

2.6. ETIOPATOGENIA

Los estudios epidemiológicos aportan posibles hipótesis sobre factores genéticos o bioquímicos a escala celular que iniciarían el desarrollo del CCR. Entre estas hipótesis destacan: la predisposición a efectos mutágenos, los mutágenos fecales, los ácidos biliares y el PH fecal (Skibber y cols, 2000).

- **Predisposición a los efectos mutágenos**

Existe una interacción entre la exposición a mutágenos y la constitución genética de cada individuo, de manera que cada individuo presenta una diferente susceptibilidad a los mutágenos. Es ampliamente conocido que polimorfismos en los genes responsables de la detoxificación de mutágenos pueden alterar las vías metabólicas de manera que los efectos del daño en el DNA no se puedan reparar convenientemente por las enzimas detoxificantes (Potter, 1999). Se puede hipotetizar, por tanto, que individuos con un déficit constitucional de estas enzimas o una alteración en su función tendrán más riesgo de desarrollar CCR que la población normal.

- **Mutágenos fecales**

Los compuestos mutagénicos como las fecapentonas y las aminas heterocíclicas en las heces son producidas en la digestión de los productos alimenticios (Reddy y cols, 1987). Estos compuestos producen moléculas reactivadas que pueden dañar el ADN. Los mutágenos fecales se producen con más frecuencia bajo ciertas dietas (dietas ricas en grasas y proteínas). Por el contrario, la toma de antioxidantes puede reducir la mutagenicidad de estos compuestos en la heces. Se ha hipotetizado que el papel protector de las frutas, verduras y legumbres sobre el CCR pudiera estar está asociado no sólo al mantenimiento de unos niveles de folato aceptables sino también a su aporte de antioxidantes.

- **Ácidos biliares**

Los ácidos biliares normales, que se relacionan con la digestión de la grasa pueden inducir hiperproliferación de la mucosa intestinal. Los ácidos

biliares han demostrado poder activar AP-1, un factor de transcripción asociado con la promoción de la transformación neoplásica de las células colónicas (Glinghammar y cols, 1999). También son capaces de inducir apoptosis (Bernstein y cols, 1999). En el caso de las grasas animales se supone que son, por una parte, los metabolitos del colesterol directamente y, por otra parte y con más evidencia, el incremento de secreción de ácidos biliares los que inician el proceso de carcinogénesis. Una alta ingesta de grasas, en particular de grasas saturadas, induce una proliferación anormal de la mucosa colónica, a través de la secreción de ácidos biliares, y puede incluso producir focos de criptas aberrantes, uno de los cambios estructurales más tempranos asociados con el CCR (Lambert y cols, 2001).

- **PH fecal**

Otro aspecto de la interacción entre el contenido intestinal y el genoma de la mucosa colónica es el hecho de que los ambientes alcalinos en las heces permiten altas concentraciones de ácidos biliares libres y de otros agentes potencialmente carcinogénicos. El PH básico puede afectar la solubilidad de los ácidos biliares y de los carcinógenos y hacerlos más dañinos para el DNA de las células de la mucosa. Estudios epidemiológicos han mostrado que en poblaciones con elevadas tasas de CCR se encuentran frecuentemente valores de PH altos en las heces (Skibber y cols, 2000).

El mecanismo de actuación de la fibra vegetal estaría relacionado con el PH. Cuando entra en el intestino grueso, la fibra aumenta el peso de las heces, reduce el tiempo de tránsito, diluye el contenido colónico y estimula la fermentación bacteriana anaeróbica. Este proceso reduce el contacto entre el contenido intestinal y la mucosa, y conduce a la formación de ácidos grasos de cadena corta, acetato, propionato y butirato, los cuales reducen el PH y la conversión de ácidos biliares primarios en secundarios (Boffa y cols, 1992).