998; 83: 378-387.
40. Yao, P.; Tabas, I. Free Cholesterol Loading of Macrophages Induces Apoptosis Involving the Fas Pathway. *J Biol Chem* 2000; 275: 23807-23813.
41. Meerarani, P.; Ramadass, P.; Toborek, M.; Bauer, H.; Bauer, H. Hennig, B. Zinc protects against apoptosis of endothelial cells induced by linoleic acid and tumor necrosis factor. *Amer J Clin Nutr* 2000; 71: 81-87.
42. Shankar, A.; Prasad, A. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *Amer J Clin Nutr* 1998; 68: 447S-463S.
43. King, L.; Osati-Ashtiani, F.; Fraker, P. Apoptosis Plays a Distinct Role in the Loss of Precursor Lymphocytes during Zinc Deficiency in Mice. *J Nutr* 2002; 132: 974-979.
44. Fraker, P.; Lill-Elghanian. The many roles of apoptosis in immunity as modified by aging and nutritional status. *J Nutr Health Aging* 2004; 8(1): 56-63.
45. Henkin, R.; Hoetker, J. Deficient dietary intake of vitamin E in patients with taste and smell dysfunctions: is vitamin E a cofactor in taste bud and olfactory epithelium apoptosis and in stem cell maturation and development?. *Nutr* 2003; 19(11-12): 1013-1021.
46. Aoki, M.; Nata, T.; Morishita, R.; Matsushita, H.; Nakagami, H.; Yamamoto, K.; Yamazaki, K.; Nakabayashi, M.; Ogihara, T.; Kaneda, Y. Endothelial Apoptosis Induced by Oxidative Stress Through Activation of NF- κ B. Antiapoptotic Effect of Antioxidant Agents on Endothelial Cells. *Hypertension* 2001; 38: 48.
47. Huang, R.; Huang, S.; Lin, B.; Hung, C.; Lu, H. N-Acetylcysteine, Vitamin C and Vitamin E Diminish Homocysteine Thiolactone-Induced Apoptosis in Human Promyeloid HL-60 Cells. *J Nutr* 2002; 132: 2151-2156.
48. Albright, C.D.; Salganik, R.I.; Van Dyke, T. (2004). Dietary depletion of vitamin E and vitamin A inhibits mammary tumor growth and metastasis in transgenic mice. *J Nutr* 2004; 134(5): 1139-1144.
49. Salganik, R.; Albright, C.; Rodgers, J.; Kim, J.; Zeisel, S.; Sivashinskiy, M.; Gyke, T. Dietary antioxidant depletion: enhancement of tumor apoptosis and inhibition of brain tumor growth in transgenic mice. *Carcinogenesis* 2000; 21(5): 909-914.
50. Arce, F.; Gätjens-Boniche, O. ; Vargas, E. ; Valverde, B. ; Díaz, C. Apoptotic events induced by naturally occurring retinoids ATRA and 13-cis retinoic acid on human hepatoma cell lines Hep3B and HepG2. *Cancer Letters* 2005 ; 229: 271-281.

Dirigir la correspondencia a:

Profesor

Juan Diego Zamora

Hatillo No.6, Paseo América del Sur, casa No. 50

detrás del antiguo Comercial La Promoción

San José, Costa Rica

e-mail: juandiegozamora@hotmail.com

Profesor

Oscar Brenes García

325 m norte de la municipalidad.

Paraíso, Cartago, Costa Rica.

e-mail: oscar_1802@yahoo.com