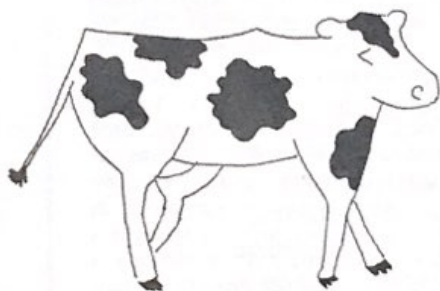


Últimos descubrimientos sobre el efecto carcinogénico del helecho macho que comen las vacas

Por Jorge Villalobos



El *Pteridium aquilinum* (Pa) es una pteridofita que crece en todos los continentes exceptuando la Antártida. Conocida en varios países como helecho de potrero, o macho, suele tener predilección por suelos ácidos y regiones montañosas. Sus propiedades reproductivas (por rizomas y por esporas), así como sus propiedades alelopáticas sobre la vegetación circundante, favorecen la invasión de los potreros por la planta, donde es ingerida por fauna doméstica, produciéndole intoxicaciones agudas y crónicas. Los animales comúnmente afectados son los equinos, los ovinos y los bovinos.

En caballos el Pa causa una deficiencia de tiamina que genera espasmos musculares, dificultad respiratoria, decúbito y muerte si los animales no son tratados a tiempo con la vitamina correspondiente. En los ovinos el Pa produce ceguera debido a una estenosis de los vasos sanguíneos que invaden la retina, la cual sufre una atrofia progresiva; en ellos también se ha reportado tumores intestinales y en la vejiga. En los bovinos la intoxicación aguda se caracteriza por un síndrome hemorrágico con depresión de la médula ósea, trombocitopenia, leucopenia, aumento del tiempo de coagulación, hiperpirexia y gastroenteritis hemorrágica.

La intoxicación crónica se conoce como hematuria enzootica bovina o *hematuria vesicalis bovis crónica*. Esta intoxicación se presenta en bovinos adultos con síntomas de anemia, leucopenia y coloración oscura

de la orina debido a la presencia de sangre proveniente de la vejiga, la cual presenta lesiones frecuentemente de tipo tumoral como hemangiomas, papilomas y carcinomas de células transicionales.

En la intoxicación crónica se puede observar, también, papilomas en el esófago y carcinomas hepidermoides en el rumen. En algunos países, como Colombia y Brasil, es común encontrar en las regiones hemáticas una enfermedad conocida como tapadera, producida por la acción carcinogénica sinérgica del Pa y el virus de la papilomatosis bovina. Esta enfermedad se caracteriza por la presencia de tumores altamente invasivos en la faringe (Villafañe *et al.*, 1979).

El Pa, así como sus extractos, son tóxicos para todos los animales de experimentación a los que se les ha administrado. En los ratones produce múltiples adenomas pulmonares y diversos tipos de tumores intestinales. En las ratas produce adenocarcinomas y papilomas en el intestino y carcinomas escamocelulares y de células transicionales en la vejiga. En el intestino de codornices se desarrollan adenocarcinomas altamente malignos.

Se ha demostrado efectos mutagénicos de extractos de Pa en *Drosófila melanogaster* y en ratones, así como también se logró la inducción de tumores en el perro y en la rata a través de la orina de vacas alimentadas parcialmente con dicha planta (Pamucku *et al.*, 1966).

En 1996 se demostró que extractos acuosos de frondas y de esporas del Pa producen aductos de ADN en el tracto digestivo superior del ratón (Povey *et al.*, 1996). Similares efectos también se observaron en el feto de terneros (Prakash *et al.*, 1996).

Del Pa han sido aisladas diversas sustancias, entre ellas una tiaminasa, un tanino, quercetina y los flavonoides kaempferol y ácido shiquímico. La tiaminasa es la causante de la intoxicación aguda en el caballo y sobre las otras sustancias no existe unidad de criterios en cuanto a un posible rol en las intoxicaciones por la planta.

En 1983, en forma independiente, Niwa y Van de Hoeven aislaron el principal agente carcinogénico y mutagénico del Pa. Esta sustancia, a la que llamaron ptaquilósido (Niwa *et al.*, 1983) y aquilide A (Van de Hoeven *et al.*, 1983), respectivamente, es un glucósido norsesquiterpénico que posee un anillo ciclopropánico altamente reactivo, lo cual permite al glucósido, de la misma forma que los agentes alquilantes, reaccionar con diferentes nucleófilos, producir daño al ADN y diversas aberraciones cromosómicas (Kushida *et al.*, 1994).

El ptaquilósido produce *in vitro* alquilación del ADN por modificación de las bases y del fosfato (Ojika *et al.*, 1989), lo que conduce a un fraccionamiento del ácido nucleico principalmente a nivel de las N3 alquiladeninas en una secuencia específica (Kushida *et al.*, 1994).

Recientemente se aislaron del Pa cuatro nuevos glucósidos norsesquiterpénicos: isoptaquilósido, caudatósido, ptaquilósido z y pteridanona z (Castillo *et al.*, 2000). El potencial carcinogénico de estas sustancias aún no se conoce, mas el conocimiento de los efectos carcinogénicos del Pa y sus posibles repercusiones sobre la salud humana ha sido motivo de preocupación durante las últimas dos décadas. Las posibles vías de exposición del hombre a los carcinógenos del Pa, así como el ligamen epidemiológico entre exposición e incidencia de cáncer, han cobrado importancia creciente desde el punto de vista de la salud pública.

El Pa es un vegetal consumido frecuentemente por la población en Japón, y en un estudio caso-control realizado en ese país se encontró una incidencia de casos de cáncer de esófago 2,1 veces mayor en las mujeres y 3,7 mayor en los hombres que ingieren esta planta diariamente, comparados con los que la ingieren esporádicamente en las prefecturas de Nara, Miye y Wakayama (Hirayama *et al.*, 1979).

En recientes estudios epidemiológicos caso-control llevados a cabo en Brasil (Minas Gerais, ciudad de Ouro Preto: donde el helecho es usado para consumo humano), se detectó que las personas que ingieren Pa tienen un riesgo 3,4 y 3,45 mayor de desarrollar cáncer de esófago y de estómago (respectivamente) que las personas que no lo comen (Marliere *et al.*, 2000).

El virus del papiloma humano (HPV), tipos 16 y 18, se encuentra en aproximadamente el 50% de los cánceres y precánceres del tracto gastrointestinal superior, y tomando en cuenta el sinergismo existente entre el virus del papiloma bovino y el Pa algunos autores recalcan la importancia de estudiar la posible in-

teracción entre los carcinógenos del Pa y el HPV (Campo *et al.*, 2000).

La posibilidad de que la leche de bovinos sea vía de exposición del humano a los carcinógenos del Pa cobró importancia con la demostración de las propiedades carcinogénicas de la leche de vacas alimentadas con esa planta (Pamucku *et al.*, 1978; Villalobos-Salazar *et al.*, 1990). En estudios epidemiológicos realizados en Costa Rica, país con una de las tasas de incidencia de cáncer gástrico más alta en el mundo, se encontró que la población de las regiones altas, con potreros invadidos por el Pa, sufre una tasa de incidencia de cáncer de estómago 2,73 veces mayor que la de la población que habita en las zonas bajas libre de Pa (Villalobos-Salazar *et al.*, 1989). Otro de los elementos que ha dado impulso a los estudios sobre los efectos tóxicos del Pa lo constituye el aislamiento del ptaquilósido de leche de vacas alimentadas con esta planta (Alonso-Amelot *et al.*, 1996; Villalobos-Salazar *et al.*, 2000). Todo esto condujo a que se realizaran investigaciones sobre los factores que pueden incidir en el nivel de contaminación de la leche en las regiones con pasturas invadidas por el Pa.

Estudios recientes llevados a cabo en Costa Rica demuestran que la concentración de ptaquilósidos es mayor en el Pa tierno, seguido por el intermedio y el adulto. También se encontró una correlación entre altura sobre el nivel del mar y concentración de glucósido (niveles mayores a 1.800 metros y menores a 1.000 metros, y concentración media a 1.400 metros).

Se estudió también la influencia de la subespecie sobre los niveles de ptaquilósidos encontrándose una mayor concentración de esta sustancia en todos los estadios de crecimiento en la subespecie *Arachnoideum* que en los de la subespecie *Caudatum* (Villalobos *et al.*, 2000).

También fue objeto de estudio la curva de eliminación del ptaquilósido por leche y los efectos de la cocción y de la pasteurización sobre los niveles del carcinógeno. Se encontró que el ptaquilósido aparece en la leche 54 horas después de la ingesta del Pa, alcanza el pico de mayor concentración a las 78 horas y disminuye en un 50% a las 115 horas. La pasteurización y la cocción disminuyeron los niveles de ptaquilósidos en la leche en un 47% y un 74% respectivamente (Villalobos-Salazar *et al.*, 2000).

Otra vía potencial de exposición del humano a los efectos tóxicos del Pa lo constituye la inhalación de esporas de este helecho en la época de esporulación de la planta. Ratones a los que se administró esporas en el agua de bebida desarrollaron leucemia linfática, adenocarcinomas de mama y adenocarcinomas gástricos (Evans *et al.*, 1987). La administración de esporas incorporadas en el alimento produjo adenocarcinomas de mama (Villalobos-Salazar *et al.*, 1989).

Con el fin de establecer una mayor coordinación de los estudios del Pa en diferentes campos (genética, distribución, ecología, toxicología, control y manejo) se formó el International Bracken Group, que reúne a la mayor parte de los investigadores de esta planta. La coordinación de la organización está a cargo del profesor J. A. Taylor [su dirección es: Environmental Consultants Limited / Glyn Ceiro, Dole, Bow Street / Aberystwyth Dified, SY24 5AE, UK].

Referencias bibliográficas

- Alonso-Amelot, M. E.; U. Catillo; B. L. Smith; D. R. Lauren. "Bracken ptaquiloside in milk", en: *Nature*, 382, 1996.
- Campo, M. S.; R. G. Beniston; J. A. Connolly; G. J. Grindlay. "Synergism between papillomavirus and bracken fern in carcinogenesis of the upper gastrointestinal tract in cattle and humans quercetin and cell transformation", en: *Proceedings of the IV International Bracken Conference*, Manchester, July 20-23, 1999 (en prensa).
- Castillo, U. F.; M. Ojika; A. L. Wilkins; D. R. Lauren; M. E. Alonso-Amelot; B. L. Smith; Y. Sakagami. "Isolation and structural determination of three new toxic illudane-type sesquiterpene glucosides and new protoilludane sesquiterpene glucoside from *Pteridium aquilinum* var *caudatum*", en: *Proceedings of the IV International Bracken Conference*, Manchester, July 20-23, 1999 (en prensa).
- Evans, Y. A. "Bracken carcinogenicity", en: *International Quarterly Scientific Reviews*, 1987. Found Publishing House Ltd., Israel.
- Hirayama, T. "Diet and Cancer", en: *Nutr. Cancer*, 1, 1979.
- Kushida, T.; M. Uesugi; Y. Sugiura; H. Kigoshi; H. Tanaka; M. Ojika y M. Yamada. 1994. "DNA damage by Ptaquiloside a potent bracken carcinogen: detection of selective strand breaks and identification of DNA cleavage Products", en: *J. Am. Chem. Soc.*, 116.
- Marliere C. A.; R. C. Santos; M. A. Galvao; J. F. Soares; C. L. M. Evangelista y R. F. Q. Gomes. 1998. "Ingestato de Broto de samambaia e risco de cancer esófago e estomago na região de Ouro Preto M. G.", en: *Revista Brasileira de Cancerologia*, 44(3).
- Niwa, H.; M. Ojika; K. Wakamatsu; K. Yamada; Y. Hirono; K. Matsushita. "Ptaquiloside, a novel norsequiterpene glucoside from bracken *Pteridium aquilinum* var *latiusculum*", en: *Tetrahedron Lett.* 24, 1983.
- Ojika, M.; K. Sugimoto; T. Okazaki; K. Yamada. "Modification and cleavage of DNA by ptaquiloside. A new potent carcinogen isolated from bracken fern", en: *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1999.
- Pamucku, A. M.; C. Olson; J. M. Price. "Assay of fractions of Bovine urine for carcinogenic activity after feeding bracken fern (*Pteris aquilinum*)", *Cancer Res.* 26, 1966.
- Pamucku, A. M.; E. Erturk; E. Yalciner; S. Milli; C. T. Bryan. "Carcinogenic and mutagenic activities of milk from cows fed bracken fern (*Pteris aquilinum*)", en: *Cancer Res.* 38, 1978.
- Povey, A. C.; D. Potter; P. J. O'Connor. "32P-postlabelling of DNA adducts found in the upper gastrointestinal tissue of mice fed bracken extract or bracken spores", en: *Brit. J. Cancer*, 74, 1966.
- Praskash, A. S.; T. N. Pereira; B. L. Smith; G. Shaw; A. A. Seawright. "Mechanism of bracken fern carcinogenesis: evidence for ptaquiloside", en: *Natural Toxins*, 4, 1996.
- Van der Hooven, J.C.; W. J. Lagerweij; M. A. Páthumus; A. Van Velanuzen; H. A. Holterman. "Aquilide A- a new mutagenic compound isolated from bracken fern (*Pteridium aquilinum* (L) Kuhn)", en: *Carcinogenesis*, 4, 1983.
- Villafañe, F.; A. Orrego; G. González; R. Puerta; E. Báez. "La papilomatosis faríngea bovina en Colombia", en: *Acovez*, 3, 1979.
- Villalobos-Salazar, J.; A. Meneses; J. L. Rojas; J. Mora, R. E.; M. Herrero. "Bracken derived carcinogens as affecting animal and human health in Costa Rica", en: Taylor, J. A. (comp). 1989. *Bracken toxicity and carcinogenicity as related to animal and human health. Spec. Publ. Int. Bracken Group*. Geography Dep. Unive. College N. Wales, Aberystwyth, Wales. UK
- Villalobos-Salazar, J.; A. Meneses; J. Salas. "Carcinogenic effects in mice of milk from cows fed on bracken fern *Pteridium aquilinum*", en: J.A. Thomson; R. T. Smith (comp). 1990. *Bracken biology and management*. The Australian Institute of Agricultural Science. Australia.
- Villalobos-Salazar, J.; H. Hernández; G. Salazar; A. Meneses. "Influence of maturation stage and altitude on the levels of Ptaquiloside in bracken fern (*Pteridium aquilinum*) in Costa Rica", en: *Proceedings of the IV International Bracken Conference*, Manchester, July 20-23rd 1999 (en prensa). 2000.

