# UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
## FACULTAD DE MEDICINA

## Departamento de Endocrinologìa Experimental

**DOCTORADO DE NEUROCIENCIAS**

***Dr.Juan Ariel Jara Guerrero***

# *MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA*

**MADRID 2010- LIMA 2013**



# HIERRO EN LA PROMOCIÓN E INICIACIÓN DEL CÁNCER

## Cómo el Hierro Libre acelera la Resistencia a la Insulina predisponente

***Dr. Juan Ariel Jara Guerrero***
***Doctorando en Medicina***
***Universidad Complutense de Madrid***

*El Hierro es fisiológicamente esencial para vivir, pero bioquímicamente es dañino por su evidente -pero inapreciado- poder oxidante e inflamatorio tisular cuando se acumula, se dosifica en exceso, o se encuentra libre; y ello por que, luego de ingresado al organismo, a diferencia de cualquier otro metal, su eliminación es casi inexistente en el hombre; así el metal es un poderoso promotor de las enfermedades crónicas degenerativas, desde la diabetes, neurodegeneración hasta el cáncer, pasando por la extensa patología coronaria y cardiocerebrorenovascular; modificando su expresividad clínica y acelerando su gravedad (Fernández-Real, 2002, Girona, España).*

*El Hierro es un poderoso agente oxidante e inflamatorio, y su acumulación origina y promueve la proliferación en particular de las células cancerosas, tanto en animales y en humanos. El hierro libre y acumulado desencadena una poderosa Proliferación Celular Incontrolada, al alimentar permanentemente la supervivencia de la célula neoplásica.*

*Luego de más de 50 años de estudios experimentales y preclínicos, está claramente demostrando el poder carcinógeno del hierro (1); y ello se comprueba también en humanos, desde el cáncer de mama y endometrio, en la mujer, hasta el cáncer de cólon-recto, próstata, y páncreas en el varón.*

*En hombres y mujeres occidentales, la reducciones en los depósitos de hierro tienen un importante efecto anti-tumoral y preventivo para el desarrollo de cáncer o diabetes, dos entidades biológicamente interrelacionadas por los estados de Resistencia a la Insulina, un estado inflamatorio que favorece el desarrollo de neoplasias malignas, y puede acelerar su agresividad.*

*Es el exceso crónico de insulina o su Resistencia Tisular, el evento biológico y el síndrome clínico que incrementa el poder cancerígeno del exceso de hierro, ambas, epidemias silenciosas en el hombre actual.* ***Moderados aumentos en los niveles de hierro corporal incrementan el riesgo de adquirir cáncer, y elevan el grado de su mortalidad*** *(Stevens, 1994****). y su deficiencia o quelación in vivo disminuye el***

***crecimiento tumoral*** *(Wang F, Elliott RL, Head JF: Inhibitory effect of deferoxamine mesylate and low iron diet on the 13762NF rat mammary adenocarcinoma Anticancer Res. 1999 Jan-Feb;19(1A):445-50)*
*Si el exceso de hierro media e incrementa el riesgo de cáncer asociado a la resistencia a la Insulina, todo sujeto con este síndrome puede minimizar cualquier riesgo de salud asociado (y su mayor riesgo al cáncer), evitando dietas ricas en hierro y donando sangre con regularidad (McCarty, 2003).*

*Iron is physiologically essential for life but biochemically dangerous. Chronic accumulation of iron causes pantropic organ damage and excess body iron play an important role in carcinogenesis, coronary artery disease, neurodegenerative disease, stroke. and inflammatory disorders. Iron is very slowly excreted from humans once it is absorbed into the body.*
*The significance of iron excess has been markedly underestimated, despite the fact that iron overloading disorders are as common place in the US white population (Conrad, 2002).*

*Iron-overload and catalytic iron promotes activation of oxidative responsive transcription factors and pro-inflammatory cytokines that increase cancer extension and aggravate them. There is accumulative evidence for iron as a carcinogenic metal in epidemiological, clinical, animal, and cell culture studies. The role of iron in various cancers, such as colorectal and liver cancer was demonstrated. Recent advancements on the molecular mechanisms of iron carcinogenesis evolved the Insulin-resistance generation and promotion, fisiopatologic condition that is not only permissive, but may be generated cancer and promoting it. Unlike other nutritional metals, iron is highly conserved: toxicity due to excess iron can occur either acutely after a single dose or chronically due to excessive accumulation in the body from diet. In vivo studies have demonstrated that an iron deficiency induced by either feeding a low iron diet injecting the iron chelator deferoxamine mesylate decreases tumor growth (Wang F, Elliott RL, Head JF: Inhibitory effect of deferoxamine mesylate and low iron diet on the 13762NF rat mammary adenocarcinoma Anticancer Res. 1999 Jan-Feb;19(1A):445-50).* Iron supplementation has at times proven ineffective and even detrimental to health *(Dao, 2013). Thus, iron excess may mediate the increased cancer risk associated with insulin resistance and heme-rich diets, and* ***subjects who are insulin resistant can minimize any health risk associated with iron overload by avoiding heme-rich flesh foods and donating blood regularly*** *(McCarty, 2003).*

## Introducción.

El Hierro es un agente carcinógeno (1,2) y cocarcinógeno (3,4,5), e incrementa poderosamente el riesgo de cáncer en animales (1,2,3,4,5,6); y su poder inductor del cáncer en animales y humanos (6) es rápidamente acumulativo; revertiéndose los cambios histológicos neoplásicos en presencia de dietas bajas fisiológicas en hierro (7): está demostrado en animales que, dietas bajas en hierro pueden retardar la progresión del cáncer (7).

Está plenamente comprobado que el hierro exógeno juega un rol trascendental en la proliferación celular y tumorigénesis (8, 9, 10, 11, 12, 13, 14,15), y ello se explica por la "acumulación inflamatoria y mutagénica" que ocurre y se potencia enormemente a través del tiempo –el hierro es el único metal que, prácticamente no se elimina; excepto en la menstruación (1)-: tan sólo una dosis baja de hierro oral incrementa la generación de radicales libres y la inflamación sistémica en las heces de sujetos sanos (16).

El hierro libre, el cual aumenta marcadamente en presencia del radical superóxido, es, "persé" citotóxico, mutagénico y carcinogénico (1); pudiendo provocar una aceleración de la trombosis arterial por alterar directamente los sistemas de coagulación y la reactividad vascular (17,18), y plaquetaria (19). El hierro activa directamente el factor de trancripción nuclear NFkB, el cual inicia una cascada de activación inflamatoria; y además estimula la secreción de las interleukina IL-1 en los macrófagos (estimulados por LPS) ; y su sobrecarga, al contrario inhibe la expresión de citokinas inflamatorias (20) necesarias para la supresión tumoral (ver adelante). En realidad, el daño al ADN celular que ocurre bajo condiciones pro-oxidantes está mediado por el hierro, el cual puede iniciar (9, 21) o incrementar (1, 21) un daño pre-mutagénico y pre-maligno, y que se convierta en poderosamente carcinogénico (10, 8, 9) ante su sobrecarga tisular y dietética (5, 8, 9).

## 1- **Porqué el Hierro es, Hoy, Carcinogénico ? La Evidencia Olvidada**

El Hierro es un metal vital para la vida, pero es potencialmente dañino, por ser promotor del radical hidroxilo, el mas reactivo de los radicales libres, por lo cual genera un considerable estrés oxidativo e inflamación tisular (1); y al no eliminarse, excepto en la menstruación fisiológica, se acumula lenta y progresivamente en el organismo, provocando un círculo vicioso de inflamación y degeneración, ante la agresión inflamatoria nutricional actual.
Específicamente el hierro corporal acumulado se relaciona directa y poderosamente con la aparición original o la promoción de neoplasias, cáncer, y el mayor riesgo de mortalidad (1-10).

Fisiológicamente, la adecuada utilización del hierro y la defensa para su acumulación se encuentra en la proteína transportadora Transferrina, comprobada anti-inflamatoria; y en la Ferritina celular, la cual, inicialmente constituye una defensa contra el daño latente del hierro (1, 10).
El radical superóxido, que fisiológicamente está incrementado en la situación de inflamación sistémica (nutricional) actual, es un poderoso factor que incrementa la liberación del hierro a partir de sus moléculas ligadoras: lactoferrina, transferrina, ferritina o hemosiderina (1).

Desde hace más de 25 años, está completamente probado que el hierro alimenta la supervivencia y el crecimiento de la célula cancerosa por sobre aquella normal (1, 22, 3); al promover la generación acelerada de las especies reactivas de oxígeno, las cuales tienen un papel crucial para la patología crónica, desde la aterosclerosis, hasta las enfermedades neurodegenerativas (7, 10, 8, 9, 1). Por ello, las situaciones patológicas de acumulación anormal del hierro, como la Hemocromatosis, se acompañan de una elevada frecuencia de neoplasias (1).

En el first National Health and Nutrition Examination Survey (iniciado en 1971; y con seguimiento entre 1981 y 1984) se comprobó en mas 14 mil pacientes que el estatus corporal de hierro (medido como saturación de transferrina, su proteína transportadora en plasma) aumentó el riesgo de cáncer en varones (22); y luego, al extender su seguimiento hasta 1988, se evidenció que en ambos sexos (3,287 hombres y 5,269 mujeres), el mayor riesgo de ocurrencia de cáncer –y muerte- se produjo con solo moderados niveles de hierro (23). Y ello es porque, basta un exceso muy tenue de hierro no utilizado, para que sea aprovechado con mayor eficiencia por las células neoplásicas ( o los microorganismos patógenos) (3,1).

Actualmente, el hierro por sí mismo, puede iniciar o ser un decisivo cofactor para el desarrollo de enfermedad (24, 25). Por ejemplo, inclusive en presencia de reservas normales de hierro, una simple ingestión exógena de hierro incrementa el riesgo de infección (26, 24), y ello, concretamente, por aumentar la Resistencia a la Insulina, -el evento hormonal predictor de Enfermedad Crónica-, y por ser un poderoso activador del factor NFkB, cuya señalización se reconoce cada vez más como decisiva en la promoción de tumorigénesis: el NFkB es un poderoso factor que confiere resistencia para la muerte programada de la célula tumoral; es decir, es un potente Anti-apoptótico , confiriendo supervivencia a la célula neoplásica y promoviendo su poder metastásico (27). Si las células leucémicas proliferan con facilidad ante un ambiente rico en hierro (28), con mayor razón lo hace la célula neoplásica común epitelial que se nutre casi exclusivamente de hierro celular (7, 3,4,5, 8, 10, 22, 24, 25).

## 2- **Reservas de Hierro, Inicio, Progresión y Mortalidad por Cáncer: La Evidencia Ocultada**

Como hemos señalado ante la evidencia fisiológica, experimental y epidemiológica, las células de rápido crecimiento neoplásico se alimentan obligadamente de hierro; cuanto mayor sea su disponibilidad tisular, mayor será su crecimiento (sin diferenciación); y al contrario, la deprivación de hierro produce un pronunciado efecto en la proliferación celular neoplásica (7).

Ahora bien, se sabe desde hace mas de 50 años – Richmond, 1959- que cargas exógenas de hierro producen rápidamente, y de novo, sarcomas en vivo (1); luego de casi 20 años, en los cuales hubo un silencio inexplicable al respecto, hoy queda fehacientemente demostrado in vivo, que una dieta “normal” de hierro promueve el cáncer de mama en humanos (29). Y ello ocurre, desde hace aprox. Un lustro y medio, en donde en esta parte del mundo (y América Latina) todo lo que nos ofrecen para una “mejor salud” tiene suplementos absorbibles de hierro (24);promoviendo, de manera inescrupulosa, en unión con la alimentación (profundamente inflamatoria y promotora de estrés oxidativo cancerígeno), que, “normalmente”, el ser humano, a día de hoy, dañe su ADN nuclear celular (21, 8, 10, 20) y se exponga a una rápida mutagénesis promotora del cáncer (1, 8, 10).

Un solo ejemplo, en el cáncer mas agresivo: en 113 niños con Leucemia Aguda mieloblástica, aquellos que tuvieron mayores reservas de hierro –medidas, tanto

como Saturación de Transferrina, ó Ferritina sérica- tuvieron una profunda menor Supervivencia (en seguimiento de 2 años), con mayor índice de orgánomegalia ($p<0.001$) (28).

Ello explica, largamente, el porqué el índice, por ejemplo, del cáncer de mama ha aumentado estrepitosamente en el continente asiático; pero especialmente entre los inmigrantes chinos en USA, en donde hay cambiado drásticamente los agresores ambientales promotores de neoplasia (29): otra vez, las reservas de hierro incrementan el riesgo de transformación preneoplásica del epitelio mamario sano (29) (cambios fibroquísticos); y la ingestión dietética de hierro, pero ella sóla, aumentan el riesgo de progresión de estas lesiones fibroquísticas al cáncer (29). Ello se corrobora en otro estudio de cohortes entre más de 9 mil mujeres con enfermedad fibroquística benigna de la mama, en las cuales, una elevación moderada de hierro tisular mamario predijo un aumento del cáncer (30).

Entonces, se comprueba en humanos que los depósitos de hierro corporal elevados aumentan el riesgo de cáncer (22,24) y su mortalidad (23, 24, 25); además, y esto un determinante epidemiológico muy importante, los depósitos de hierro como ferritina sérica confieren un mayor riesgo en la morbilidad y mortalidad general (31); pero con especial relevancia en la patología cardiovascular (32), al dañar lenta pero profundamente la calidad de una de las hormonas mas pleomórficas y protectoras de nuestro organismo: la insulina (31): es su deficiente acción tisular -Resistencia a la Insulina- el evento hormonal predictor de padecer Enfermedades Crónicas, (33, 34), desde la patología cardiovascular, hasta el cáncer (ver adelante).

## 3-Nutrición del Cáncer. Cuando el Hierro se convierte en Nuestro Asesino.

El aumento post-prandial de glucosa es determinante crucial y causal para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular (35), por ser expresión de una Insulino-Resistencia Oculta (34) promotora de enfermedad (33) (incluso en no diabéticos). Y toda esta alteración metabólica es debida al exceso de hierro oxidante, uno de los mas potentes generadores de radicales libres en vivo (36), activador del factor inflamatorio mas poderoso NFkB (20) y, por ende, inductor de una insulino-resistencia en tejido hepático (37), adiposo y vascular (31).

Está demostrado que la reducción de las reservas de hierro por donación de sangre, inclusive en los sujetos sanos -con niveles normales de ferritina- (31) previene la aparición de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM 2); y mejora ostensiblemente la función vascular, mejorando los parámetros hemodinámicos al reducir el estrés oxidativo (32) y la inflamación sistémica; disminuyendo el riesgo cardiovascular y metabólico (32, 31).

Humanos con reflujo GE y elevados aportes hierro pueden desarrollar adenocarcinoma de esófago al incrementar la inflamación crónica (y la producción de especies reactivas de nitrógeno) por el epitelio esofágico (38), lo cual refuerza el concepto por el cual la persistente daño oxidativo causa, y explica los cambios biológicos ocurridos en la célula cancerosa (38,39): "estrés oxidativo persistente e inflamación crónica como generadora de cáncer" (39). Está largamente demostrado que una sobrecarga local de hierro es

directamente responsable en la promoción de carcinogénesis (10, 38, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8); y sistémica, rápida y acumulativamente, el hierro exógeno es un poderoso potencial iniciador de daño hepático; pudiendo jugar un rol determinante para la generación de fibrosis crónica o de toxicidad hepática aguda (40).

## 4- **Extracción del Hierro es Protectora de Daño Tisular y Cáncer.**

*Cuando la Retención de Hierro Facilita el Desarrollo Tumoral*

El hierro debe utilizarse, no retenerse y no acumularse en exceso: la retención de hierro prepara y facilita la proliferación tumoral (41), tanto dentro como fuera de la célula; y es queda respaldado por el hecho biológico que en todo tejido displásico o displásico existen mayores receptores de transferrina como mecanismo de defensa ante la perenne agresión del hierro circundante depositado y libre (39, 40).
Hay acumulativa evidencia de que la reducción del hierro sistémico por flebotomía o por donación, reduce sustancialmente las neoplasias malignas viscerales y la mortalidad en pacientes con enfermedad arterial periférica (42) o con hipertensión arterial (resistencia a la insulina) (43).

Una dieta deficiente de hierro es efectiva en reducir eficazmente el daño hepático agudo y la fibrosis hepática crónica en modelos animales (40) y clínicamente, ello viene demostrándose en humanos con hepatitis C ( ver luego).
Otra vez, el crecimiento y nutrición de las células cancerosas es poderosamente promovido por la administración exógena de hierro; y es retardado por su deprivación dietética (24,25); concretamente por activar directamente el hierro la señalización del factor NFkB en macrófagos (20), especialmente cuando es intracelular (44); y es el factor NFkB el que controla y determina finalmente los genes de la proliferación, angiogénesis y metástasis (41), al constituir un poderoso factor anti-apoptótico (20), al igual que la Insulina (33). Además, este factor de trancripción es la llave molecular que liga la inflamación con la carcinogénesis (41). Y si recordamos ahora que es la insulina la hormona anabólica cuya señalización desinhibe y activa a este factor cancerígeno kappa-B; el circulo oncógeno queda permanentemente activado.

Respecto al poder cancerígeno de las reservas de hierro, y al igual que las insuperables ventajas de la flebotomía o la donación de sangre, los agentes que capturan el hierro, los quelantes férricos se han convertido (desde hace más de una década) en un efectivo método en la reducción del cáncer (45-47), y sobretodo con ventaja sobre otros tratamientos con graves efecto secundarios, pues el desarrollo de quelantes lipofílicos que capturan el hierro intracelular puede matar la célula cancerosa en forma selectiva, sin dañar al tejido normal (47).

## 5- **Hierro y Estrés Oxidativo como Iniciadores y Promotores de Cáncer.**

Está establecido biológica, experimental y epidemiológicamente que la sobrecarga de hierro contribuye decisivamente en la generación de cáncer en humanos (24,25), particularmente, de cólon-recto. El hierro intracelular promueve inestabilidad genómica, reordenamiento a nivel cromosómico y mutación doble, tanto de los

proto-oncogenes, como de los genes supresores de tumor (41). Es más: a concentraciones fisiológicamente mínimas alcanzables (200-500micromoles), el hierro aumenta el daño genético 2 y 3 veces sobre el control (48, 49).

Ello queda largamente patentizado en humanos normales, en donde únicamente 19 mg. de sulfato de hierro ocasionan daño a la mucosa colonica debido al incremento hierro-dependiente de la síntesis de radicales libres ROS, potencialmente inflamatorios y oncogénicos (16); peor aún, si el sulfato ferroso se administra junto con vitamina C, a dosis tan bajas como 14 mg/día, aumenta el daño oxidativo en leucocitos de sujetos sanos (50). Esto Indica que el daño mutagénico ejercido con la oxidación del ADN ocurre con la simple adición exógena de hierro absorbido y no absorbido.

A mayor disponibilidad celular y tisular del hierro, existiría una mayor proliferación celular? La respuesta, indubitablemente es sí. Está claramente establecida la sobre-expresión / inducción de receptores de transferrina con la proliferación celular (51) "descontrolada", tanto el células leucémicas como en esofágicas (38).
***Si, como se ha demostrado in vivo, las reservas elevadas de hierro corporal reducen la supervivencia del paciente infantil con leucemia aguda, probablemente al aumentan la velocidad y extensión de la enfermedad (28), su neutralización por quelación, ocasionan la muerte de las células neoplásicas*** (52).

El primer agente quelante del hierro (desarrollado hace más de 3 lustros), la Deferoxamina ha demostrado recientemente que, en un eficacia prometedora dosis-respuesta, induce la muerte programada –apoptosis- de las células leucémicas, al reducir el pool intracelular de hierro lábil, que ejercía un poder de supervivencia anti-apoptótico; y la deprivación de hierro intracelular activa las cascadas apoptóticas caspasas-dependientes) (53, 52).

La deprivación de hierro libre citosólico inhibe el crecimiento tumoral mediante la expresión mitocondrial de ferritina (54), como se acaba de demostrar, fehacientemente in vivo.
Biológicamente, sólo la deprivación celular de hierro reducirá el crecimiento y la proliferación tumoral, porque, está largamente demostrado in vitro e in vivo, en animales y humanos que el cáncer es una patología derivada de la toxicidad por hierro (55, 10).

Es sabido desde hace más de 3 lustros que los fármacos quelantes del hierro presentan propiedades antiproliferativas (56), restaurando la alteración en el ciclo celular provocado por el hierro libre (57), el cual favorece profundamente, la proliferación de las células neoplásicas; y, lo que es peor, su transformación premaligna desde células normales por el daño acumulativo del ADN (10, 8, 1, 24).

Ello se comprueba biológicamente con la deprivación de hierro que origina la apoptosis de la célula cancerosa (57), y la consecuente regresión del tumor por la dieta deficiente de hierro, comprobada in vivo (54).

Hoy se ha demostrado que el hierro intracelular, o su sobrecarga (cuando rebasa los mecanismos protectores anti-inflamatorios en suero –transferrina- y tisulares –ferritina- por señalar los mas conocidos), altera profundamente el ciclo fisiológico

celular en células hepáticas normales (58, 59). Por esta razón en particular es que todos los tratamientos "revolucionarios" contra el cáncer tienen una elevada tasa de fracasos, puesto que el ambiente tisular rico en hierro confiere una elevado grado de resistencia tumoral (57).

Justamente, dada su enorme avidez por el hierro, para su óptima nutrición, crecimiento y proliferación, los agentes quelantes férricos emergen cada vez más como una terapia efectiva y eficaz para el tratamiento ideal contra el cáncer (60-63). De manera biológicamente determinante, el hierro protege la supervivencia del tejido tumoral (60), ejerciendo una clara actividad carcinogénica y promotora del crecimiento neoplásico; particularmente al neutralizar la acción bactericida y antitumoral de los macrofagos (64, 10).

Hoy, ante la presencia en extremo común de inflamación tisular y ambiental (dieta, infecciones, resistencia genética a la insulina o diabetes familiar); el hierro deviene en un potente oxidante celular y tisular (39, 10, 1), al catalizar la mas poderosa especie reactiva de oxígeno, el radical hidroxilo (1,10), poderosamente inductor de cáncer (39, 36, 48, 1, 10, 7) animal (36, 7) y humano (48).
Por tanto, el hierro potencia enormemente tanto el riesgo de iniciar una transformación neoplásica, al originar y promover una modificación genética y una activa y permanente inflamación y proliferación (65, 39, 41) generadora de cáncer humano.

## 6- **Hierro Actual como Promotor y Agravante de Enfermedad: Su papel en la Inflamación Crónica**

Si a continuación de una infusión parenteral de hierro, es conocido que ocurre un marcado estrés oxidativo clínico, no debe sorprender que, luego de una única inyección intravenosa de hierro, se produzca en forma aguda una reacción inflamatoria sistémica, agravando la sepsis experimental (66).
Interesante, el hierro exógeno se deposita rápidamente en todo tejido que presente inflamación previa (38); y a su vez, la inflamación crónica es un extraordinario caldo de cultivo para la aparición de neoplasia (67), puesto que, activa en forma rápida la señalización oncogénica Wnt necesaria para el desarrollo del cáncer epitelial (68, rev).

Modelos de anastomosis esófagoduodenales que se exponen por única vez al hierro, desarrollan neoplasia y cáncer (38); y ello se comprueba nuevamente en el humano, en donde, una sola dosis de hierro exógeno provoca cáncer (15,14). Y es que el hierro, es directamente un mitógeno celular (9); en particular en condiciones en las cuales hay una permanente exposición a agresiones inflamatorias ambientales: estudios epidemiológicos varios han comprobado que el hierro crónico elevado juega un papel importante en la génesis de cáncer de pulmón (70, 71, 72), tanto en su inicio como en su progresión (71, 72) respectivamente.

Es muy relevante la comprobación clínica que indica que toda administración parenteral de hierro, poderosamente citotóxica, varía directamente de acuerdo a la

liberación y captación tisular de hierro (73); y que es potencialmente lesiva renal por originar lesión glomerular endotelial, y progresivamente nefritis intersticial.
Muy interesante: la hepatitis fulminante puede evitarse con la restricción de hierro , como se demostrado en modelos animales de acumulación genética de cobre (Enfermedad de Wilson); indicando una potente sinergia citotóxica aguda entre los dos metales (74).

A propósito, es largamente comprobado que en la Hemocromatosis (acumulación anormal tisular del hierro) es extremadamente alta la incidencia de carcinomas al hígado y a la mama (25, 10, 24).
Se ha sugerido con mucha evidencia que la menor ingestión dietético de hierro, y particular, el menor estatus corporal de hierro reduce el riesgo de adquirir cáncer de próstata, pulmón, colon (colon-recto) y ovario (75).

Si la excesiva acumulación de cobre y de hierro es causa comprobada de cáncer hepático en animales y humanos (76, 77), respectivamente, la "simple" leve sobrecarga hepática férrica causa resistencia hepática a la insulina (al interferir con su adecuada señalización anti-inflamatoria y antigluconeogénica), de tal manera que la carga de hierro es causal del Hígado Graso No Alcohólico (NASH); y su terapia reductora (dietética o por flebotomía) puede reducir el alto riesgo de carcinoma hepatocelular (78), y muy especialmente en sujetos con InsulinoResistencia (IR) .

Definitivamente, la peroxidación lipídica y la acumulación generada de estrés oxidativo causa cáncer en la Hemocromatosis genética (79).
La acumulación del marcador de daño oxidativo al DNA, el 8-hydroxy-2′-deoxyguanosine (8-OHdG) (79), que ocurre como resultado de una continua generación de ROS (inflamación crónica) se ha reportado en lesiones preneoplásicas y en tejidos cancerosos (80); al respecto, y de manera fascinante, se ha comprobado fehacientemente que la terapia reductora de hierro a corto o largo plazo (78, 80) respectivamente, reduce este producto de oxidación del ADN en la esteato-hepatitis no alcohólica NASH (78) y en la hepatitis C crónica (80).

Entonces, una vez más, se comprueba fuertemente que el incremento de las reservas corporales de hierro daña al ADN celular; y que la flebotomía, además de reducir el aumento de las enzimas hepáticas, revierte el daño al ADN –medido por el 8oxodG- (78); por consiguiente, la restricción de Hierro Oral o la Flebotomía reducen el riesgo de cáncer hepático en sujetos con NASH ( 78) y en aquellos con hepatitis C (80). Además, la terapia reductora de hierro reducirá la inflamación crónica (inductora de displasia) dependiente del estrés oxidativo y de la peroxidación lipídica causada por el hierro libre.

## 7- Flebotomía como Preventiva de Cáncer: La Evidencia Hepática

Así como la depleción de hierro oral reduce la velocidad en la progresión agresiva del cáncer de piel (7), se ha comprobado en humanos que la flebotomía (aunada a la reducción en la ingesta dietética de hierro) reduce significativamente el riesgo de adquirir carcinoma hepatocelular en pacientes con hepatitis C (81), al revertir el daño oxidativo del ADN celular (80).

Conociendo que un ambiente rico en hierro –alta saturación de transferrina y niveles de ferritina- favorecen poderosamente el crecimiento de las células leucémicas, en mas de 100 niños con LLA –Leucemia Linfoblástica Aguda- se encontró una menor incidencia de mortalidad (mayor supervivencia) entre aquellos niños con baja saturación de transferrina (<36) y menores niveles de ferritina ($p<0.001$) (28).

Este estudio se corrobora con otros trabajos clínicos. La mayor cantidad de hierro sérico y tisular se asocia con un peor pronóstico para numerosas neoplasias malignas (1), apareciendo como un poderoso factor de riesgo para los cánceres mas agresivos como el Linfoma de Hodckin infantil (82), el neuroblastoma (83) y la leucemia linfócitica aguda (1).

Con toda la evidencia biológica, experimental, epidemiológica y clínica, a día de hoy, debe saberse que la supresión del hierro dietético (sobretodo animal, Hem) reduce al riesgo de cáncer en endometrio (84) y mama (85) y cólon-recto (86), en particular en sujetos con exceso de insulina. Y es la sobrecarga de hierro, la que aumenta los niveles de esta hormona (reduciendo su catabolismo en hígado), y reduce su acción; y la insulina (directa e indirectamente) aumenta la captación tisular del metal (31), apareciendo un temido círculo vicioso de estrés oxidativo-inflamación-proliferación-inflamación-oncogénesis.

Lesiones experimentales en endometrio muestran (87), al igual que en otros tejidos metaplásicos, proliferación celular epitelial ante la carga de hierro; y ello aumenta sustancialmente en presencia de insulina.

Está probado que la resistencia a la insulina, indicada fisiopatológicamente por la reducción de la Adiponectina, es un claro factor independiente que incrementa el riesgo de cáncer de mama y de endometrio (88, 89), respectivamente. Y, justamente, es el hierro libre el que reduce la producción de la adiponectina (90) - única adipocitokina que eleva la sensibilidad hepática de la insulina (91), y que puede, por varios mecanismos, reducir el riesgo inflamatorio de cáncer (ver adelante).

Como vimos previamente, la depleción de hierro por flebotomía produce una significativa mejoría en la resistencia a la insulina, pero de manera independiente entre los sujetos con síndrome metabólico e hígado graso (92), porque mejora ostensiblemente la captación de glucosa al mejorar la señalización hepática de la insulina y mejorar sus receptores (93). Así, se comprueba –in vivo e in vitro que la depleción de hierro mejora el aclaramiento de la glucosa, mientras su administración oral, la reduce; por este mecanismo, también, la flebotomía y la donación de sangre pueden reducir significativamente la ocurrencia de diabetes y cáncer (ver acontinuación). Y es que, como ha quedado recientemente comprobado, la sobrecarga dietética del hierro induce Insulinoresistencia Visceral (93).

## 8- **Diabetes y Cáncer: La Conexión del Hierro**

Los depósitos elevados de hierro como Ferritina forman hoy parte del Síndrome de Resistencia a la Insulina (Síndrome Metabólico: Dislipidemia, Hipertensión Arterial

y Obesidad Central) (94); y este síndrome, una verdadera epidemia del siglo y predictora de enfermedad crónica (34), se asocia fuertemente a la presentación de neoplasia.

La interrelación hierro-insulina-glucosa es muy apasionante: si el hierro libre altera profundamente el metabolismo glucídico, de otro lado, interfiere con el aclaramiento hepático de insulina, provocando su aumento y reduciendo su sensibilidad (el hierro reduce la captación de glucosa por la célula adiposa, ver luego). Y la insulina, además aumenta la síntesis y los depósitos de ferritina, al inducir la captación de celular de hierro –en paralelo a la captación de glucosa) (95). Entonces, el hierro excesivo se constituye en un potente factor inductor de hiper-insulinemia, y por este sólo mecanismo, se constituye en un factor indirecto que favorece la supervivencia (anti-apoptosis ) de las células cancerosas.

Hoy sabemos que los niveles elevados de insulina, al igual que la insulinoresistencia, incrementan de manera independiente (de la obesidad y de otros factores de riesgo) el desarrollo y la progresión del cáncer (96): la hormona es un poderoso factor de crecimiento en la formación tumoral, al aumentar la síntesis de ADN e inhibir la apoptosis de la célula neoplásica y cancerosa (97).

*Hay una contundente, acumulativa evidencia que señala que la insulina está ligada a la etiología y prognóstico del cáncer* (98, 97, 96); en especial en el cáncer de mama (98). Pero todo ello, con la presencia oculta del hierro tisular, el cual aumenta el círculo de inflamación celular: Resistencia a la Insulina-Hiperinsulinemia->>Insulinoresistencia.

Sin embargo, un interesante meta-análisis de estudios epidemiológicos señala que, los estudios prospectivos y transversales, en especial para el cáncer de mama guardan la sospecha de que la hiperinsulinemia generaría neoplasia y cáncer de acuerdo a un factor secundario (99); y nosotros apostamos a que este factor evidente biológico y experimental preclínico es el hierro.

Coincidentemente, el cáncer de mama premenopáusico ocurre con gran frecuencia en mujeres no obesas –es decir no hiperinsulinémicas aparentes (98). Y es que ahora se sabe que la insulina, fisiológicamente, cuando tiene buena sensibilidad y no está crónicamente elevada, puede ser, incluso, protectora del cáncer al activar la proteína IGFB-3, (ligadora del factor IGF-1), y tener un efecto global apoptótico (96). Es imprescindible el hierro acumulado, carcinogénico potencial, para que el cáncer aparezca.

Es ampliamente conocido que la diabetes o la intolerancia a la glucosa son predictores de mal pronóstico en el cáncer, además de incrementar poderosamente su riesgo (100), (tanto por la resistencia a la insulina como por la toxicidad por la glucosa); y ello ocurre, a pesar de reducciones en la insulinemia; por ende, el eslabón tóxico metabólico, afirmamos categóricamente, es el hierro (101); en concordancia con ello, se evidencia que es el cáncer hepatocelular, aquel con inmenso poder acumulativo de hierro, la neoplasia maligna que peor pronóstico presenta en los sujetos con diabetes e intolerancia glucídica (100).

## 9- **Hierro en Patogénesis de la Diabetes Tipo 2: Un Camino hacia la Neoplasia?**

Acumulativa evidencia epidemiológica, experimental y clínica, comprueba que es el hierre Animal (Hem) y el hierro añadido suplementario, el que incrementa las reservas de ferritina, el estrés oxidativo crónico, y confiere directa e indirectamente un riesgo incrementado de padecer Diabetes Mellitus tipo 2 (102) en poblaciones sanas.

La menor captación muscular de glucosa (101) por las altas reservas de hierro, explican por sí mismas, su efecto causal en la generación de hiperglicemias con hiperinsulinemias (103); y el daño tisular extenso oxidativo-inflamatorio es causa potencial de diabetes (104) y de enfermedad crónica (105), debido a provocar (y agravar) la Insulinoresistencia, la constelación hormonal predictiva, promotora de enfermedad (33, 34).

Como hemos señalado, es muy elevada la coexistencia de diabetes y cáncer: para que la diabetes se presente de inicio, existiría un preferente depósito de hierro en las células pancreáticas con apoptosis de las células beta y el depósito excesivo de colágeno pancreático (106); la insuficiencia en la secreción de insulina, relativa, se sumaría a la insulinoresistencia sistémica y hepática, desencadenándose la DM2.

## 10- **Intolerancia a la Glucosa en Cáncer: *Es la Diabetes Oculta el Camino hacia la Neoplasia?***

Naturalmente, no todos los casos de diabetes del adulto siguen la misma evolución, ni presentan igual reserva pancreática: afirmamos que, cuanto mayor sea la capacidad residual para continuar (o aumentar) , crónicamente, los excesivos niveles de insulina, mayor será la sobre-exposición celular a la mutagénesis y oncogénesis.

En otras palabras, cuanto mas "leve" sea la hiperglicemia de ayuno en un sujeto diabético (por mayores insulinemias; siempre y cuando la resistencia tisular no aumente ostensiblemente), mayores la probabilidad de un futuro cáncer; en cambio, la diabetes podría ser protectora de un cáncer agresivo si se reducen considerablemente los niveles de insulina (neuropatía diabética autonómica), y las reservas elevadas de ferritina: una anemia crónica en un sujeto diabético (nefropatía diabética considerable) protegería al paciente de un cancer agresivo (v.g. cáncer de páncreas o de mama). Los niveles reducidos de insulina (97) o de ferritina (90) han demostrado reducir el riesgo de cáncer; sin embargo, si el sujeto, contínúa "acumulando" hierro, inclusive los niveles actuales del metal, considerados "normales", dañan progresivamente la función de los islotes pancreáticos (90), dado su extrema susceptibilidad al daño oxidativo (106) (al igual que el cerebro).

Pero, si el paciente tiene una alta reserva antioxidante tisular (y pancreática), comparativamente, el exceso crónico de hierro libre y acumulado; y la hiperestimulación del Eje Insulina-IGFs, generaría (primero) neoplasia; en particular

por mantener una potente señalización antiapoptótica, determinante para el pronóstico adverso en el cáncer, y la resistencia a la terapia (98).

La acumulativa evidencia es contundente: en el humano, el hierro, la resistencia a la insulina y el exceso de los niveles de insulina, se interrelacionan biológicamente (95, 31), traduciendo una elevación de las reservas de hierro, las cuales predisponen a la diabetes y al cáncer (101).

Existe un elevado riesgo de diabetes (103); pero particularmente de cáncer en hombres y mujeres con niveles de hierro moderadamente altos; según se ha comprobado en una cohorte de más de 10 mil sujetos, participantes en el primer National Health and Nutrition Examination Survey (23).

En sujetos con DM2 -con elevados niveles de ferritina- se ha evidenciado que las flebotomías que reducían el hierro de depósito, aprox.50% (desde 460 a 222 ng/ml) Mejoraron ostensiblemente las glicemias y la insulinosensibilidad (107).

Entonces, además de los estudios experimentales realizados en animales, clínicamente queda evidenciado en hombres y mujeres, un clara protección de las pérdidas de hierro contra el riesgo de sufrir diabetes (107) y cáncer (42).

La Diabetes Gestacional, que parece ser causada por el exceso de hierro corporal acumulado en el tercer trimestre, confiere mayor riesgo de cáncer futuro, según veremos adelante.

## 11- Insulina y Hierro en la Iniciación y Promoción del Cáncer: El Ejemplo del Cáncer de Mama.

La insulina puede potenciar los efectos cancerígenos del hierro, y ello parece ser mas contundente en la mujer, debido particularmente a la leptina y los estrógenos, promotoras del crecimiento tumoral (91): in vitro, la insulina aumenta la captación celular de hierro al aumentar la redistribución de los receptores de transferrina tisular (108), incrementando potencialmente la susceptibilidad nutricional de la célula cancerosa a su crecimiento hierro-dependiente (1).

Si la insulina por sí misma incrementa la captación celular del hierro (paralelamente a la captación de la glucosa), progresivamente, los altos niveles de hierro libre (y la transferrina) alteran de forma importante el transporte de glucosa hacia los adipocitos, promoviendo su resistencia (109) –de forma semejante a la resistencia muscular hierro-dependiente (ver antes).

Los niveles circulantes (110, 111) de insulina, y la señalización tisular (Insulina-IGF-1) están particularmente incrementados en estados precoces del cáncer de mama, inclusive en ausencia de obesidad (91); es sabido que la obesidad central confiere mayor riesgo de cáncer (en especial en cólon, cólon-recto, endometrio), aumentando su mortalidad (112, 113), respectivamente; y en todos ellos es muy relevante como factor causal el exceso crónico de la insulina (ver antes).

Y esta mayor exposición celular a la insulina (y de hierro) ocurre desde antes de nacer: el exceso de tamaño y peso de las niñas es un poderoso factor de riesgo para el cáncer de mama, el cual, puede originarse en el útero (114).

Está demostrado que la Intolerancia a la Glucosa asociada a la Gestación y la Diabetes Gestacional del tercer trimestre se originan por el exceso de hierro materno corporal (115); y según se ha demostrado en un extenso estudio prospectivo llevado a cabo en Israel, aumenta marcadamente la incidencia de un cáncer primario en las mujeres (116).

Si hemos visto que la mujer podría originar su futuro cáncer de seno, en el útero, dado su mayor exposición a varios factores de proliferación celular, sobretodo insulina y estrógenos, no debe sorprender los últimos estudios que señalan que el pronóstico del cáncer de mama precoz (especialmente en mujeres premenopáusicas) se relaciona de manera estrecha con los niveles altos de insulina plasmática: a mayores insulinas en ayunas, peor el pronóstico del cáncer (117, 118).

Tanto dentro de tumores de mama en humanos, como en líneas celulares tumorales, se han evidenciado fehacientemente un aumento importante de receptores para la insulina y el IGF-1 (118, 119); junto con la evidencia acumulada, hoy no cabe duda que es la insulina el eslabón causal entre la excesiva ingesta calórica, los esteroides sexuales libres y el cáncer mamario (120). Además, es la Resistencia a la Insulina, particularmente, aquel evento fisiopatogénico que acelera la presentación del tumor (121) y su agresividad. Y aquí tiene un papel determinante el hierro libre (o catalítico).

A mayor ingesta y acumulación de hierro, particularmente como transferrina, mayor será la resistencia a la insulina (122) muscular y adiposa (); y menor será la biodisponibilidad de la Adiponectina (88, 90). Y cuanto menor la eficacia y acción protectora de esta hormona, mayor se favorecerá la progresión del tumor (91).

## 12- **Adiponectina: La Hormona que se Opone al Cáncer. Cuando el Hierro Libre Elimina la última Esperanza**

Está reportado que la adiponectina inhibe la angiogénesis y la neovascularización (91) promotora de la rápida progresión y expansión tumoral.

La adiponectina, única hormona "protectora", dependiente exclusivamente del tejido adiposo (adipokina), la cual posee exclusivos efectos sensibilizadores a la insulina y profundamente anti-inflamatorios, está muy reducida en los síndromes de Insulinoresistencia (hipoadiponectinemia del síndrome metabólico). Pero, además de la hiperinsulinemia, el hierro libre deprime los niveles séricos de adiponectina, al regular negativamente su expresión y actividad (90).

Estos hallazgos concuerdan de manera apasionante con los reportes que indican otro efecto poderoso potencial del hierro como agente cancerígeno: en poblaciones no seleccionadas occidentales, una saturación de transferrina mayor del 60% confiere mayor riesgo de adquirir cáncer (122).

Y ello, particularmente se debería, entre otros factores directos que dañan al ADN, a que el exceso de hierro celular reduce (90) la protección oxidativa-inflamatoria, antiproliferativa y antineoplásica de la adiponectina (88, 89).

Se ha afirmado ademas, con suficiente base biológica, epidemiológica, experimental y clínica, que, en sujetos normales –vale decir, hoy, con una sencilla, moderada acumulación crónica de hierro como transferrina- , la sola ingesta de aprox. 19mg de hierro oral se asocia en forma importante a un mayor riesgo de padecer cáncer (Mainous y col, 2005) (122).

Se ha investigado cómo la expresión de genes relacionados con el metabolismo alterado del hierro están ligados al pronóstico del cáncer de mama (123). De los 61 genes implicados en la regulación del hierro, casi un 50% están estadística y significativamente relacionados con la supervivencia en el cáncer a distancia metastásico mamario (123). Y ellos se alteran en profundidad con la acumulación corporal excesiva de hierro (10), y naturalmente, con su elevada ingestión actual, directa (41, 1, 122, 27) e indirectamente (27).

Como señalamos inicialmente, clínica y epidemiológicamente se ha demostrado que el incremento de las reservas corporales de hierro se asocian poderosamente a un peor pronóstico de los cánceres mas agresivos en seres humanos, como el Neuroblastoma, el Linfoma de Hodgkin o la Leucemia Linfocítica (1) y linfoblástica Aguda, particularmente en niños (1).

Este mal pronóstico asociado al incremento del hierro tisular, y que, como señalamos antes, se asocia a numerosas patologías agudas y crónicas, se explica por generar y mantener una adiponectinemia; y a su vez, estos reducidos niveles circulantes de adiponectina se asocian a un incremento en el riesgo para la invasividad del cáncer (88), mamario y endometrial (89, 124); y a un retardo considerable en el diagnóstico.  Mención especial en lo referente a la relación inversa e independiente de la adiponectina con el mayor riesgo de cáncer de cólon (ver adelante).

Entonces, cuanto mayor hierro ingiera una paciente con cáncer, mas avanzado estará el proceso neoplásico en el momento de su detección; y mayor será la agresividad de la enfermedad (88).

En adición a las acciones anti-proliferativas, vasoprotectoras, anti-inflamatorias e insulinosensibilizantes de la Adiponectina (125), la hormona ha demostrado presentar efectos directos inhibitorios del crecimiento tumoral al aumentar la apoptosis y reducir la velocidad de proliferación del cáncer (91, 125,126). Yokota y col. han demostrado que la Adiponectina suprime el crecimiento de células tumorales mielocíticas e induce apoptosis de líneas celulares leucémicas mielomonocíticas (126).

La señalización de la adiponectina modula directamente la conducta de la célula tumoral (125); y si el exceso de insulina eleva el riesgo de cáncer (96, 97, 98, 99, 111), la obesidad abdominal o el síndrome metabólico en cada uno de sus componentes lo hace con mucha mayor intensidad (127) debido –particularmente- a

la reducción circulante de adiponectina; originada , promovida y mantenida en el tiempo por el hierro libre en exceso. Los altas concentraciones de hierro en el tejido adiposo regulan negativamente los niveles séricos de adiponectina y confieren mayor riesgo para diabetes (90); muy por el contrario, reduciendo el exceso de hierro (por quelación o restricción en la dieta) se previene la toxicidad experimental y la destrucción de las células beta del páncreas, y en gran medida, ello responde a la no interferencia en las acciones fisiológicas de la adiponectina.

La actividad anti-angiogénica ejercida por la adiponectina se debe a su efecto inductor de apoptosis endotelial vascular, y de su inhibición en la migración y proliferación de las células (128): la hormona puede inhibir el crecimiento tumoral de fibrosarcomas transplantados en los ratones (125; 128). Recordemos, que, por el contrario, una sola infusión parenteral de hierro provoca el desarrollo de tumores sarcomatosos (13, 14).

Es de destacar que, la correlación inversa entre la adiponectina circulante y el mayor riesgo de cáncer mamario, (91, 125) es independiente del índice de masa corporal –sobrepeso u obesidad-

Al respecto, se ha evidenciado, y, nuevamente de manera independiente del peso corporal, que la Adiponectina guarda una correlación inversa con la Leptina, la adipocitokina pro-inflamatoria por excelencia, tanto en féminas sin neoplasia (129), y, particularmente en mujeres con carcinoma endometrial (124).

Se ha reportado que la leptina, claramente correlacionada con el porcentaje de grasa corporal (91, 125), controla la proliferación de las células epiteliales mamarias, malignas y normales (130), pero es un claro factor de crecimiento en el cáncer de mama (91) en un ambiente tisular inflamatorio, en donde los pre-adipocitos, también las sintetizan (en respuesta a las citokinas inflamatorias como el TNF-x y la IL-1b.

El incremento de peso en roedores aumenta la formación espontánea e inducida de tumores de mama; y es que, -además de aumentar la insulina- la abundante producción local de leptina puede inducir cárcinogénesis de mama (131); y ello potenciado intracelularmente por el hierro tisular (132).

Siempre agravado por el exceso de hierro, el sistema de leptina juega un papel fundamental en la patogénesis y progresión del cáncer, pàrticularmente de mama y de endometrio (133, 131; 134) - premenopáusico para mama, y postmenopáusico para endometrio, respectivamente.
La leptina, que particularmente modula el exceso de apetito y la angiogénesis –por su poderosa estimulación del VEGF (134) está además implicada en la promoción del cáncer de ovario (135) y próstata (136).

Así, indirectamente, a mayor hierro tisular, mayores efectos mitogénicos de la insulina, y particularmente de la leptina, estableciéndose un inagotable caldo inflamación-oncogénesis. La hiperinsulinemia o el síndrome de IR (ferritina elevada, adiponectina baja, ver antes) induce cáncer humano a través de señalizaciones y mecanismos dependientes de la leptina (137; 138).

## 13- **Porqué el Hierro impide la Muerte de la Célula Cancerosa?**
### *Cuando su Reducción puede Impedir la Aparición de Nuevos Oncogenes*

La Insulina conjuntamente con la leptina son poderosas hormonas que estimulan el desarrollo y supervivencia de las células tumorales, pero en especial su resistencia al tratamiento (138, 131); incluso en presencia de líneas de células cancerosas mamarias Estrógeno-receptor negativas.

Básicamente, el hierro excesivo confiere una poderosa protección a las células tumorales (y bacterianas) porque reduce la actividad macrofágica y la liberación microbicida y antitumoral del óxido nítrico inducible macrófago-dependiente (64).

Naturalmente, una deficiencia marcada de hierro, es igualmente contraproducente; pero bastan mínimas cantidades de hierro para ejercer su efecto protector antitumoral primario superóxido-dependiente. Pero, si naturalmente, los radicales libres pueden proteger contra las células tumorales, rapidamente su exceso provoca el efecto contrario: promueve la nutrición y el crecimiento del tumor, inicialmente por suprimir la actividad de la inmunidad celular tumoricida (1).

La aparición de resistencias tumorales que cada día se incrementa, tiene estrecha relación con la evidencia biológica de que el hierro es absolutamente indispensable para la nutrición de las células cancerígenas; y que, a la inversa, la quelación de hierro ha demostrado aumentar y activar la proteína supresora de tumores P53, determinante para el desarrollo preventivo molecular del cáncer (139); y lo mas relevante para mantener la supresión de nuevos oncogenes –y la prevención molecular antineoplásica (en el tiempo). es que la depleción de hierro estabiliza la P53 al inducir la acumulación del factor HIF (hipoxia-inducible factor, determinante para el control de la homeostasis del oxígeno, y la angiogénesis) (139).

El hierro regula la expresión de varios protooncogenes (n-myc, c-myc) implicados en la génesis del neuroblastoma, el cáncer mas agresivo infantil; y, otra vez, son los altos niveles de ferritina presentes en la enfermedad avanzada, los que predicen su pésimo pronóstico (139; 140), al estimular continuamente la supervivencia, y el ciclo celular de las células neoplásicas.

Cuando las células tumorales están repletas de hierro (y con una tensión normal de oxígeno), no se producirá la interrupción del Ciclo Celular en la célula cancerosa, ni su apoptosis. La restricción o quelación del metal, efectivamente interrumpe la progresión de este ciclo (46, 45, 47), ejerciendo efectos anti-proliferativos y apoptóticos que logran destruir a la célula cancerosa (47); y lo mas importante, de manera selectiva, respetando totalmente las células normales; dado que la avidez por el hierro del cáncer -traducido en sus elevados receptores para la transferrina- son muy elevados en la célula neoplástica, comparados con aquella normal (38, 139).

Con el enorme peso de las evidencias biológicas, experimentales, epidemiológicas y clínicas, se ha propuesto, particularmente en la mujer postmenopáusica, el tratamiento preventivo y recuperativo del cáncer de mama, con la terapia de quelación del hierro (141).

La combinación de genes que propicie y mantenga un contenido intracelular bajo de hierro está asociado a un mejor pronóstico en el cáncer avanzado de mama (123) (estrógeno positivo ER+ monoterapia con tamoxifén).

Ahora, reparemos en un hecho biológico comprobado: Cuando el hierro libre en tejido adiposo inhibe a la única hormona con propiedades anti-tumorales, la adiponectina. Niveles preservados de adiponectina, (o mejor elevados, en presencia de una adecuada sensibilidad a la insulina) presentan actividad anti-carcinógenica al promover la apoptosis del tumor, dependiente de las enzimas caspasas; y reducir la angiogénesis del tejido neoplástico (142, 91).

En un interesante estudio prospectivo de cohortes que comprendió mas de 51 varones –The Health Professionals Hollow Up Study- se evidencio, y de manera independiente a las medidas de adiposidad y sedentarismo, una fuerte correlación negativa entre la adiponectina y el riesgo de cáncer de cólon (143). No se midió la ferritina ni otros parámetros férricos. Sin embargo, nosotros afirmamos categóricamente que esta fuerte adiponectinemia hallada en el cáncer (88, 89, 124) se debe, en primera instancia, al exceso de ferritina y hierro tisular adiposo (y luego a la Insulinoresistencia generada).

Debemos Recordar que, inclusive ante la aparición de nuevos oncogenes agresivos, si hay elevados niveles de adiponectina por reducidos niveles tisulares de hierro ( y probablemente de Leptina), los mecanismos fisiológicos supresores del cáncer, como la proteína antitumoral P53 no se inactivarán (139), pudiendo, erradicar el cáncer.

A mayor proliferación celular, mayor frecuencia de mutación (1, 10); y cuanto mas alimentemos a la célula preneoplásica con hierro, mas alta será la tasa biológica de mutaciones. Si , al presente, la Adiponectina es la única hormona que ha probado modular directamente la expresión de varios genes reguladores de la apoptosis y disminuir el crecimiento de células tumorales mielo-monocíticas (126), cuanto menor sea la efectividad de la hormona, y mas reducidos sus niveles – independientemente de la presencia de obesidad- ,mayor será la Resistencia tisular y celular a la insulina (144), clara promotora, primero, y predictora, después de cáncer (98).

En la disrupción genética de la Adiponectina causa proliferación de la íntima arterial e Insulinoresistencia experimental (145); de igual manera que el hierro: la depleción de hierro por quelación, previene la formación de neoíntima (re-estenosis coronaria) en modelos de injuria vascular animal, lo que comprueba que la proliferación celular es dependiente del hierro (146).

## 14- **Cáncer y Aterosclerosis: La Intermediación Crucial del Hierro.**

Cuando la inactivación de los genes protectores del cáncer (caretaker genes), y/o la proliferación celular continuada, se producen por el hierro libre, aparece una elevada tasa de mutagénesis y progresiva carcinogénesis (10): Los radicales hidroxilo, originados por el exceso intracelular de hierro (en su reacción con el peróxido de

hidrógeno: reacción de Fenton) (1, 10) causan daño cromosómico promoviendo la tumorigénesis (24, 25, 48, 10).

El hierro es el metal mas acumulable; de tal forma que incluso pequeñas cantidades exógenas predisponen al ser humano para una temprana aparición del cáncer (6).

Los eventos biológicos que relacionan La Aterosclerosis y Aterotrombosis con el Hierro son diferentes intrínsecamente, en comparación con la interrelación entre el Cáncer y el Hierro; pero nos ayudarán a comprender el inicio de la proliferación descontrolada" causada por la inflamación oxidativa dependiente del hierro libre.

Está largamente comprobado que una elevada saturación de transferrina (la proteína que liga el hierro extracelular) eleva poderosamente el riesgo para adquirir cáncer en humanos (22, 23); así mismo, los mayores depósitos de hierro (saturación de transferrina/Ferritina) se asocian poderosamente con la aterosclerosis asintomática y sus parámetros inflamatorios (fibrinógeno, IL-8) (147).

El hierro activo se deposita de manera progresiva e intensa en los lugares de mayor inflamación (6), siendo su depósito directamente proporcional al contenido corporal.

Hay evidencias directas que el hierro libre inicia la aterogénesis (148) cuando se deposita en la pared arterial: el engrosamiento de la íntima arterial y la proliferación celular muscular vascular es inhibido por la depleción de hierro; y la restricción dietética del metal o la flebotomía reduce el tamaño de la lesión del ateroma (149, 150, 148) al minimizar su contenido y la inflamación intralesional.

La terapia actual de hierro parenteral en sujetos anémicos con insuficiencia renal avanzada, ha demostrado producir daño vascular arterial (151) e incrementar la aterosclerosis carotídea. Fisiológicamente, el hierro debe movilizarse y no acumularse:

Moderadas cargas de hierro aceleran marcadamente la formación de trombos luego de una injuria arterial (17): la sobrecarga férrica puede promover trombosis directamente, al afectar el sistema de coagulación; alterando profundamente la vasoreactividad al elevar la inflamación vascular, el hierro exógeno puede aumentar la incidencia de eventos cardiovasculares (152), en particular isquémicos (17).

Evidencias biológicas demuestran que el hierro elevado arterial promueve la inestabilidad plaquetaria (148) por elevar poderosamente el stress oxidativo endotelial vascular (152, 17, 148).

La proliferación y en particular la migración celular vascular es dependiente del hierro; y revierte con su depleción (146); si la inducción de los genes de la ferritina ocurren precozmente durante la formación de un ateroma aórtico experimental, y si la expresión de esta ferritina persiste hasta las lesiones avanzadas en humanos (148), no es de sorprender la estrecha relación causa-efecto del hierro excesivo arterial, la aterosclerosis y la patología cardiovascular isquémica (153), considerando la masiva generación de ROS tóxicos, hierro-dependiente, que capturan el NO basal regulador de la proliferación celular.

El Hierro es sin lugar a dudas un poderoso mitógeno celular (58); y ello, como señalamos anteriormente se comprueba en numerosos estudios experimentales y clínicos que la quelación tiene potenciales efectos anti-proliferativos, tanto en los Tumores neoplásicos ( ) como en la reducción experimental del ateroma (148),

Se ha reportado que, en sujetos con síndrome coronario, los niveles incrementados de ferritina circulante podrían ser predictivos de patología obstructiva coronaria prematura, en varones (154), y de manera independiente de la presencia de diabetes (donde se encuentran los mayores depósitos de hierro).

Sobrecargas experimentales de hierro son capaces de aumentar la fibrosis cardiaca inducida por Angiotensina-II, y de aumentar la formación de novo de la íntima arterial (155); mientras que la quelación del hierro atenua la fibrosis perivascular y el engrosamiento de la media arterial aórtica (148), de acuerdo a Ishizaka y col.

Esta demostrado clínica y epidemiológicamente la reducción del infarto cardiaco con la donación de sangre (156); la reducción de los depósitos de hierro por extracciones frecuentes de sangre (32) o por el secuestro tisular del hierro (157) mejoran sustancialmente la función endotelial vascular, y el elevado estrés oxidativo, reduciendo en forma importante el riesgo cardiovascular (32, 156, 157).

Dado que los depósitos de hierro son nocivos ante su incremento progresivo causado por la dieta hipercalórica actual (6, 148), es conveniente mantener los depósitos férricos normales en rango bajo para evitar el progreso acelerado de la aterosclerosis y la aterotrombosis.

## 15- El incremento dietético del Hierro Inicia el Cáncer Humano, al mantener una Inflamación creciente y un daño irreversible al ADN

El aumento del hierro celular es altamente nocivo, carcinogénico y genotóxico de novo (158, 159, 10, 1, 160); inclusive en pequeños incrementos (158). Tan solo el aumento del hierro libre en dos veces en las células retículo-endoteliales o macrófagos altera profundamente la señalización celular, activando el factor NFkB (158, 159), profundamente protector de las células cancerosas y promotor de tumorigénesis (27); además el hierro elevado altera marcadamente la función de la célula normal al “capturar” y neutralizar al óxido nítrico y a sus acciones antiproliferativas (158).

El hierro férrico ha demostrado ser significativamente genotóxico (alterar profundamente el ADN) inclusive en células humanas colónicas primarias, sin ninguna transformación; es decir ha demostrado ser iniciador del cáncer colorectal (160).

Al igual que la hemoglobina libre en la circulación, el hierro es poderosamente oxidante y virulento al estimular el crecimiento bacteriano, particularmente en condiciones de estrés agudo (69). Y de igual forma, ante cualquier tejido displásico o pre-canceroso, cuanto mas rápido el crecimiento celular, mayor y mas intensa su

demanda obligada de hierro; de tal forma que su deprivación ejerce un pronunciado efecto en la disminución de la proliferación tumoral (7) y pre-tumoral. (160).

En humanos, específicamente, a menores reservas de hierro corporal, menor será la incidencia de cáncer (75). Y, además de todo lo señalado, hoy se sabe que el hierro es potencialmente un directo agente iniciador de cáncer (161), particularmente hepático, al causar cáncer en ausencia de cirrosis: las especies reactivas de oxígeno crónicamente generadas y hierro-dependientes causan peroxidación lipídica; cuyos productos (como el malondialdehido) dañan profundamente la síntesis proteíca, causando daños promutagénicos en el ADN (por residuos de la deoxiguanosina).

El hierro Heme, contenido en las carnes rojas, además de su elevado poder cancerígeno en cólon, está demostrando cada vez más incidir en la elevada transformación maligna en pulmón: de manera independiente de otros factores de confusión (obesidad, cigarrillo, grasas saturadas, menor ingesta de vegetales y frutas, etc), las carnes rojas incrementan excesivamente el riesgo de cáncer de pulmón en mujeres y varones (162, 163), respectivamente. Claramente, las elevadas temperaturas aumentan los mutagénicos contenidos y eleva profundamente la liberación y el potencial lipo-peroxidativo del hierro (163).

Un evento determinante biológicamente comprobado y clínicamente olvidado: sólo el hierro libre, es esencial, tanto para la iniciación como para la permanencia de las reacciones de peroxidación lipídica (132), unas reacciones de sustentación y exacerbación permanente –eterna- de daño celular. Y no olvidemos que el hierro libre se incrementa poderosamente en presencia del síndrome de resistencia a la insulina (94), una inflamación crónica de "bajo grado" (33), y como tal, el mejor y mas duradero caldo de cultivo para la proliferación inmortal del cáncer.

Está en exceso demostrado el efecto co-carcinógeno del hierro, desde hace muchos lustros, sin embargo, no se le dado el crucial y determinante papel en su progresión (como hoy, en su etiología): Por ejemplo, el metal adicionado en la dieta potencia la incidencia de tumores mamarios y renales, estrógeno-inducidos; y ello, se debería en particular, a que los estrógenos exógenos aumentan la acumulación del hierro, in vivo, facilitando enormemente su captación celular (164).

En un interesante estudio de casos-control de mas de 7 mil mujeres de China, se observó que el hierro animal elevado incrementa la incidencia de cáncer de mama pre y post-menopáusico, pero especialmente en presencia de grasas saturadas y monoinsaturadas (85); este efecto neoplásico del hierro también se observó en relación al cáncer de endometrio (86) en este grupo de mujeres asiáticas.

Se confirma nuevamente, hoy, que la sobrecarga de hierro sérica y dietética es el factor de riesgo mas claro y determinante para el riesgo incrementado de padecer cáncer de mama (165), participando en la carcinogénesis, particularmente en la mujer post-menopaúsica (132).

La inflamación es un componente crítico y determinante de la progresión tumoral; y aunque, hoy es claro que la intensa proliferación celular -hormono-dependiente: insulina, leptina, estrógenos, andrógenos, GH – por si misma, no es causa de cáncer, hoy sabemos que, una sostenida proliferación celular en un ambiente tisular

inflamatorio (como el tejido adiposo visceral) con un estroma activado rico en factores de crecimiento, y con agentes que promueven el daño directo al ADN, (como el hierro), ciertamente, promueven de inicio (67) y/o potencian el riesgo para adquirir una neoplasia (67, 71, 72).

En humanos, el aumento del derivado 8-hydroxi-deoxiguanosina se ha encontrado en varias lesiones preneoplásicas inflamatorias, desde la displasia uterina, gástrica; hasta tejidos cancerosos de cólon, pulmón, mama y estómago (80).

Debido a que el hígado contiene cerca del 30% del hierro corporal, es uno de los mas susceptibles para la mutagénesis inducida por hierro (80). Como vimos antes, una abrupta acumulación férrica en hígado de ratas Long-Evans, desarrolla hepatocarcinoma (74).

Se ha confirmado recientemente que la pérdida controlada de hierro es anti-cancerígena (101): el FeAST es el primer estudio randomisado, en donde el grupo con reducción de hierro –el cual redujo su ferritina de 122.5 a 79.9 ng/ml- , presentó una reducción significativa de nuevos tumores a los 4.5 años posteriores (en comparación con el grupo control); además, entre los pacientes que presentaron nuevos cánceres, aquellos que tuvieron reducciones de hierro una significativa reducción de la mortalidad general. Se confirma, entonces, que las reducciones en las reservas corporales de hierro tienen un potencial y poderoso efecto anti-tumoral (101).

Enfatizaremos aquí que, además de la disminución inflamatoria del estrés oxidativo generador o potenciador de neoplasia, la reducción de hierro libre y acumulado mejora ostensiblemente la inmunidad anti-neoplasia: el hierro libre reduce profundamente la vigilancia inmune contra la transformación celular maligna, en especial por inducir una marcada alteración en la eficacia de los linfocitos T (aumentando los CD8 supresores y reduciendo los CD4 helper) (132).

Con una nutrición baja en hierro, se mejorará el pronóstico del cáncer, al mejorarse ostensiblemente el abordaje terapéutico ante una reducción tumoral hierro-dependiente (7).

## 16- Hierro Libre: Nuestro Asesino Lento y Progresivo, Hoy

***Cuando Alteramos cada vez más el Metabolismo Natural del Hierro***

El Metabolismo Actual del Hierro está Profundamente Alterado, y nosotros colaboramos diariamente con ello, por ejemplo, al aumentar profundamente las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno con nuestra alimentación actual inflamatoria que altera nuestros genes protectores y despierta aquellos promotores de neoplasia (166), en particular entre la población con Resistencia a la Insulina, el síndrome predictivo de enfermedad (34); como apuntamos antes, la Insulinoresistencia es generadora de Enfermedad Crónica en el ser humano (33).

Por ello, el hierro libre, que en condiciones ideales -plasma con PH neutro- debe estar exclusivamente unido a la transferrina (y no mas de un 30% ), se internaliza en

los tejidos, dañando los ácidos nucleicos y los lípidos de membrana de la célula (167).

Así, un coordinado sistema orquestado de péptidos proteicos se pone en marcha inmediatamente cuando se libera hierro tanto intracelularmente (Ferritina), como extracelularmente: transferrina y lactoferrina (secuestro plasmático); haptoglobina y hemopexina (ligan el hierro de la hemoglobina, y el hierro Hem); de tal manera que los niveles de hierro libre no causen oxidación celular, inflamación y enfermedad (69).

La saturación de todos estos mecanismos fisiológicos "ligadores" de hierro catalítico (libre o redox) conduce a una degeneración tisular acelerada (167), presente también en las sobrecargas férricas hereditarias, como la Hemacromatosis, en la cual la incidencia de cáncer (hepático, esofágico, melanoma, leucemia mieloide) es muy elevada (167).

La Hormona recientemente descubierta, la Hepcidina, producida en el hígado, es la reguladora por excelencia del metabolismo del hierro (168, 169, 167, 170), y es la que determina que porcentaje del hierro libre será retenido en los macrófagos, hepatocitos y enterocitos (168): su secreción, estimulada poderosamente por la inflamación (169, 170, 167) o la sobrecarga de hierro (167), inhibe el aflujo de hierro hacia el plasma, reteniéndolo en las células macrofágicas (168).

Habría una menor secreción de hepcidina en los pacientes que presentan cáncer? Bajos niveles de la hormona aumentan la absorción duodenal de hierro y originan mayor liberación del metal, desde el sistema retículo-endotelial, hacia la circulación (167, 168). Y ello ocurriría en los sujetos con predisposición al cáncer, a diferencia de aquellos que sufren primero patología coronaria y aterosclerosis severa, quienes tendrían mayores concentraciones de hierro en los macrófagos: excesivos niveles crónicos de hepcidina serían un marcador de riesgo de enfermedad cardiaca (170).

Ello se corrobora con la hemocromatosis hereditaria, en donde la mayor patología neoplásica debido a la sobrecarga férrica NO se acompaña paralelamente de coronariopatías; probablemente por que la expresión de hepcidina (en hígado) es inapropiadamente baja (167).

## 17- **Hierro: El Metal que se Acumula progresivamente y Genera Enfermedad.**

El hierro libre produce un disturbio en el metabolismo del zinc, de probada actividad y señalización anticarcinogénica; y en particular en mujeres, el alcohol contribuye significativamente a la mayor liberación de hierro catalítico oxidante a partir de los depósitos de ferritina (132).

Ningún metal se acumula en tal grado y tan rápidamente como el hierro; y el metal es un claro substrato para las enzimas que participan directamente en la proliferación celular (171), además de su efecto directo como promotor e iniciador de cáncer (ver antes); en particular en la mujer con endometriosis, y en el varón con

hepatitis viral, en donde la persistente inflamación crónicamente en contínuo incremento, es el mejor caldo de cultivo para la supervivencia "eterna" de la célula tumoral: la sobrecarga de hierro crea un ambiente hiper-inflamatorio que estimula poderosamente la angiogénesis y el sobre-crecimiento, la migración y la invasión de las células tumorales, y ello de manera independiente de los esteroides sexuales (172); y, como señalamos líneas arriba, el metal induce la activación de varias señales antiapoptóticas –incluyendo la de la insulina, y la del factor nuclear de transcripción NFkB.

La hepatomegalia encontrada en la sobrecarga genética de hierro, como la Hemocromatosis, revierte con flebotomías; y aunque la sobrecarga exógena de hierro en roedores no induce la expresión inmediata de genes proliferativos en hígados insulino-sensibles, sí modula claramente la expresión del TNF-x por las células de Kuffer (58; 20, 44): la proliferación de hepatocitos (roedores) es consecuencia de la dieta elevada de hierro, y se debe a la sobre-estimulación del ciclo celular inducido por el incremento en los niveles de la Ciclina D1 (58,59).

Por ende, el hierro es un mitógeno directo, de igual forma como lo es el nitrato de plomo en hepatocitos; y además la sobrecarga hepática (y probablemente dietética de hierro) estimula una mayor secreción del TNF-x (58) y la consiguiente inflamación tisular (resistencia a la insulina hepática).

En un reporte sumamente interesante, se ha demostrado recientemente en ratones el incremento en la secreción hepática de colesterol debido al hierro elevado (173).

Evidencias biológicas comprueban que el hierro férrico juega un papel crucial en la iniciación del cáncer en células no transformadas, o en la promoción temprana de neoplasia en células adenomatosas intestinales (174); ello demuestra, otra vez, el rol genotóxico del hierro (10, 174).

Recientemente, también en el cáncer de próstata, se ha evidenciado una saturación elevada de transferrina (mayor del 30%), pero sobretodo, mayores depósitos de ferritina (175). Un cohorte de casos-control (CARET Study) ha demostrado que dietas altas en hierro incrementaron significativamente el riesgo de cáncer prostático clínicamente agresivo (176); y el hierro causó mayor agresividad del cáncer en hombres con bajos aportes de antioxidantes dietarios (frutas y vegetales).

## 18- Diabetes y Cáncer: La Intermediación Asesina del Hierro

Todo paciente con diabetes del adulto tiene mayor riesgo de cáncer (177); y lo inverso parece confirmarse en el caso del tumor de páncreas. Así, en general, cada vez existen mas hiperglicemias ocultas en sujetos con cáncer inicial o evolutivo.

Hay una compleja, directa y sub-estimada asociación entre la diabetes y el mayor riesgo en la iniciación, progresión y mortalidad en el cáncer (177); y esta interrelación recíproca puede ser mas estrecha considerando que la diabetes tipo 2 es una enfermedad comúnmente NO diagnosticada (178) debido a la hiperinsulinemia compensadora, que la torna en una diabetes oculta, con glicemias "normales". y ello

estamos seguros es muy relevante en el caso del carcinoma de próstata, el cual es el único cuyo riesgo global no parece incrementarse con la presencia de una diabetes manifiesta.
Recordemos que la hiper-insulinemia favorece significativamente el desarrollo de neoplasias malignas por ser un claro y complejo factor de crecimiento y con múltiples efectos mitogénicos; tanto a nivel receptor y post-receptor (177).

Recientemente, en el *EPIC-Norfolk prospective study* se ha demostrado clínicamente la predicción de la diabetes (de reciente inicio) con los niveles elevados de ferritina sérica (179); así, como dijimos antes, pero ahora en mujeres sanas, cuanto mayores los depósitos corporales de ferritina, mayor será el riesgo de padecer la enfermedad (180). Y la ferritina excesiva corporal es el eslabón entre la diabetes, la obesidad (especialmente androide-abdominal) y el cáncer.

Se debe enfatizar que el hierro por sí mismo es capaz de iniciar enfermedad en el humano (181, 182), como el cáncer de pulmón (181, 71), y la osteporosis primaria - el hierro aumenta la actividad osteoclástica y la resorción ósea - (183).

Varios estudios epidemiológicos han reportado una positiva asociación entre altos depósitos corporales férricos y el mayor riesgo de diabetes tipo 2 y de otros estados de insulinoresistencia, desde el síndrome metabólico y la poliquistosis ovárica pasando por la diabetes gestacional (102); todos ellos con una mayor incidencia de cáncer; y es que una mayor ingesta oral de hierro heme incrementa el riesgo de DM2 en poblaciones sanas (102, 180) debido a elevar drásticamente la hiperinsulinemia y la resistencia tisular a la insulina (particularmente a nivel adiposo, hepático y muscular). Al elevar la insulina, pero, lo mas importante, directamente, el hierro libre (no unido a la transferrina) amplifica la acción de genes cancerígenos (beta-catenina) y promueve la delección de genes (1) protectores e inhibidores de neoplasia malignas como la proteína P-53 (139).

Categóricamente, la hiperinsulinemia asociada a la diabetes no solo promueve sino origina potencialmente carcinoma (184), particularmente en mama, cólon, hígado y endometrio (185, 186) a través de su poderosa señalización de supervivencia celular PI3K/Akt; la cual al ser inhibida ha demostrado regresionar el cáncer (187) mamario; sin embargo, a pesar de la cada vez mayor evidencia sobre la promoción y progresión del cáncer a partir de la diabetes (188) –y de manera independiente- (185), cuando mayor es la hiperinsulinemia crónica compensadora de la resistencia a la insulina, mayor el riesgo de cáncer, y en ausencia de diabetes (186); así reduciendo la señalización antiapoptótica tumoral de la insulina (PI3K/Akt), se reduce el crecimiento tumoral, pero se patentiza una hiperglicemia (187) oculta. Y ello es debido a que, mientras permanezcan elevados los depósitos de hierro (y el hierro libre catalítico inflamatorio), no desaparecerá la intolerancia a la glucosa, ni, se erradicará la neoplasia, dado que la permanencia elevada de los ROS mantendrá el fenotipo oncogéno de las células cancerosas (189).

## 19- **Nutrición Hipercalórica, Hiperglicemia y Cáncer: La Ayuda Maligna del Hierro**

La restricción calórica sin malnutrición ha demostrado reducir la incidencia de cáncer, en animales y lo viene realizando en humanos (190) (mujeres pre-menopaúsicas reducen riesgo de carcinoma mamario post-menopáusico); hay una creciente evidencia de que la reducción de los niveles de IGF-1 (y de insulina) intermedian muchos de los efectos antiproliferativos, proapoptóticos y anticancerígenos de la restricción calórica; y que la restauración de los niveles del IGF-1 revierten los efectos antitumorales de la restricción de calorías (190).

Aparte de sus acciones reguladoras del ciclo celular, el IGF-1 incrementa poderosamente la acumulación celular de hierro mediante la elevación de los receptores de transferrina (191), una proteína que por sí misma estimula la replicación del ADN en la célula neoplásica (192). Y el IGF-1 de manera aislada, aunque tiene un poder oncogénico poderoso, no es capaz de promover el crecimiento del cáncer: es necesaria la presencia de la transferrina para la proliferación de las células de la leucemia mieloblástica humana (193). Además el hierro libre es un potente factor de supervivencia para las células mieloides (194); y su transformación maligna (ver antes).

La acumulación del tejido adiposo inducida por una dieta hipercalórica (195) con o sin obesidad visible, produce elevadas proporciones de especies reactivas de oxígeno (ROS), de citokinas inflamatorias (91, 125), angiotensinógeno y de la proteína quimiotáctica MCP-1, reduciendo poderosamente la estabilidad del genoma (195); y ello, pensamos se debe al mayor contenido y captación tisular de hierro dependiente de la resistencia adiposa a la insulina.

La intolerancia a la glucosa es un factor independiente que incrementa la mortalidad por cáncer en la población general, de acuerdo a un extenso estudio realizado en USA (Second National Health and Nutrition Examination Survey and the Second National Health and Nutrition Examination Survey Mortality Study) (196); de tal forma que la hiperinsulinemia crónica conferiría mayor riesgo predictivo de mortalidad por cáncer que la diabetes “per se”, debido , justamente a que los mayores niveles de insulina serían mas poderosos para la inducción de cáncer, que la hiperglicemia oculta (post-prandial) (como sucede en el cáncer de próstata, no asociado a la diabetes evidente) (197).

Sin embargo, lo contrario ocurre en relación al páncreas: dado que el elevado aporte exógeno de hierro heme (198) confiere mayor riesgo para diabetes (en especial a la mujer), se explica, indirectamente, el que la hiperglicemia post-prandial incremente el riesgo para el cáncer de páncreas (199); principalmente en varones; el carcinoma pancreático podría significar el estadío final de una diabetes “bordeline” hierro-dependiente.

La hiperglicemia es común entre los sujetos con cáncer; tanto las elevadas ingestas de azúcares y carbohidratos refinados (200) como las glicemias altas (200, 201) se asocian fuertemente a un mayor riesgo de cáncer; pudiendo determinar su mortalidad: existe evidencias clínicas que señalan que una dieta alta de carbohidratos se asocia a una pobre supervivencia (post-diagnóstico) del cáncer temprano de mama (200).

La hiperglicemia es un hecho destacado de la sobrenutrición (201), al igual que el exceso de hierro corporal; y la evidencia epidemiológica respalda el que las glicemias altas –incluso en rango no diabético- sean un factor de riesgo independiente para desarrollar cáncer (201).

Hoy se sabe que las excursiones agudas de glicemia incrementan la activación del factor nuclear anti-apoptótico NFkB (27) en células mononucleares de adultos delgados sanos (202); así como el hierro lo hace en macrófagos (20); y de esa forma, al activar al factor principal asociado al inicio y promoción del cáncer (203), cuya señalización es fuertemente anti-apoptótica (27) además de activar numerosas cascadas inflamatorias (203) crónicas y promutagénicas (10). Es necesario destacar, aquí, que, inclusive en sujetos normales delgados jóvenes, los incrementos normales-elevados fisiológicos de glucosa post-prandial, son inflamatorios (202).

**Es necesario y urgente, a día de hoy una detección temprana y una corrección terapéutica del exceso crónico de insulina, especialmente en la mujer, lo cual ayudará sustancialmente a la reducción de la morbilidad y mortalidad por cáncer** (195) total, y particularmente, mamario (184, 204). El rol crucial del hierro en la generación de hiperinsulinemia; y directamente en la generación de cáncer humano de etiología hormonal, debe ser hoy, urgentemente prevenido reduciendo la acumulación cancerígena del metal (164, 22).

El antidiabético por excelencia, Metformín, al reducir la hiperinsulinemia crónica, mejorando la insulinoresistencia a nivel hepático, adiposo y muscular, está demostrando un poderoso efecto anticancerígeno (205, 206, 207). Esta acción anticancerígena podría deberse, inicialmente, a la reducción en la absorción de hierro, la cual se ha sugerido con base, mejoraría ostensiblemente la resistencia insulínica en mujeres con poliquistosis ovárica (208): este síndrome, incluso subclínico (con presencia de ovulaciones) presenta elevadas incidencias de cáncer de mama; confirmando que el exceso crónico de insulina (120) aumentado poderosamente por el hierro, sería la causa subyacente del cáncer mamario.

## 20- Reducción de Hierro Corporal: La Terapia mas Eficaz para Reducir la Enfermedad

La terapia depletora de hierro puede reducir la fibrosis y el cáncer hepático (209), la aterosclerosis sintomática y descompensada hemodinámicamente (210), y la artritis gotosa (211); y todo ello, especialmente por que se mejora la sensibilidad a la insulina: incluso en condiciones no patológicas, reduciendo el hierro corporal acumulado se reduce la insulinoresistencia (31), la cual, como señalamos antes, es un claro –pero menospreciado- predictor de enfermedad (34).

Recientemente, se ha reportado el primer caso de remisión completa de un cuadro grave de leucemia monocítica aguda quimio-resistente, con el Deferasirox, un poderosos quelante del hierro (212), de manera similar a la mejoría que la depleción de hierro promueve en muchos casos de leucemia infantil (ver antes); así, los nuevos agentes farmacológicos que capturan el hierro libre se constituyen en poderosos agentes antiproliferativos (213) en el cáncer, incluso avanzado.

Corroborando los efectos mutagénicos y neoplásicos del hierro, el mas evidente y poderoso carcinógeno conocido exógeno, el Asbesto, lo es a la proporcionalmente a la concentración de hierro contenido (214).

La medida de los depósitos corporales de hierro, medidos como Ferritina sérica es un factor de riesgo para accidentes cerebrovasculares (Stroke) según un amplio estudio de cohortes con mas de 11 mil pacientes postmenopáusicas (215), por aumentar por varios mecanismos la trombogénesis y la inflamación vascular (ver antes).

Además, se acumula mayor evidencia de que el hierro juega un papel crucial en la promoción de las enfermedades neurodegenerativas, en particular en la enfermedad de Parkinson: inyecciones de hierro intranígricas dañan selectivamente las neuronas dopaminérgicas (216); mientras la restricción del metal protege poderosamente contra el parkinsonismo inducido (217).

La hemoglobina es una potente neurotoxina que contribuye significativamente a la muerte neuronal posterior a una trauma o hemorragia intracraneal (218); y su neurotoxicidad es mitigada sustancialmente con la quelación de hierro por la apotransferrina (219). Y, a mayor cantidad de Ferritina, mayor el riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular en la mujer post-menopáusica (215).

## *21- Elevado Hierro Libre y Acumulado: Un Riesgo para la Promoción y Extensión de Enfermedad*

El recientemente descubierto gen supresor de metástasis Ndrg-1 es regulado negativamente por el hierro (220); cuanto mayor sea el hierro ingerido y acumulado, teóricamente, mayor será el poder metastático del cáncer (ver luego).

Los cambios en la regulación del hierro caracterizan el estado celular de malignidad (123): El hierro libre induce, media e incrementa el estrés oxidativo (10, 221). El hierro exógeno es capaz de modificar las cuatro bases de la cromatina renal solo 24 horas luego de su administración (10), demostrando su daño al ADN in vivo; y si bien es cierto que puede intervenir al mismo tiempo en su reparación, ella es insuficiente para evitar la agresión genotóxica (222); sin embargo, el beta-caroteno- por ejemplo- es capaz, de prevenir completamente el intenso daño liperoxidativo al tejido prostático hierro-inducido (221).

Muy interesante, el daño al ADN causado por el Retinol es inhibido por los neutralizantes del hierro (Scavengers), lo cual indica que, la injuria al ADN retinol-inducido está asociada a una regulación del turnover del hierro; así, el hierro acumulado es corresponsable de la elevada incidencia de cáncer de pulmón asociada a la suplementación de retinoides (223).

Los sujetos con cáncer que consuman mayor cantidad de calorías, independientemente de su adiposidad, tendrán peor pronóstico, al perpetuar un exceso crónico de insulina (184, 187, 195) (y de otras hormonas inflamatorias, como leptina, esteroides sexuales, etc.); y así incrementar la vascularización

(angiogénesis) y la capacidad de metástasis tumoral, mediante el aumento y la activación del VEGF (vasculo-endothelial-growth-factor) por la insulina (224).

De esta forma, las especies reactivas de oxígeno ROS -aumentadas poderosamente por el hierro- amplifican el crecimiento del cáncer (dependientes de insulina), y su diseminación a distancia (dependiente del VEGF).

La sobrecarga oral de hierro, además de No mejorar la malnutrición, por el contrario aumenta la resistencia a la tuberculosis (225), como ocurre desde hace décadas en África, dado que incrementa la agresividad y replicación bacteriana. El Hierro dietético está claramente asociado a una elevada incidencia de enfermedad (226), además de promover su agravamiento, al aumentar cualquier inflamación pre-existente: el hierro celular se comporta como un agente pro-inflamatorio, y sus niveles tisulares elevados contribuyen decisivamente en la patogénesis de enfermedad (69). Hay enorme y acumulativa evidencia de que el hierro dietético excesivo es iniciador y promotor de enfermedad (226).

Una saturación elevada de Transferrina incrementa el riesgo de mortalidad general; y ello ha comprobado en el estudio cohorte de 12 años de duración (The second National Health and Nutrition Examination Survey 1976–1980 -NHANES II- y el NHANES II Mortality Study 1992): Una elevada ingesta de hierro en sujetos con alta saturación de transferrina aumenta significativamente el riesgo general de morir (227).

De otro lado, en todo estado fisiopatológico en donde exista una disminución de la Transferrina sérica, como la hiperglicemia o diabetes de la gestación, las cargas de hierro son gastrolesivas (228), y, lo que es mas grave, potencialmente teratogénicas (229). Recordemos que el embarazo es un estado de insulinoresistencia fisiológica que es francamente patológica en la mujer con obesidad androide previa (230).

La glicación no enzimática –inducida por la hiperglicemia- aumenta significativamente el estrés oxidativo en presencia de hierro (95); así, reduciendo el aporte del metal en la diabetes gestacional se previenen las malformaciones fetales (228). Claramente, numerosos estudios clínicos demuestran que los cuadros de diabetes gestacional, diabetes oculta o pre-eclampsia, no deben recibir suplementos de hierro en la primera mitad de la gestación (231): evidencias múltiples indican que el hierro elevado durante la organogénesis de la gestación humana es potencialmente teratogénica (229).

El hierro libre es tóxico para los sistemas celulares (232), y debe neutralizarse y capturarse de inmediato por la ferritina (intra y extracelular) para que no origine, incremente o perpetúe las cascadas de inflamación, un evento crítico para la formación y progresión tumoral (67). Es más: en presencia de la dieta actual, claramente acidogénica (233), el hierro libre se libera con mucha mayor celeridad: todos los procesos de peroxidación lipídica hierro-dependientes se potencian cuando se acidifica el ph extracelular, al liberarse mayores cantidades de hierro (234) desde los lugares protectores, como la ferritina (232).

Además, si las cargas dietéticas de hierro no eran, tan inflamatorias, p.ejm. hace una década, ahora lo son cada vez más: en presencia de grasa saturada, se potencia su daño mutagénico, al incrementarse el pasaje del hierro a la mitocondria, y su consecuente injuria cromosómica (235). Y, la mayor cantidad de hierro libre en la mitocondria, induce alteración de su homeostasis energética; y el compromiso de la energía mitocondrial, genera inestabilidad genómica, y potencial aparición del cáncer (236).

En otras palabras, la integridad del genoma nuclear y su mutabilidad depende en primer lugar de la función mitocondrial (236), y ella depende de los niveles intracelulares de hierro (237). Es de resaltar que, las mutaciones genéticas nucleares, por sí mismas no originan cáncer; y que la mitocondria y su entorno metabólico juegan un papel dinámico en la regulación de la carcinogénesis (regulación metabólica epigenética) (236).

En concordancia con lo expuesto, es determinante la reducción de la inflamación permanente (inducida por los virus, radiaciones o hierro) para prevenir el desarrollo del cáncer. (67, 203, 236). Un estudio de 24 años realizado en USA entre población blanca demuestra que la mayor ingesta dietética de hierro está corelacionada directamente con diez tipos de cáncer (238) (vejiga, mama, colon, esófago, estómago, recto; y linfoma Hodgkin). Muy interesante, estos mismas neoplasias se asociaron a un bajo índice nutricional de zinc (238); y la disponibilidad tisular de zinc es reducida por el elevado aporte de hierro dietético (239); así, el hierro excesivo, también indirectamente, aumenta el riesgo de cáncer, al reducir los efectos reparadores del ADN, antioxidantes y antineoplásicos del zinc (238).

El exceso de hierro causa delección del gen guardian del genoma CDKN2A/2B, (generador del gen de supresión tumoral ARF), como ha demostrado recientemente Toyokuni (240); compuestos de hierro por si mismos generan mesotelioma maligno, mediante la afectación de este gen.

Actualmente, la flebotomía conjuntamente con una dieta baja en hierro es la segunda línea terapéutica para la prevención del carcinoma hepatocelular en Japón (81). Cuanto menor sea el depósito corporal de hierro, menor será la incidencia de cáncer en humanos (75); así, en el año 2008, se ha demostrado que las reducciones de hierro corporal por flebotomía reducen el riesgo de cáncer visceral un 35% y disminuyen la mortalidad en un 60% en sujetos no sobrecargados patológicamente de hierro (42). El hierro libre incrementa la invasividad y las metástasis a distancia del cáncer invasivo al aumentar la expresión de la metaloproteinasa MMP-9 (241).

Además de incrementar lenta y progresivamente cualquier patología inflamatoria subclínica, el hierro excesivo es considerado hoy como un poderoso iniciador de daño hepático (40) y cardiaco (242): el hierro es crucial en la fisiopatogénesis de la fibrosis hepática así como en la injuria hepática aguda; y al contrario: una dieta deficiente en hierro reduce efectivamente el daño hepático, en modelos de injuria aguda, y crónica (40). En realidad, no nos debe sorprender que el elevado hierro tisular origine apoptosis y fibrosis cardiaca (242), dado que lo hace también, y con mucha mayor facilidad, en las células hepáticas (ver antes).

En concordancia con toda la evidencia ya señalada, se ha demostrado recientemente, que un aumento agudo el hierro libre origina remodelación estructural del endotelio pulmonar, como resultado de causar un fenómeno proinflamatorio celular (243).

Incluso en presencia de un aporte exógeno no elevado, idealmente, el hierro debería utilizarse, distribuirse, eliminarse y no acumularse en exceso, para que no sea dañino y promotor de enfermedad: el problema, añadido a la casi nula eliminación fisiológica (1), es que el metal no se distribuye adecuadamente en presencia de una inflamación sistémica, o hepática , quedando acumulado en macrófagos y en los tejidos; lo cual es patente en la anemia crónica, en donde el aporte oral de hierro exógeno No soluciona el problema inflamatorio o infeccioso que la origina (69).

Una anemia crónica puede ser protectora (69) ante el exceso acumulado de hierro por una infección y/o inflamación crónica previa. Así, ante cualquier grado de esteatosis hepática (o mucho peor, de agresión al hepatocito) no existirá buena redistribución del hierro, por alterarse la secreción de la hormona reguladora del hierro Hepcidina (240), la cual aumentará y secuestrará al complejo Ferroportina-hierro, impidiendo que pase a la circulación (ver antes).

Cargas elevadas de hierro exógeno, de manera dosis dependiente causan muerte celular programada de las células cardiacas, hepáticas y pancreáticas (244). Es más: Inclusive, a niveles "normales", el hierro tiene efectos deletéreos sobre la función de las células beta pancreáticas (90); y a dosis elevadas en su estructura (244); la función pancreática es reversible con restricción dietética (90).

Amplios y crecientes estudios epidemiológicos, experimentales, y, a día de hoy clínicos, prueban una relación muy estrecha entre la carcinogénesis y la sobrecarga exógena de hierro: se siguen reportando que las flebotomías regulares semianuales reducen el riesgo de cáncer incluso en poblaciones normales (240); y la extracción del hierro acumulado es mucho mas urgente es aquellos sujetos con hemocromatosis genética, hepatitis viral crónica, endometriosis ovárica , y asbestosis -patologías todas que inducen mayor sobrecarga férrica- y que conducen, respectivamente, al carcinoma hepatocelular, ovárico o al mesotelioma humano.

*Una persona puede tener anemia y al mismo tiempo una acumulación excesiva de hierro en los tejidos: ello es en extremo frecuente en presencia de una inflamación* crónica; ello se patentiza, por ejm. en las mujeres diabéticas, quienes, a pesar de cursar con mayor anemia que sus pares varones, acumulan mayor hierro en sus retinas (245). Al respecto, está plenamente demostrada la toxicidad del hierro elevado sobre la retina (246, 245), en especial en la población diabética (245).

Debemos enfatizar que la anemia crónica debido a un cáncer avanzado no se soluciona aportando hierro oral, debido a que la causa de ella, como en cualquier anemia crónica, se debe a la sobreproducción de la Hepcidina (1), la hormona que, patológicamente, reduce la absorción duodenal, y favorece la retención tisular y hepática del hierro (ver antes). Si no tratamos primero la causa, corremos el riesgo de agravar el pronóstico de la patología: p.ejm. está demostrado que, de manera dosis-dependiente, cuanto mayor sea la transfusión de paquetes globulares, mayor será el riesgo de infecciones post-operatorias (247, 248, 249): la mayor biodisponibilidad del hierro incrementa la replicación viral y bacteriana,

aumentando su virulencia y agresividad; y es que, el exceso de hierro -o sus mayores depósitos como ferritina- aumentan la susceptibilidad a las infecciones (250) por ser el hierro el nutriente fundamental para el crecimiento de los gérmenes, además de las células cancerosas; al respecto, resaltan nuevas evidencias clínicas y epidemiológicas de que el hierro dietético participa en la patogénesis del cáncer de esófago, estómago (251) y pulmón (252, 253). En un estudio prospectivo que abarcó 7 años y más de 400 mil sujetos de ambos sexos, se evidenció que los minerales ingeridos en la dieta son un factor de riesgo para el cáncer pulmonar (253); y existe creciente evidencia que la disregulación del metabolismo del hierro, y en especial de su fracción libre es la causa primaria de la patología neurodegenerativa (254, 255).

Además, como señalamos antes, cada célula necesita hierro para proliferar y crecer, y con mucha mayor avidez, ello ocurre con la célula neoplásica: así, un ambiente rico en hierro facilita y promueve el crecimiento tumor, y la cantidad de ADN sintetizado se incrementa en presencia del metal; como ocurre con el virus de la hepatitis B, el cual activa su replicación y eleva su capacidad de infectar ante el aumento de ferritina tisular (77). Entonces, la mayor disposición de hierro exógeno, es capaz de potenciar marcadamente la infectividad y la replicación viral.

La deficiencia severa, pero, particularmente, la sobrecarga de hierro es claramente trombogénica (152), inflamatoria (150, 153), 155) y citotóxica, promoviendo la degeneración celular retiniana (256, 257, 258), del cristalino (258), y de las neuronas (255, 254). Y, en presencia de insulino-resistencia importante, como la Hipertensión del Embarazo, los suplementos exógenos de hierro son profundamente deletéreos (259), al ser la Pre-Eclampsia un estado prediabético potencial (230); exacerbando profundamente la disfunción endotelial, al incrementar la resistencia tisular (vascular, hepática y adiposa) a la insulina.

Clínicamente, en la población sin marcadores genéticos de riesgo, el exceso de hierro libre tisular favorecerá primero (y temprano) la aparición de Diabetes Mellitus (260, 102, 103, 90, 115), contribuyendo, clínica e histológicamente, a sus complicaciones (106). Luego, nos llevará con mayor facilidad al cáncer. Si, como se ha demostrado en un interesantes estudio piloto, bastan solamente 4 meses de una dieta elevada ("normal alta") de hierro, para el desarrollo infantil de la Diabetes 1 (260); el tiempo será cada vez mas "corto" para la aparición de las enfermedades degenerativas, y el cáncer.

La patología de la acumulación del hierro, en crecimiento actual por los aportes descontrolados de hierro libre en la dieta (93, 226, 174), es muy insidiosa: a día de hoy, el hierro constituye una "quiescente bomba de tiempo" (240).

Hoy, las ciencias básicas nos revelan, que las enfermedades del envejecimiento se superponen -cardiopatías, diabetes, enfermedades degenerativas (oculo-neurodegenerativas) y cáncer-; y que en todas ellas, el depósito tisular de hierro (257, 255, 90), y la resistencia a la insulina es muy evidente (34); por ende, el hierro dietario, cada vez mas peligroso en el contexto de la "nutrición" actual (235, 234, 236) es poderosamente cancerígeno, agravante de su morbi-mortalidad; y, adicionalmente, y un potencial contribuyente en la neurodegeneración (261, 216, 254, 255).

**Mensajes para No Olvidar:**

1) La sobrecarga de hierro en nuestra dieta es potencialmente generador de Resistencia Visceral a la Insulina (93).
2) *Reduciendo los depósitos de hierro mediante la donación de sangre, se eleva la sensibilidad a la insulina, se previene la aparición precoz de las Enfermedades Crónico-Degenerativas, y en particular la Diabetes Mellitus, incluso entre personas con niveles normales de Ferritina sérica* (Facchini, 2001; Fernández-Real; 2005) (31, 107).
3) Está repetidamente demostrado, desde hace más de 25 años, que la transformación celular maligna inducida por el estrés oxidativo está fuertemente mediada por el hierro intracelular (21, rev).
4) Evidencias crecientes comprueban que los Fármacos que capturan hierro ( quelantes ) "asesinan" las células cancerosas, sin causar daño al tejido sano; lo que los convierte, potencialmente, en los más efectivos agentes antitumorales (Pahl, 2005).
5) Las anemias crónicas No se benefician con el aporte exógeno de hierro, mientras no se solucione la causa INFLAMATORIA /Infecciosa que la origina, dado que es una anemia originada por mala distribución del hierro (el cual no pasa a la sangre por quedar retenido en las células hepáticas y en todo el sistema retículo-endotelial).
6) *La Flebotomía, epidemiológicamente, reduce el riesgo de adquirir cáncer en la población general: Cáncer: una Patología Ferrotóxica* (Edgren, 2008; Toyokuni, 2009; ref. 54, 1, rev).
7) El exceso de reservas de hierro es un predictor de Diabetes Mellitus Oculta, de Enfermedad Coronaria Temprana, de manera independiente y precoz (262), y de mal pronóstico y mortalidad en sujetos con cáncer, particularmente de páncreas (263).
8) La evidencia epidemiológica, experimental y clínica lo demuestra fehacientemente: el hierro animal procesado causa cáncer humano (264, 265).
9) El tratamiento de la Anemia Crónica Inflamatoria ha cambiado Radicalmente; y **NO es con Suplementos de Hierro, sino con Vitamina C, Zinc, los cuales facilitan su movilización, y adecuada re-distribuciòn**; pero, sobretodo, buscando la Enfermedad Causal (266), en sus estadíos muy avanzados, desde una Parasitosis, una infección crónica, hasta un Cáncer.
10) Independientemente de la Obesidad Central, la acumulación de Grasa Visceral incrementa directamente el riesgo de cáncer intestinal (267) y su presencia; y ello, con una evidencia causal e irrebatible.
11) Una creciente acumulativa evidencia lo demuestra: la restricción de calorías (sin malnutrición) promueve la apoptosis de la célula cancerosa; y su invasividad (reduciendo su angiogénesis) (rev.268, 190) (Fig. 2); asimismo, la depleción del hierro corporal mediante la donación de sangre reduce poderosamente la enfermedad cardiovasculares (269), en especial el riesgo de infarto cardiaco (156) y, probablemente, cerebral. (una ingesta alta de hierro aumenta riesgo de accidente isquémico al cerebro (270). Hay evidencia de que el hierro en neonatos acelera el envejecimiento cerebral, al causar la muerte neuronal (271); y el hierro no solo libre (20) sino acumulado (272) activa poderosamente al principal gen inflamatorio intracelular y cancerígeno: el NfkB (20, 27, 272).
12) El mayor riesgo para la adquisición del cáncer, no es el genético: es el perfil metabólico - hormonal (273); y su sobrecarga nutricional de hierro (1) y otros

metales (189): el hierro acumulado induce de manera directa injuria tisular (274), y altera, específicamente la actividad cromosómica de los oncogenes (275).

13) La regulación fina en el metabolismo del hierro (276) y su acumulación (274) es determinante para la extensión y el pronóstico del cáncer epitelial.
14) La extracción frecuente de hierro por flebotomía (1, 277) - donación de sangre- puede disminuír el riesgo de tumores malignos en la población general; y, reduce el riesgo de cáncer en humanos "comunes" con resistencia a la insulina (277).
15) **Fisiopatológicamente, el hierro libre es dañino, y confiere, particularmente mayor toxicidad** neuronal (255, 278, 257), y cardiaca -cardiovascular- (210, 269) cuando más se acumula en los tejidos: y ello mucho mas significativo ante la deficiencia nutricional de Zinc (279), un evento común en nuestra población gestante.
16) La progresión de una enfermedad, desde un cáncer, hasta una infección grave (v.g. malaria cerebral) puede aliviarse sustantivamente gracias a la quelación del hierro: la captura del metal (280, 281, 45, 46, 56, 57, 60), su extracción (flebotomía / donación) (277, 1), o una dieta deficiente en hierro (281) ha demostrado en animales y humanos inhibir la proliferación tumoral. (así como la cardio-toxicidad terapia-inducida) (280, 277), y la diabetes mellitus (107).

17) Cómo se puede lograr un aporte energético / proteíco óptimo para cada paciente, pero sin estimular intensamente el avance del cáncer ¿? (282): con una restricción adecuada de calorías proteícas y grasas inflamatorias, controlando la excesiva secreción de INSULINA y su resistencia inducida por el hierro (31, 107) ; el nutriente por excelencia que inmortaliza las células cancerosas (283).

18) El Hierro libre incrementa la inestabilidad del genoma (41, 284) y el reordenamiento cromosómico; promoviendo la mutación de los proto-oncogenes y la inactivación de los genes supresores del cáncer (41). Su sobrecarga altera el ADN y es causal de mutaciones específicas, poderosamente oncogénicas (189, 284).

19) Datos epidemiológicos en humanos revelan la evidencia actual, a 2014: la mayor exposición de hierro exógeno o su sobrecarga se correlaciona con el incremento en la génesis del cáncer (285): así, la suplementación del metal, si es absolutamente necesario en periodos críticos, debe limitarse UNICAMENTE a los periodos de tratamiento extenso; pudiendo ser CONTRAPRODUCENTE a largo plazo: el metabolismo del hierro debe ser en extremo controlado para que el cáncer no se extienda a distancia.

20) **No podemos continuar "alimentando al cáncer", menos cuando es incipiente; peor si es avanzado: es posible científicamente HOY detener su avance reduciendo la acumulación abdominal (visceral) de grasa** (286) *con la reducción del hierro exógeno y del exceso de Insulina, generador del cáncer de novo* (287).

21) El almacenamiento del hierro como Ferritina en suero, es incialmente protector y antioxidante; pero, en presencia de cáncer, cuando es excesivo confiere mayor agresividad al tumor: La Ferritina alta es responsable de la progresión del

cáncer, y en especial de su resistencia al tratamiento (288, 28). Depende de nosotros, comenzar a abortar el mayor desarrollo epidémico del cáncer, con una Medicina Oncológica Integral HOY.

22) *El Hierro es un metal extremadamente reactivo y oxidante , y su sobrecarga fisiológica incrementa potencialmente un mayor riesgo de cáncer al ocasionar directamente una inestabilidad del genoma*, por lo que se hace indispensable modificar las actuales recomendaciones en su ingesta preventiva, la cual puede convertirse en dañina (289). El tratamiento del cáncer –no más importante que su prevención- debe focalizarse en ubicar el daño al ADN en el genoma causado por el alto estrés oxidativo dependiente del hierro (290) y del cobre, metales cuyos niveles "normales"devienen en tóxicos y promotores de enfermedad (291, 31, 95).

23) Al término de esta revisión, se comprueba en España, tras 59 estudios epidemiológicos en 18 años, que por cada mg. adicional de hierro animal se incrementa el riesgo de cáncer humano (292). Cuanto mayor ingesta de hierro, mayor resistencia insulínica y mayor riesgo de padecer un cáncer, y ello parece ser más relevante en la mujer (293), al igual que la regresión del cáncer de mama tras una restricción intermitente de calorías y hierro (294).

24) Al término de esta revisión, remarcando la clara y compleja interacción entre la glucosa y el hierro (95), se demuestra que cargas de glucosa reducen SOLO TRANSITORIAMENTE la concentración de hierro en suero (Aigner, 2013); (originando confusión sobre sus niveles); y ello al aumentar su secuestro tisular por una elevación de la hepcidina, la hormona reguladora del hierro (295).

25) Las cargas de hierro promueven cambios deletéreos profundos en las proteínas (Ciclinas) que controlan el ciclo celular (296, 58, 59), generando potencialmente malignidad celular. Y dentro de todos los metales en contacto con el hombre, el hierro es el que más modifica de manera permanente el material genético, siendo su aporte no equilibrado (por la falta de Zinc natural, p.ejm.) la causa inicial de la carcinogénesis y el envejecimiento (297, 189).

26) El cáncer hepático (carcinoma Hepatocelular), la tercera causa de mortalidad por cáncer, en especial entre los países en desarrollo, se puede reducir clínicamente con la flebotomía, pues la sobrecarga de hierro es un factor significativo para su desarrollo: y la deprivación del metal está comprobando suprimir el crecimiento del cáncer (Ba, 2011) (298, 285, 101): el hierro libre puede ser citotóxico y genotóxico, en el sistema nervioso central (299).

27) La evidencia experimental que comenzó hace 30 años, es categórica, aunque lamentablemente despreciada por los "grandes investigadores ": la deprivación celular de hierro reduce poderosamente la proliferación de las células tumorales (280, 301); lo cual inició el más efectivo tratamiento anti-cáncer: la depleción y quelación del hierro (45-47, 53, 56, 60-63); el cual, además previene la cardio toxicidad habitual de la quimioterapia, así como las super-infecciones casi siempre mortales (280).

28) Y, cerrando la evidente y ocultada toxicidad del hierro exógeno, es el exceso de acumulación tisular del metal el que probablemente causa la neurodegeneración (24, 255) y está comprometido en la etiología de las enfermedades degenerativas del sistema nervioso (302, 278, 303, rev). El aumento en los países pobres de América del cáncer y/o de las enfermedades neurodegenerativas sería la consecuencia de una mayor biodisponibidad de estos metales (303, rev).

29) Así como los estrógenos, que aunque reducen la peroxidación lipídica causada por el metal (304) inducen daño al ADN, el hierro exógeno aumenta la incidencia y exacerba la gravedad del cáncer inducido (305; 1-10).

30) No debe haber un disbalance Hierro/Zinc a favor del hierro nutricional; dado sus acciones fisiológicas complementarias y antagónicas, en especial ante la carcinogénesis: cualquier deficiencia, inclusive maginal de Zinc, aumentará la acumulación tisular de hierro (306) y su potencial citotóxico, inflamatorio y carcinógénico: su acumulación crónica, definitivamente causa un daño orgánico (pantrópico) subclínico e inapreciado por la comunidad médica actual (307, rev).

31) *La herencia genética (Genotipo) NO determina la aparición del Cáncer: es la conjunción de Metabolismo y Ambiente (Nutricional y Físico) la que finalmente determina el FENOTIPO que señalará la aparición y agresividad del cáncer: Esta es la base olvidada de la interacción Nutrientes-Genes*. Cuando la producción de glucosa excede su utilización (insulinoresistencia) se constituye el sistema biológico permisible para la aparición del cáncer (308, rev).

32) Si, bien como hemos apreciado, el exceso de hierro perpetúa la inmortalidad de la célula cancerosa (inhibiendo poderosamente su muerte celular programada directamente o a través de la resistencia (exceso) de Insulina, en las células normales especializadas, el exceso de hierro (como el de calcio) induce su degeneración y su muerte (como la degeneración neuronal) (309; 257, 278, 261).

33) Al término de este trabajo, se comprueba, en un muy bien logrado metaanálisis (449 artículos y 11 estudios prospectivos) (hasta el año 2012) que el consumo elevado de Hierro Hem y/o el incremento en las reservas corporales de hierro están asociadas significativamente a un mayor riesgo de padecer Diabetes II (310, rev); lo cual confirma, una vez mas la interrelación Diabetes-Cáncer (y viceversa).

34) **Cuanto mayor sea el "secuestro" del hierro en la célula, mayor será la severidad de un cáncer**: mientras menor sea la cantidad de hierro exportado desde el intracelular (la hormona hepcidina inhibe su eflujo celular al degradar a la ferroportina), mayor será la agresividad del cáncer en la mujer (según se ha comfirmando en increíbles estudios genéticos para el cáncer de mama) (311, ed).

35) En la diabetes y el cáncer hematopoyético en particular (leucemias) (y en cualquier neoplasia y cáncer en general) no debe darse hierro libre o aislado porque aumenta el crecimiento microbiano y daña profundamente la fagocitosis (alterando la lactoferrina neutrofílica, encargada de capturar el hierro y reducir su biodisponibilidad para la bacteria) (312, 313).

36) Un exceso de hierro, sobretodo ante cualquier estrés biológico, afecta la fisiología y conduce a la injuria de la célula (314, 315). Ante la evidencia directa de que su deprivación regulada induce la apoptosis en el linfoma animal, constituye una estrategia racional inocua y eficaz para el tratamiento del cáncer humano (Kovar, 1997) (316, 1); y en especial cuando se ha demostrado que al mayor ingesta dietética de hierro mayor es el riesgo de invasividad del cáncer humano (317). Y, al igual que el hierro no ligado, la Hemoglobina libre (o excesiva) es fuertemente oxidante y tóxica celular y tisular, de tal manera que su reducción mediante un aporte restringido en hierro disminuye el tamaño del tumor, máxime si es maligno (318, 319, 320).

37) Luego de la publicación de este artículo de revisión, se comprueba una vez más ahora en una amplísima cohorte asiática de más de 300 mil adultos 81997-2008), y en poblaciones sin antecedentes familiares de cáncer, que **el hierro sérico elevado es hoy un desórden común y un marcador de riesgo para el cáncer** (321, 322). Es más, aún entre la población con cáncer, la donación de sangre reduce significativamente su mortalidad, lo cual se ha comprobado sólidamente en 20 años de estudios epidemiológicos ("healthy donor effect"): una mejor salud con la donación de sangre, se logrará incluso entre pacientes con cáncer (323).

38) Sólidas y crecientes evidencias epidemiológicas, experimentales y clínicas comprueban a día de hoy que: solo *un aumento discreto en los aportes exógenos de hierro incrementa el crecimiento de cualquier tumor, elevando significativamente el riesgo de ocurrencia del cáncer, y especialmente su mortalidad* (23, 324, 325).

39) Sin temor a equivocarnos, podemos afirmar que, tanto en hombres como en mujeres, el exceso crónico de hierro es aún de mayor poder mutagénico y oncógeno que el humo de cigarrillo, siendo poderosamente sinérgicos en la aceleración de la enfermedad cancerosa: el hierro es, demostradamente el mayor regulador y promotor del ciclo celular (244; 322, 326).

40) Las reducciones en las concentraciones de hierro en sangre previenen la morbilidad y mortalidad por cáncer (327, 328), pues cuanto mayor la concentración de hierro libre, mayor la incidencia de cáncer en humanos (165, 317).

41) El hierro facilita la evasión del tumor a su erradicación por el sistema inmune: esto es: el metal reactivo protege a la célula cancerosa de su destrucción inmunológica (329). Por tanto, **ningún cáncer podrá erradicarse eficazmente si persisten altos niveles de hierro tisular**.

42) La suplementación de hierro es actualmente inefectivo, y es potencialmente dañino para la salud; siéndolo profundamente en presencia de obesidad o sedentarismo (330). Recordemos que el permanente reciclado del 95% de hierro corporal (hierro de fuente animal Heme) *es la más poderosa fuente energética para el desarrollo de la célula cancerosa y para cualquier enfermedad neoplásica, constituyendo su mayor riesgo para su prevalencia, gravedad y mortalidad* (331).

43) **De manera concluyente, queda confirmado que cuanto mayor sea la acumulación de hierro corporal o el hierro libre circulante, mayor el riesgo de adquirir diabetes, y de morir por enfermedad cancerosa** (332; 333); y *cuando mayor sea el aporte exógeno de vitamina C (su quelante natural), mayor será la protección contra el daño genotóxico y mutagénico del hierro libre* (334; 317, 159, 283,165, 1).

44) Un paciente con enfermedad cancerosa o hematológica tendrá un peor pronóstico cuanto mayor hierro acumulado presente; y las transfusiones pueden ser, en extremo deletéreas, al ocasionar complicaciones potencialment fatales: la mayor transformación maligna inducida por el hierro, comprobada epidemiológicamente (335, rev) se reduce con la disminución del metal (1).

45) Particularmente, el exceso dietético de hierro y arsénico en un contexto de deficiencia de micronutrientes anticancerígenos (Omega-3, Zinc, Selenio) es uno de los factores mas poderosos en la promoción y extensión de la patología cancerosa debido a causar inestabilidad del genoma, promotora irreversible de malignidad (336). Fehacientemente, **son los aportes del hierro (y su metabolismo) los determinantes finales en la síntesis y reparación del ADN** (336, 337, 41, 284, 1, 240); y *a día de hoy, crucial no solo en la promoción sino en el inicio del cáncer* (338, 339). (Se ha reportado, incluso, un incremento del riesgo para leucemia mieloide aguda en el síndrome de Down, en relación al suplemento de hierro y multivitamínicos, Blair, 2008) (340). Ello demuestra una vez más que *el hierro excesivo es crucial para el nacimiento del cáncer* (36,1). Y ello se comprueba sólidamente en el cáncer hepatocelular (341, 342), donde los lácteos enriquecidos con hierro potencialmente incrementa el tamaño tumoral; por el contrario, su restricción reduce el avance del proceso canceroso, al disminuir la proliferación de las células malignas (343, 344).

46) Concretamente***, el aporte de hierro suprime la muerte programada de la célula tumoral*** (344, 1, 47) y **su restricción limita el crecimiento de la masa tumoral** (345, 47, 1) (Sociedad Americana de Hematología, 1990) y la extensión del proceso canceroso. No olvidemos esta apabullante evidencia; aún así, el hierro no debe acumularse y por el contrario, debe ser "exportado" fuera de la célula, de otra forma, causará malignidad (346, 347, 348, 280, 278, 1).

47) Justamente, la ferritina medida tanto en el suero como tisularmente, se constituye en el predictivo más eficaz para el diagnóstico y pronóstico del cáncer (349, 350); pues la ferritina tisular directamente estimula la tumorigénesis (351, 287): *La integridad del genoma se establece y determina por nuestra dieta* (288, 352, rev). Y si el hombre dona sangre reducirá su riesgo incrementado de cáncer (353, 354, 10, rev), como queda demostrado por recientes y rigurosos estudios epidemiológicos en humanos y animales (354, rev; 355, rev), al tiempo que, reducirá el daño oxidativo a su ADN, inclusive en óptima salud (356).

48) La quimioterapia y la radioterapia, las que han demostrado no erradicar el cáncer, son y serán inefectivas mientras se mantengan las células iniciadoras del cáncer /Stem Cell, las cuales sobrevivirán mientras se mantengan niveles altos de hierro celular; así, **se ha confirmado en humanos que el hierro promueve**

**una mayor agresividad del cáncer al inducir las Stem Cells,** es decir, la raíz del cáncer (357), y su acumulación induce poderosamente mayor mortalidad (335, 10, 1, rev).

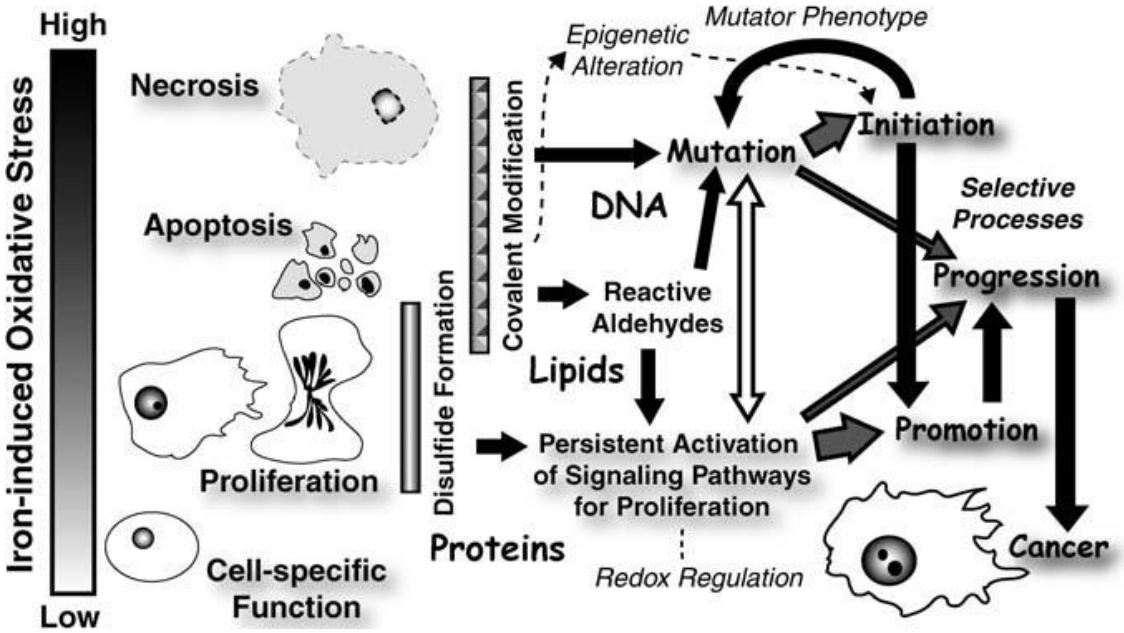
49) El hierro dietéticamente aislado, y molecularmente libre (catalítico) es un potencial generador o inductor de la mutagénesis espontánea, sea iniciadora o promotora del cáncer (358, rev): y cuanto menor sea su aporte exógeno agudo, menor será la inflamación en el ambiente microtumoral, claramente promotora del cáncer (20, 16, 359, 1), donde ***el hierro no solo contribuye a la progresión, sinio a la iniciación del cáncer*** (337, rev, 360, 1, 44, 56, 361, 362, rev), **en especial los hematopoyéticos –como las leucemias y lo mielomas**- (363).

50) La captura intracelular del hierro no solo altera la célula cancerosa, sino afecta su microambiente inflamatorio: Si queremos combatir al cáncer, debemos modificar la biología "cancerígena" del hierro, comprobada histológicamente (364, 365), dado su poderoso papel del metal en estimular y mantener las señalizaciones cancerígenas más comunes (366, 1, rev); de lo contrario, ***toda quimioterapia o radioterapia aumentará la resistencia del tumor, al incrementar las señalizaciones inflamatorias que alimentan al cáncer*** (367, 66, 287, 368, 362, rev, 202); y ello debido a que incrementa poderosamente la biodisponibilidad del hierro libre (369, rev). El hierro en carga potencialmente induce convulsiones por su alto poder neuroinflamatorio y debe proscribirse en epilepsia y en todo el campo de la neurooncología (370, 371).

51) La progresión del Ciclo Celular que ocurre en tejidos normales, y particularmente durante el desarrollo de la tumorigénesis está finamente controlado por las señalizaciones anti-apoptóticas del hierro, un nutriente imprescindible para la aberrante e incontrolable proliferación celular (372, rev) que ocurre en el cáncer.

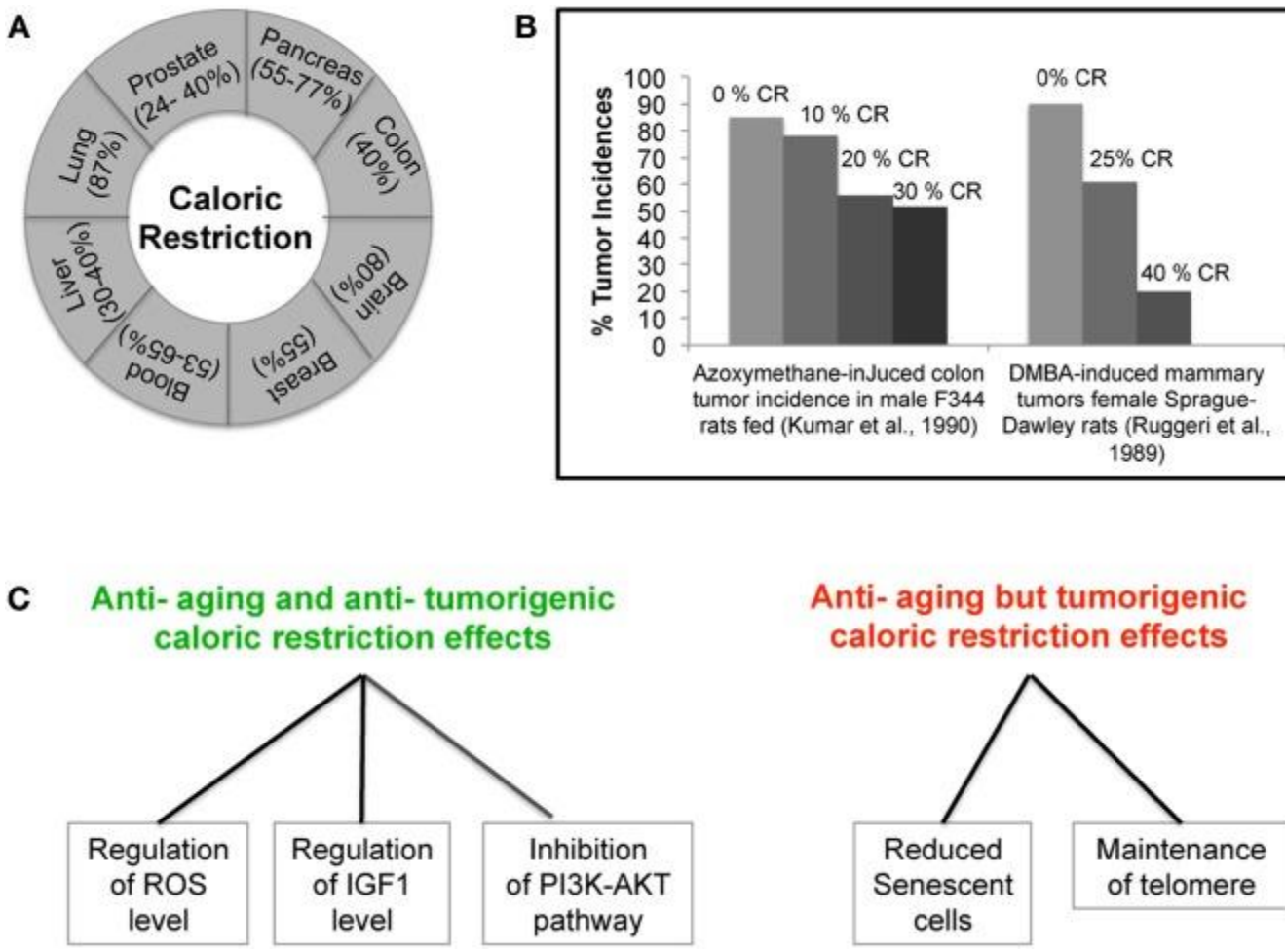
52) Una óptima función inmune es iniciada y determinada por una óptimo metabolismo celular (373, rev); *la contínua o excesiva ingesta de hierro, la altera negativamente, reduciendo la fisiológica inmunoprotección contra la enfermedad cancerosa* (328, 160, rev; 63), además de alterar el eje de la Insulina, la hormona máster que regula la inmunidad ( 374) anti-neoplásica.

**Figura 1**




**Significado del Potente Efecto de Oxidación inducido por el Hierro en la Génesis del Càncer** .
**Vista Esquemàtica** (Tomado de : Tokoyuni S, 2009) (1).

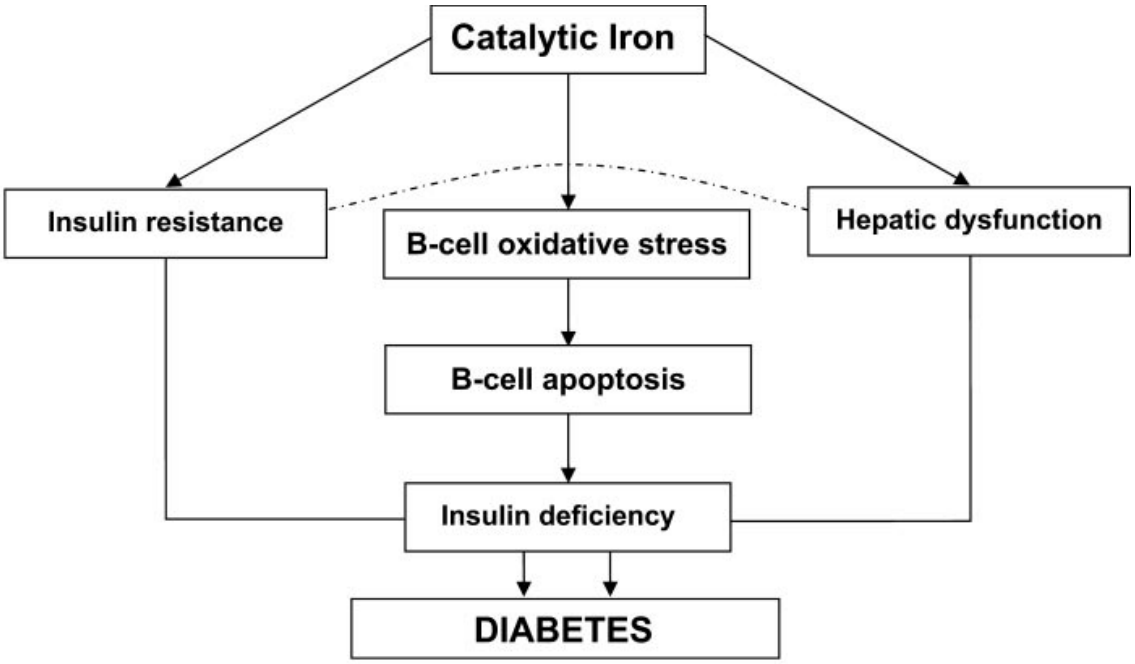
**Figura 2**




**Restricción de Calorías y Cáncer**:

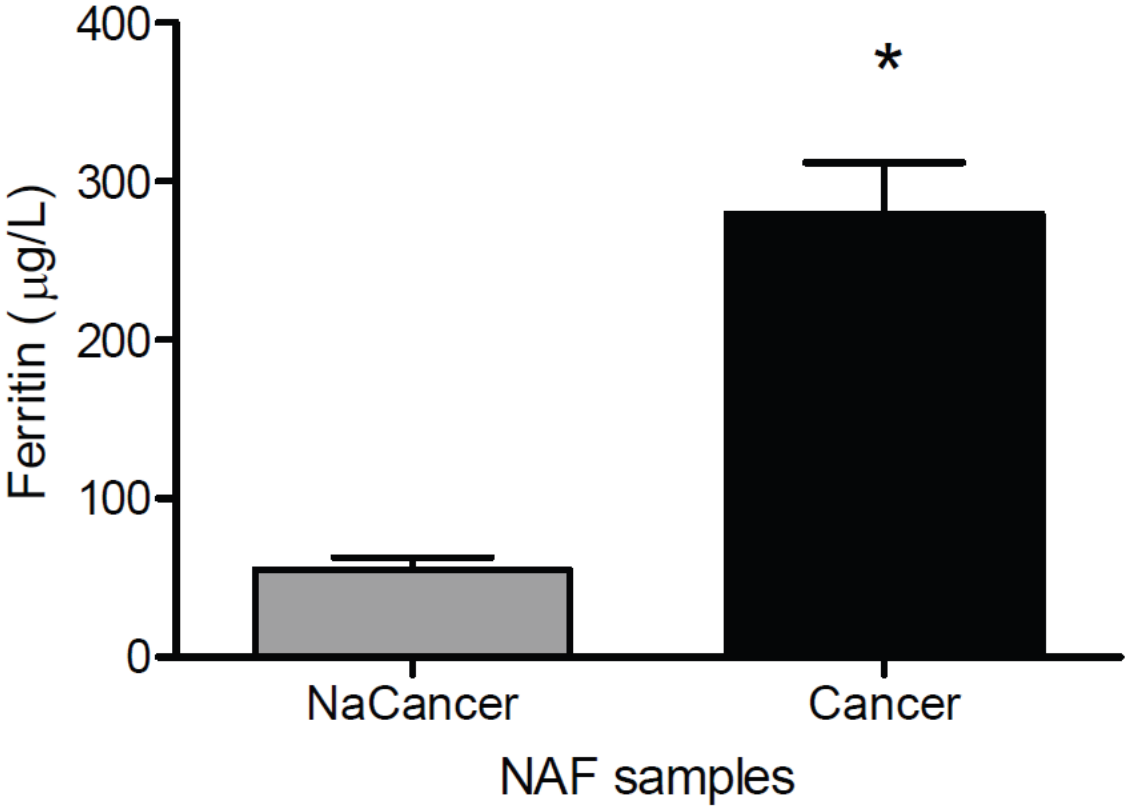
A) Restricción Calórica (CR) efectivamente inhibe varios tipos de cáncer en modelos animales;
B) Correlación entre la menor incidencia de Tumor y el grado de Restricción Calórica;
C) Demostración de efectos paralelos y opuestos de la CR sobre el cáncer y el envejecimiento: la capacidad de la CR de disminuir el eje Insulina-IGF-1 (potenciado fuertemente por el Hierro), y la inhibición de la señalización insulínica PI3K-AKT, protegen, simultáneamente, a las células del envejecimiento y del cáncer. (Tomado y modificado de: Pallavi S; 2012) (268).

**Figura 3**



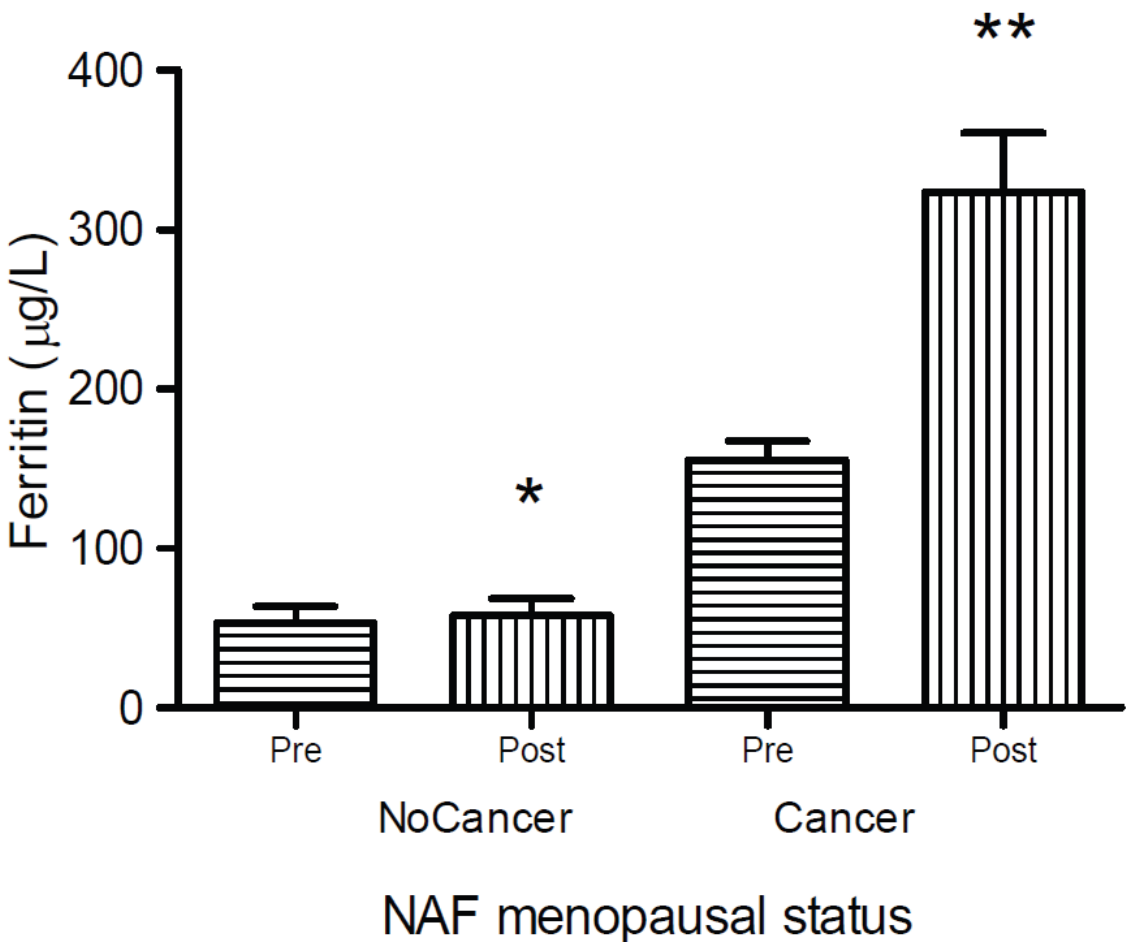

**Esquema Simplificado de las vías por las cuales Hierro Induce Diabetes**
(Tomado de Swaminathan S, 2007) (106).

**Figura 4**




**Concentraciones de Ferritina en Aspirado de Mama (areola). Diferencias sustantivas entre los fluídos mamarios de Mujeres sin o con Cáncer**
(Tomado de: Mannello F, 2012) (273)

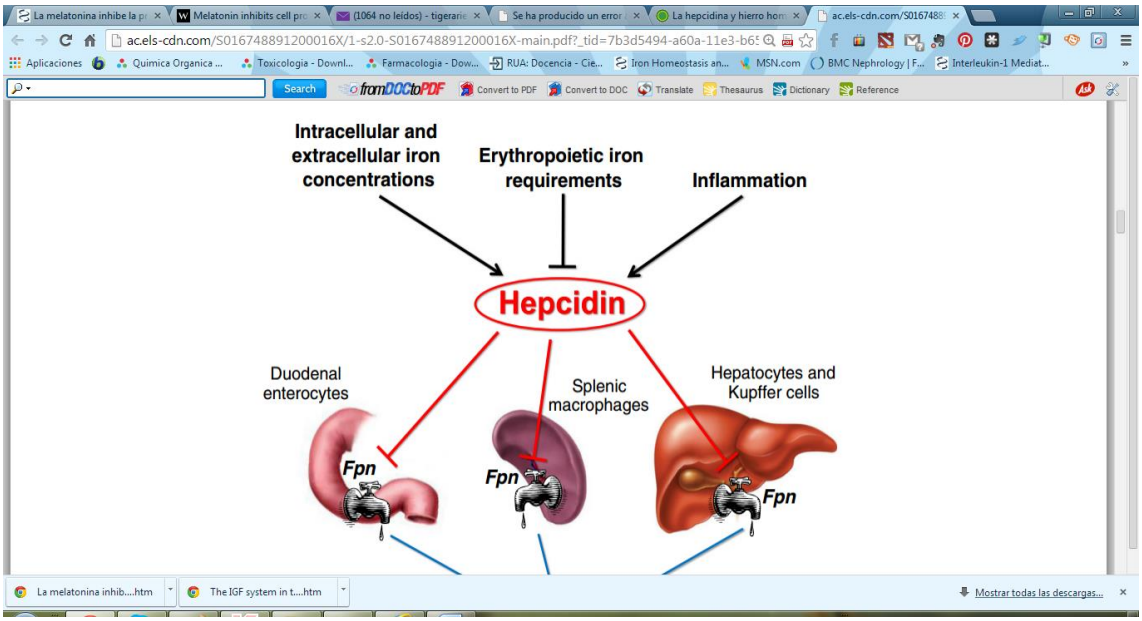
**Figura 5**




**Concentraciones de Ferritina en Fluídos de Aspirado areolar de Mama En Mujeres sin o con cancer, de acuerdo a su estado menopáusico (pre o post-menopaúsico).**

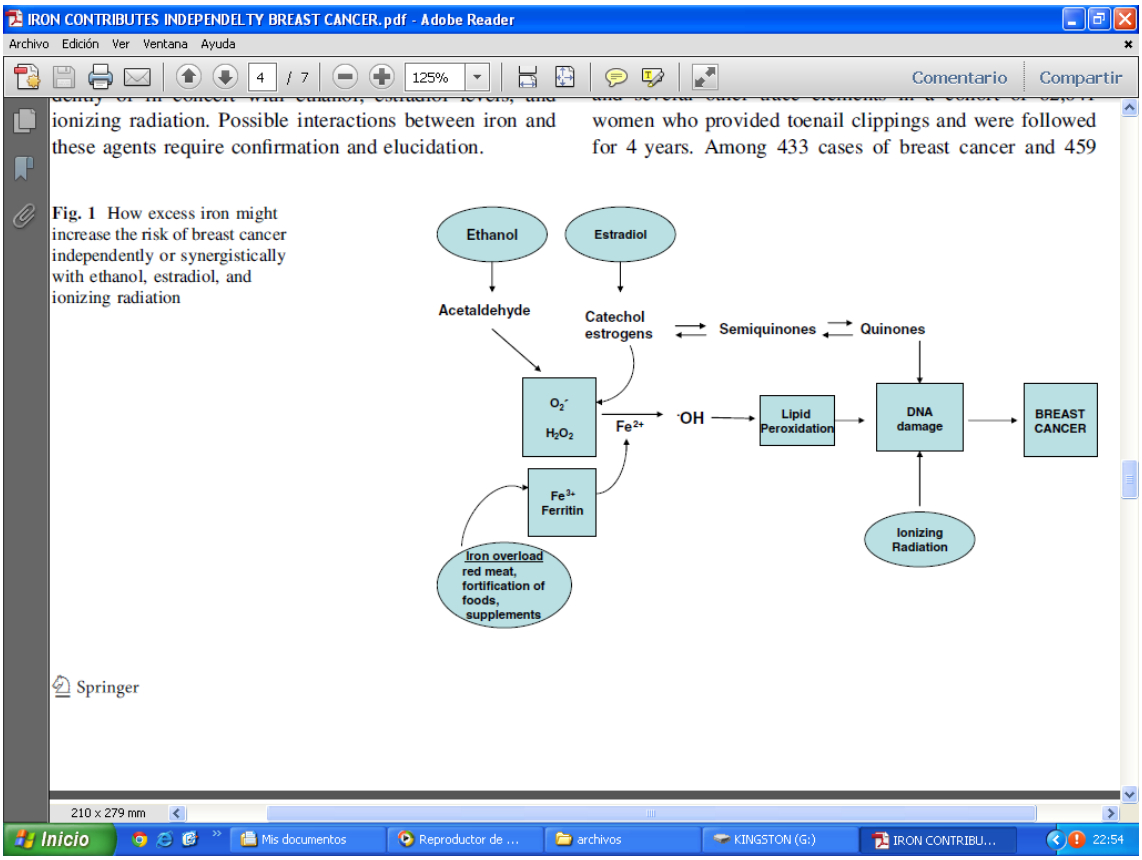
(Tomado de: Mannello F, 2012) (273)

**Figura 6**




**Esquema que demuestra las acciones de la hormona Hepcidina sobre el metabolismo (secuestro) del Hierro en los tejidos:**
***Cuando la Hepcidina está elevada –ante cualquier inflamación /infección o cáncer avanzado- es responsable de la Anemia Crónica Resistente al aporte de Hierro***
Modificado de: Ganz, 2012 (168)

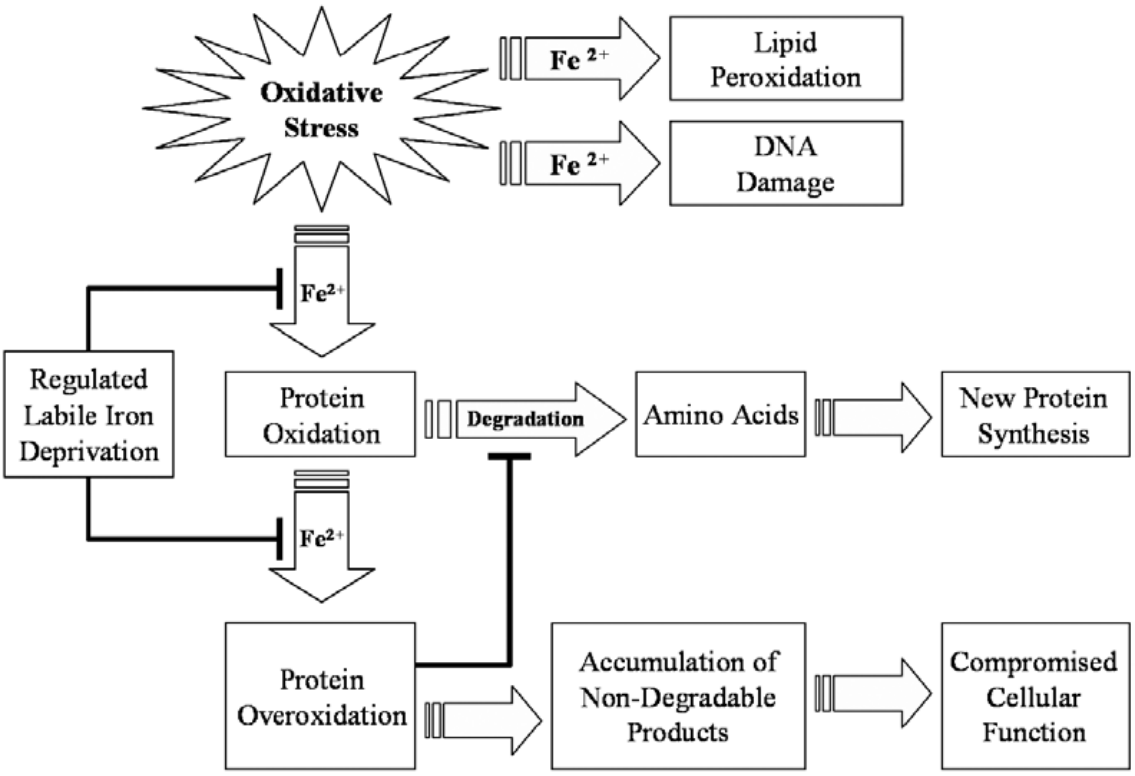
**Figura 7**




**Cómo el Exceso de Hierro incrementa potencialmente el riesgo de cáncer de mama de manera independiente; ó potenciando los efectos carcinógenos del etanol, estradiol y radiación ionizante**

Tomado de: Kabat, 2007 (132).

**Figura 8**




**Esquema que muestra los diferentes mecanismos por los cuales el hierro promueve el estrés oxidativo que acelera en particular las enfermedades del envejecimiento; generando una acumulación de productos tóxicos no degradados (proteínas desnaturalizadas) y una peroxidación de lípidos; y su daño directo al ADN celular y mitocondrial, todo lo cual podría detenerse (lado izquierdo de la figura) en caso de una deprivación del Hierro libre o catalítico –lábil- lo que se logrará a través de una regular extracción del hierro (por donación, quelación o restricción). En caso contrario, la oxidación excesiva a las proteínas (que conduce a su alteración y acumulación) anulará cualquier mecanismo natural de reparación al ADN.**

Modificado de: Galaris, 2008 (300, rev).

**Figura 9**

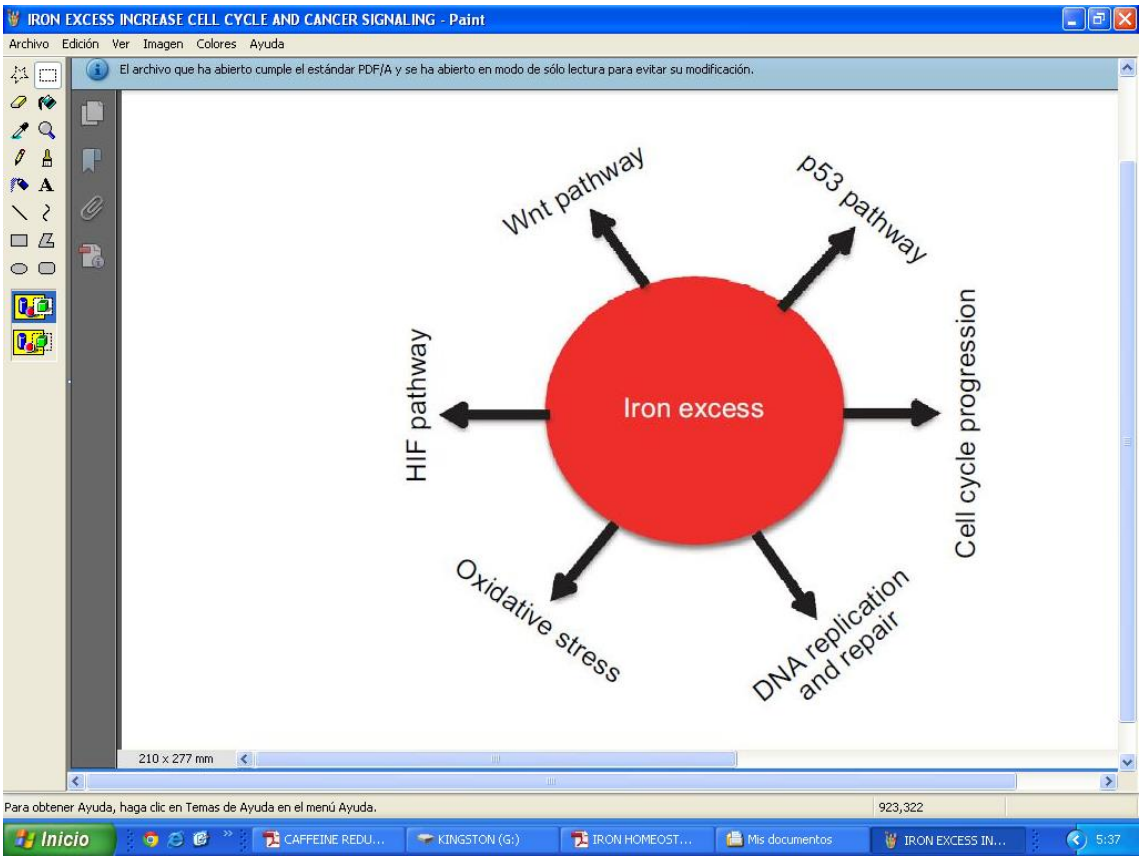
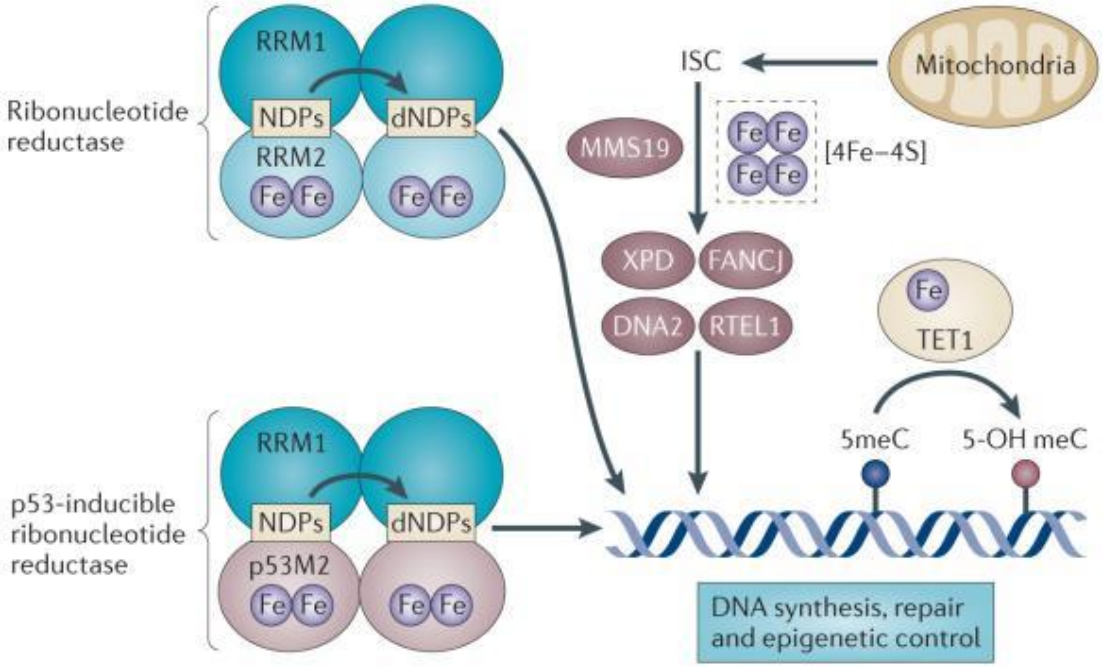



**Imagen que muestra los Patrones de Señalización Activados en los diversos tipos de Cáncer causados por el exceso de Hierro**

Mencionaremos solo 2: la Progresión del Ciclo Celular que inmortaliza las células malignas, y la inhibición del gen P53 que activa la apoptosis (y "asesina" las células cancerosas).

Tomado de: Zhang, 2015 (322, rev).

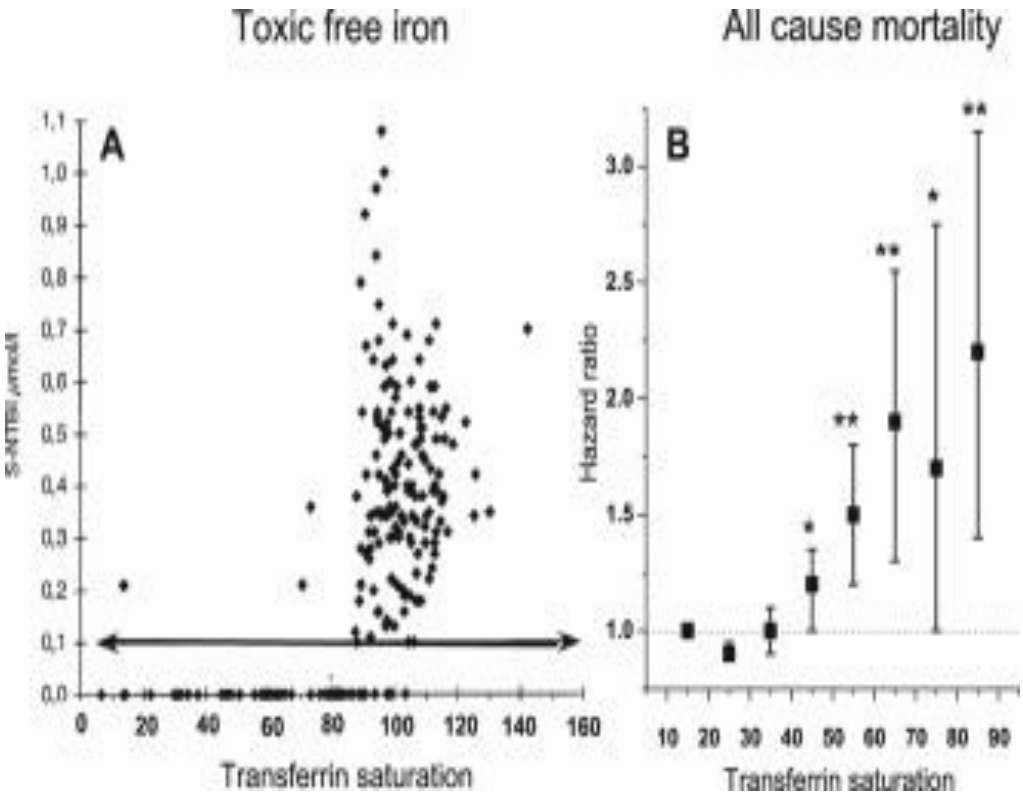
**Figura 10**




**Esquema molecular que muestra cómo el Hierro celular determina el metabolismo y la integridad cromosómica y del genoma**

(explicación en el texto: Torti, 2013) ( 337, rev).

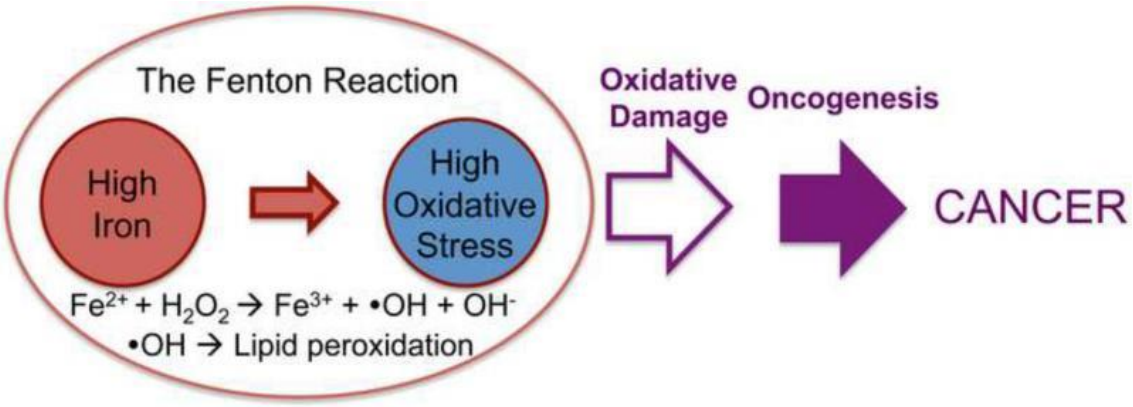
**GRÁFICO 1**



**En la población general, se demuestra que todas las causas de mortalidad se incrementan significativamente con mayores saturaciones de transferrina (panel B): y *es el mayor aumento en el hierro tóxico no unido a la transferrina (saturación de transferrina >60%) el factor que incrementa dicho radio en mortalidad***

(Tomado de: Puliyel, 2015) (ref. 335)

**Figura 11**




**Esquema que muestra cómo la Oncogénesis y el Cáncer se generan a través de un intenso daño oxidativo mutagénico promotor de una inestabilidad genómica, y todo ello generado por sobrecargas de hierro, las cuales, mediante la reacción de Fenton convierten el Hierro en su estado Ferroso (Fe++) a su estado Férrico (Fe+++).**

(Esquema tomado con texto modificado de: Bystrom, 2015) (ref. 362, rev).

## Referencias Bibliográficas


1. Toyokuni S Iron-Induced Carcinogenesis: The Role of Redox Regulation Free Radic Biol Med 1996; 20(4):553-566
2. Awai M Pathogenesis and mechanism of iron overload: ferric nitrilotriacetate, hemosiderin, active oxygen, and carcinogenesis Rinsho Ketsueki. 1989 Aug;30(8):1115-27.
3. Rezazadeh H, Athar M. Evidence that iron-overload promotes 7,12-dimethylbenz(a)anthracene- induced skin tumorigenesis in mice Redox Rep. 1997 Oct-Dec;3(5-6):303-9
4. Blanc JF, De Ledinghen V, Trimoulet P, Le Bail B, Bernard PH, Saric J, Balabaud C, Bioulac-Sage P Premalignant lesions and hepatocellular carcinoma in a non-cirrhotic alcoholic patient with iron overload and normal transferrin saturation J Hepatol. 1999 Feb;30(2):325-9
5. Okada S, Hamazaki S, Akiyama T, Liu M Iron induced Carcinogenesis in experimental animals: A free Radical Mechanism of DNA damage and Carcinogenesis. In: Oxidative Stress and Aging. Cutler RG, Packer L, Bertram J and Mori A. eds. Birkhauser Verlag, Basel (1995) pp89-99

6. Nahon P, Ganne-Carrié N, Trinchet JC, Beaugrand M. Hepatic iron overload and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis Gastroenterol Clin Biol. 2010 Jan;34(1):1-7
7. Bhasin G, Kauser H, Athar M Low iron diet retards 12-O-tetradecanoyl phorbol-13-acetate-mediated tumor promotion in murine skin Arch Toxicol. 2004 May;78(5):283-9. Epub 2004 Mar 3
8. Heath AL, Fairweather-Tait SJ Health implications of iron overload: the role of diet and genotype Nutr Rev. 2003 Feb;61(2):45-62.
9. Stál P, Hultcrantz R, Möller L, Eriksson LC The effects of dietary iron on initiation and promotion in chemical hepatocarcinogenesis Hepatology. 1995 Feb;21(2):521-8
10. Toyokuni S Role of iron in carcinogenesis: cancer as a ferrotoxic disease Cancer Sci. 2009 Jan;100(1):9-16
11. ROBINSON CE, BELL DN, STURDY JH Possible association of malignant neoplasm with iron-dextran injection. A case report Br Med J. 1960 Aug 27;2(5199):648-50
12. CROWLEY JD, STILL WJ Metastatic carcinoma at the site of injection of iron-dextran complex
13. MacKinnon AE, Bancewicz J Sarcoma after injection of intramuscular iron Br Med J. 1973 May 5;2(5861):277-9
14. Greenberg G Sarcoma After Intramuscular Iron Injection Br Med J 1976; 1(6024):1508-9
15. Weinbren K, Salm R, Greenberg G Intramuscular injections of iron compounds and oncogenesis in man Br Med J. 1978 Mar 18;1(6114):683-5
16. Lund EK, Wharf SG, Fairweather-Tait SJ, Johnson IT Oral ferrous sulfate supplements increase the free radical generating capacity of feces fromhealthy volunteers Am J Clin Nutr. 1999 Feb;69(2):250-5
17. Day SM, Duquaine D, Mundada LV, Menon RG, Khan BV, Rajagopalan S, Fay WP Chronic iron administration increases vascular oxidative stress and accelerates arterial thrombosis Circulation. 2003 May 27;107(20):2601-6
18. Polette A, Blache D. Effect of vitamin E on acute iron load-potentiated aggregation, secretion, calcium uptake and thromboxane biosynthesis in rat platelets Atherosclerosis. 1992; 96:171–179.
19. Praticó D, Pasin M, Barrin OP Iron-Dependent Human Platelet Activation and Hydroxyradical Formation: Involvement of Protein Kinase C Circulation 1999; 99: 3118-3124
20. She H, Xiong S, Lin M, Zandi E, Giulivi C, Tsukamoto S Iron Activates NFkB in Kupffer Cells AJP Gast Liver Physiol 2002 Sep; 283(3): G719-G726
21. Meneghini R Iron Homeostasis, Oxidative Stress and DNA Damage Fr Rad Biol Med 1997; 23; 5:783-792
22. Stevens RG, Jones DY, Micozzi MS, Taylor PR Body iron stores and the risk of cancer N Engl J Med. 1988 Oct 20;319(16):1047-52
23. Stevens RG, Graubard BI, Micozzi MS, Neriishi K, Blumberg BS Moderate elevation of body iron level and increased risk of cancer occurrence and death Int J Cancer. 1994 Feb 1;56(3):364-9
24. Weinberg ED Miklossy J Iron Withholding: A Defense Against Disease J Alzheimer Dis 2008; 13:451-463
25. Weinberg ED Iron loading in humans: a risk factor for enhanced morbidity and mortality *J Nutr Environ Med* 2007 (16): 43–51.
26. I.T. Gangaidzo, V.M. Mayo, E. Myundura, G. Aggrey, N.L. Murpree, H. Khumalo, T. Saungweme, I. Kasvosve, A.R.G. Zvenyika, T. Roualt, J.R. Boelaert and V.R. Gordeuk, Association of pulmonary tuberculosis with increased dietary iron *J Infec Dis* 184 (2001), 936–939.
27. Huber MA, Azoitei N, Baumann B, Grünert S, Sommer A, Pehamberger H, Kraut N, Beug H, Wirth T NF-kappaB is essential for epithelial-mesenchymal transition and

metastasis in a model of breast cancer progression J Clin Invest. 2004 Aug;114(4):569-81
28. Potaznik D, Groshen S, Miller D, Bagin R, Bhalla R, Schwartz M, de Sousa M. Association of serum iron, serum transferrin saturation, and serum ferritin with survival in acute lymphocytic leukemia Am J Pediatr Hematol Oncol. 1987; 9(4):350-5
29. Moore AB, Shannon J, Chen C, Lampe JW, Ray RM, Lewis SK, Lin M, Stalsberg H, Thomas DB Dietary and stored iron as predictors of breast cancer risk: A nested case-control study in Shanghai Int J Cancer. 2009 Sep 1;125(5):1110-7
30. Cui Y, Vogt S, Olson N, Glass AG, Rohan TE Levels of zinc, selenium, calcium, and iron in benign breast tissue and risk of subsequent breast cancer Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007 Aug;16(8):1682-5
31. Fernández.Real JM, López-Bermejo A, Ricart W Iron Stores, Blood Donation and Insulin Sensitivity and Secretion Clin Chem 2005; 51:1201-1205
32. Zheng H, Cable R, Spencer B, Votto N, Katz SD Iron Stores and Vascular Function in Voluntary Blood Donors Art Thromb Vasc Biol 2005; 25: 1577-1583
33. Reaven GM Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37:1595–1607
34. Facchini FS, Hua N, Abbasi F, Reaven GM Insulin Resistance as a Predictor of Age-Related Diseases The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2001; 868 (8): 3574-3578
35. Haffner SM The Importance of Hyperglycemia in the Nonfasting State to the Development of Cardiovascular Disease Endocr Rew 1998; 19 (5): 583-92
36. Okada S Iron-Induced Tissue Damage and Cancer: The Role of Reactive Oxigens Species-Free Radicals Pathol Int 1996; 46: 311-332
37. Mendler MH, Turlin B, Moirand R, Jouanolle AM, Sapey T, Guyader D, Le Gall JY, Brissot P, David V, Deugnier Y Insulin resistance-associated hepatic iron overload *Gastroenterology 1999;* 117: 1155–1163
38. Chen X, Wei Ding Y, Yang G, Bondoc F, Lee M, Yang CHS Oxidative Damage in an Esophageal Adenocarcinoma Model with Rats Carcinogenesis 2000; 21(2): 257-263
39. Toyokuni S, Okamoto K, Yodoi J, Hiai H Persistence Oxidative Stress in Cancer FEBS Lett 1995; 358: 1-3
40. Otogawa K, Ogawa T, Shiga R, Nakatani K, Ikeda K, Nakajima Y, Kawada N Attenuation of acute and chronic liver injury in rats by iron-deficient diet Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2008 Feb;294(2):R311-20
41. Chua AC, Klopcic B, Lawrance IC, Olynyk JK, Trinder D Iron. An Emerging Factor in Colorectal Carcinogenesis World J Gastroenterol. 2010 Feb 14;16(6):663-72
42. Merk K, Mattsson B, Mattsson A, Holm G, Gullbring B, Björkholm M The incidence of cancer among blood donors *Int J Epidemiol* 1990; 19: 505-509
43. Xiong S, She H, Takeuchi H, Han B, Engelhardt JF, Barton CH, Zandi E, Giulivi C, Tsukamoto H Signaling role of intracellular iron in NF-kappaB activation *J Biol Chem* 2003; 278: 17646-17654
44. Richardson DR Iron chelators as therapeutic agents for the treatment of cancer Crit Rev Oncol Hematol. 2002 Jun;42(3):267-81
45. Kalinowski DS, Richardson DR The evolution of iron chelators for the treatment of iron overload disease and cancer Pharmacol Rev. 2005 Dec;57(4):547-83
46. Pahl PM, Horwitz LD Cell permeable iron chelators as potential cancer chemotherapeutic agents Cancer Invest. 2005;23(8):683-91
47. Weinberg ED The role of iron in cancer Eur J Cancer Prev. 1996 Feb;5(1):19-36.
48. Glei M, Latunde-Dada GO, Klinder A, Becker TW, Hermann U, Voigt K. Pool- Zober BL Iron-Overload Induces Oxidative DNA Damage in The Human Colon Carcinoma Cell Line HT29 Clone 19A Mut Research 2002; 519:151-61
49. Rehman A, Collis CS, Yang M, Kelly M, Diplock AT, Halliwell B, Rice-Evans C The effects of iron and vitamin C cosupplementation on oxidative damage to DNA in he althy volunteers Biochem Biophys Res Commun. 1998 May 8;246(1):293-8

50. Chitambar CR, Massey EJ, Seligman PA Regulation of transferrin receptor expression on human leukemic cells during proliferation and induction of differentiation. Effects of gallium and dimethylsulfoxide J Clin Invest. 1983 Oct;72(4):1314-25
51. Jia GC, Tang YC, Li FY, Liao QK. Deferoxamine induces apoptosis of K562 cells Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2011 Aug;13(8):674-6
52. Greene BT, Thorburn J, Willingham MC, Thorburn A, Planalp RP, Brechbiel MW Activation of Caspase Pathways during Iron Chelator-Mediated Apoptosis J Biol Chem 2002; 277(28): 25568-25575
53. Nie G, Chen G, Sheftel AD, Pantopoulos K, Ponka P In Vivo Tumor Growth in Inhibited by Cytosolic Iron Deprivation caused by the Expression of Mitochondrial Ferritin Blood 2006 Oct 1; 108(7): 2428-34
54. Edgren G, Nyrén O, Melbye M Cancer as a ferrotoxic disease: are we getting hard stainless evidence? J Natl Cancer Inst. 2008 Jul 16;100(14):976-7
55. Gao J, Lovejoy D, Richardson DR Effects of Iron Chelators with Potent Anti-Proliferative Activity on the Expressions of Molecules Involved in Cell Cycle Progression and Growth J Redox Rep 1999; 4(6): 311-322
56. Le Nghia TV, Richardson DR The Role of Iron in Cell Cycle Progression and The Proliferation of Neoplastic Cells Biochim et Biophysic Acta 2002; 1603(1):31-46
57. Brown KE, Mathahs MM, Broadhurst KA, Weydert J. Chronic iron overload stimulates hepatocyte proliferation and cyclin D1 expression in rodent liver Transl Res. 2006 Aug;148(2):55-62
58. Troadec MB, Courselaud B, Détivaud L, Haziza-Pigeon C, Leroyer P, Brissot P, Loréal O Iron overload promotes Cyclin D1 expression and alters cell cycle in mouse hepatocytes J Hepatol. 2006 Feb;44(2):391-9
59. Lovejoy DB, Richardson DR Iron chelators as anti-neoplastic agents: current developments and promise of the PIH class of chelators Curr Med Chem. 2003 Jun;10(12):1035-49
60. Yu Y, Wong J, Lovejoy DB, Kalinowski DS, Richardson DR Chelators at the cancer coalface: desferrioxamine to Triapine and beyond Clin Cancer Res. 2006 Dec 1;12(23):6876-83
61. Kovacevic Z, Kalinowski DS, Lovejoy DB, Yu Y, Suryo Rahmanto Y, Sharpe PC, Bernhardt PV, Richardson DR The medicinal chemistry of novel iron chelators for the treatment of cancer Curr Top Med Chem. 2011;11(5):483-99
62. Whitnall M, Howard J, Ponka P, Richardson DR A class of iron chelators with a wide spectrum of potent antitumor activity that overcomes resistance to chemotherapeutics Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 Oct 3;103(40):14901-6.
63. Harhaji L, Vuckovic O, Miljkovic D, Stosic-Grujicic S, Trajkovic V Iron down-regulates macrophage anti-tumour activity by blocking nitric oxide production Clin Exp Immunol. 2004 Jul;137(1):109-16
64. Galaris D, Skiada V, Barbouti A Redox signaling and cancer: the role of "labile" iron. *Cancer Lett* 2008; 266: 21-29
65. Zager RA, Johnson AC, Hanson SY Parenteral Iron Therapy Exacerbates Experimental Sepsis Kidney Int. 2004 Jun;65(6):2108-12
66. Coussens ML, Werb S INFLAMMATION AND CANCER Nature 2002; 19; 420(6917): 860-867
67. Brookes MJ, Boult J, Roberts K, Cooper BT, Hotchin NA, Matthews G, Iqbal T, Tselepis C A role for iron in Wnt signalling *Oncogene* 2008; 27: 966-975
68. Lagan AN, Melley DD, Evans TW, Quinlan GJ Pathogenesis of the Systemic Inflammatory Syndrome and Acute Lung Injury: Role of Iron Mobilization and Decompartmentalization Am J Physiol Lung Cell Moll Physiol 2008; 294: L-161-L174
69. Zhou W, Park S, Liu G, Miller DP, Wang LI, Pothier L, Wain JC, Lynch TJ, Giovannucci E, Christiani DC Dietary iron, zinc, and calcium and the risk of lung cancer *Epidemiology* 2005; 16: 772-779

70. Yano T, Obata Y, Yano Y, Otani S, Ichikawa T Stimulating effect of excess iron feeding on spontaneous lung tumor promotion in mice Int J Vitam Nutr Res. 1995;65(2):127-31
71. Yano T, Obata Y, Ishikawa G, Ichikawa T Enhancing effect of high dietary iron on lung tumorigenesis in mice Cancer Lett. 1994 Jan 15;76(1):57-62
72. Zager RA, Johnson AC, Hanson SY Parenteral iron nephrotoxicity: potential mechanisms and consequences Kidney Int. 2004 Jul;66(1):144-56
73. Kato J, Kobune M, Kohgo Y, Sugawara N, Hisai H, Nakamura T, Sakamaki S, Sawada N, Niitsu
Hepatic iron deprivation prevents spontaneous development of fulminant hepatitis and li ver cancer in Long-Evans Cinnamon rats J Clin Invest. 1996 Aug 15;98(4):923-9
74. Cross AJ, Sinha R, Wood RJ, Xue X, Huang WY, Yeager M, Hayes RB, Gunter MJ Iron homeostasis and distal colorectal adenoma risk in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial Cancer Prev Res (Phila). 2011 Sep;4(9):1465-75
75. Powell CJ Copper-overload causes cancer? The LEC rat: a model for human hepatitis, liver cancer, and much more *Hum Exp Toxicol.* 1994 Dec;13(12):910–912
76. Deugnier I, Turlin B Iron and Hepatocellular Carcinoma Jour Gastroenterol Hepatol 2001 May;16(5): 491-494
77. Fujita N, Miyachi H, Tanaka H, Takeo M, Nakagawa N, Kobayashi Y, Iwasa M, Watanabe S, Takei Y Iron Overload is Associated with Hepatic Oxidative Damage to DNA in Nonalcoholic Steatohepatitis Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009; 18: 424-432
78. Kowdley KV Iron, hemochromatosis, and hepatocellular carcinoma Gastroenterology 2004;127:S79 – 86.
79. Kato J, Kobune M, Nakamura T, Kuroiwa G, Takada K, Takimoto R, Sato Y, Fujikawa K, Takahashi M, Takayama T, Ikeda T, Niitsu Y Normalization of elevated hepatic 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels in chronic hepatitis C
patients by phlebotomy and low iron diet Cancer Res. 2001 Dec 15;61(24):8697-702
80. Kato J, Miyanishi K, Kobune M, Nakamura T, Takada K, Takimoto R, Kawano Y, Takahashi S, Takahashi M, Sato Y, Takayama T, Niitsu K Long-
term phlebotomy with low-iron diet therapy lowers risk of development of hepatocellular carcinoma from chronic hepatitis C J Gastroenterol. 2007 Oct;42(10):830-6
81. Hann, H.-W. L.; Lange, B.; Stahlhut, M. W.; McGlynn, K. A Prognostic importance of serum transferrin and ferritin in childhood Hodgkin's disease *Cancer 1990;* 66:313-316
82. Evans, J. E.; D'angio, G. J.; Propert, K.; Anderson, J.; Hann, H.-W. L. Prognostic factors in neuroblastoma *Cancer 1987;* 59:1853-1859
83. Kallianpur AR, Lee SA, Xu WH, Zheng W, Gao YT, Cai H, Ruan ZX, Xiang YB, Shu XO Dietary iron intake and risk of endometrial cancer: a population-based case-control study in Shanghai, China Nutr Cancer. 2010;62(1):40-50
84. Kallianpur AR, Lee SA, Gao YT, Lu W, Zheng Y, Ruan ZX, Dai Q, Gu K, Shu XO, Zheng W. Dietary animal-derived iron and fat intake and breast cancer risk in the Shanghai Breast Cancer Study Breast Cancer Res Treat. 2008 Jan;107(1):123-32
85. Nelson RL Iron and colorectal cancer risk: human Studies Nutr Rev. 2001 May;59(5):140-8
86. Defrere S, Van Langendonct A, Vaesen S, Jouret M, Ramos RG, Gonzalez D, Donnez JL Iron overload enhances epithelial cell Proliferation in Endometriotic Lesions induced in a murine model, *Hum Reprod* 21 (2006), 2810–2816
87. Mantzoros C, Petridou E, Dessypris N, Chavelas C, Dalamaga M, Alexe DM, Papadiamantis Y, Markopoulos C, Spanos E, Chrousos G,Trichopoulos D Adiponectin and Breast Cancer Risk J Clin Endocrinol Metab. 2004 Mar;89(3):1102-7
88. Soliman PT, Wu D, Tortolero-Luna G, Schmeler KM, Slomovitz BM, Bray MS, Gershenson DM, Lu KH Association between adiponectin, insulin resistance, and endometrial cancer Cancer. 2006 Jun 1;106(11):2376-81

89. Cooksey RC, Jones D, Gabrielsen S, Huang J, Simcox JA, Luo B, Soesanto Y, Rienhoff H, Abel ED, McClain DA Dietary iron restriction or iron chelation protects from diabetes and loss of beta-cell function in the obese (ob/ob lep-/-) mouse Am J Physiol Endocrinol Metab. 2010 Jun;298(6):E1236-43
90. Vona-Davis L, Rose DP Adipokines as Endocrine, Paracrine, and Autocrine Factors in Breast Cancer Progression Endocr Relat Cancer 2007; 14(2): 189-206
91. Valenti L, Francanzani AL, Dongiovanni P, Bugianesi E, Marchesini G, Manzini P. Vanni E, Fargion S_Iron Depletion by Phlebotomy Improves Insulin Resistance in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Hyperferritinemia: Evidence from a Case-Control Study The American Journal of Gastroenterology 2007 June; 102 (6) , 1251–1258
92. Dongiovanni P, Ruscica M, Rametta R, Recalcati S, Steffani L, Gatti S, Girelli D, Cairo G, Magni P, Fargion S, Valenti L Dietary iron overload induces visceral adipose tissue insulin resistance Am J Pathol. 2013 Jun;182(6):2254-63

93. Fernández-Real JM, Ricart-Engel W, Arroyo E, BalanÃ§Ã¡ R, Casamitjana-Abella R, Cabrero D, FernÃ¡ndez-CastaÃ±er M, Soler J Serum ferritin as a component of the insulin resistance syndrome Diabetes Care. 1998 Jan;21(1):62-8
94. Fernández-Real JM, López-Bermejo A, Ricart W. Cross-talk between iron metabolism and diabetes Diabetes. 2002 Aug;51(8):2348-54.
95. Godsland IF Insulin resistance and hyperinsulinaemia in the development and progression of cancer Clin Sci (Lond). 2009 Nov 23;118(5):315-32
96. Gupta K, Krishnaswamy G, Karnad A, Peiris AN Insulin: a novel factor in carcinogenesis Am J Med Sci. 2002 Mar;323(3):140-5
97. Boyd DB Insulin and Cancer Integr Cancer Ther 2003; 2(4):315-29
98. Pisani P Hyper-insulinaemia and Cancer, Meta-analyses of Epidemiological Studies Arch Physiol Biochem. 2008 Feb;114(1):63-70
99. Zhou XH, Qiao Q, Zethelius B, Pyörälä K, Söderberg S, Pajak A, Stehouwer CD, Heine RJ, Jousilahti P, Ruotolo G, Nilsson PM, Calori G,Tuomilehto J; DECODE Study Group Diabetes, prediabetes and cancer mortality Diabetologia. 2010 Sep;53(9):1867-76
100. Mascitelli L, Pezzetta F, Goldstein MR Diabetes, Cancer and Iron Diabetologia. 2010 Sep;53(9):2071-2
101. Rajpathak SN, Crandall JP, Wylie-Rosett J, Kabat GC, Rohan TE, Hu FB The role of iron in type 2 diabetes in humans Biochim Biophys Acta. 2009 Jul;1790(7):671-81
102. Tuomainen TP, Nyyssonen K, Salonen R et al Body iron stores are associated with serum insulin and blood glucose concentration: population study in 1,013 eastern Finnish men Diabetes Care 1997; 20:426–428
103. Dandona P, Hussain MA, Varguese Z, Politis DM, Flynn AV, Hoffbrand Insulin resistance and iron overload, Ann. Clin. Biochem. 20 (Pt. 2) (1983) 77–79.
104. Reddy MB, Clark R Iron, Oxidative Stress and Disease Risk Nutr Rev 2004; 62: 120-124
105. Swaminathan S, Fonseca VA, Alam MG, Shah SV The role of iron in diabetes and its complications Diabetes Care. 2007 Jul;30(7):1926-33
106. Fernández-Real JM, Peñaroja G, Castro A, García-Bragado F, Hernández-Aguado I, Ricard W Blood Letting in High-Ferritin Type 2 Diabetes Diabetes 2002; 51:1000-1004 improvement in peripheral insulin sensitivity after blood letting. Decrease in glycated hemoglobin after blood letting was similar to that obtained after deferoxamine therapy in patients with type 2 diabetes
107. Davis RJ, Corvera S, Czech MP Insulin stimulates iron cellular uptake and causes the redistribution of intracellular transferrin receptors to the plasma membrane J Biol Chem 1986; 261: 8708-8711

108. Green A, Basile R, Rumberger JM Transferrin and iron induce insulin resistance of glucose transport in adipocytes Metabolism. 2006 Aug;55(8):1042-5
109. Del Giudice ME, Fantus IG, Ezzat S, McKeown-Eyssen G, Page D, Goodwin PJ Insulin and related factors in premenopausal breast cancer risk. *Breast Cancer Research and Treatment* 1998; 47 111–120
110. Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S Hyperinsulinaemia and increased risk of breast cancer: findings from the British Women's Heart and Health Study *Cancer Causes and Control* 2004; 15 267–275
111. Liu CS, Hsu HS, Li CI, Jan CI, Li TC, Lin WY, Lin T, Chen YC, Lee CC, Lin CC Central obesity and atherogenic dyslipidemia in metabolic syndrome are associated with increased risk for colorectal adenoma in a Chinese population BMC Gastroenterol. 2010 May 27;10:51
112. Colangelo LA, Gapstur SM, Gann PH, Dyer AR, Liu K Colorectal cancer mortality and factors related to the insulin resistance syndrome Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2002 Apr;11(4):385-91
113. Michels KM, Xue F Role of Birthweight in the Etiology of Breast Cancer Int J Cancer 2006; 119: 207-225
114. Lao TT, Chan PL, Tam KF Gestational diabetes mellitus in the last trimester - a feature of maternal iron excess? Diabet Med. 2001 Mar;18(3):218-23.
115. Sella T, Chodick G, Barchana M, Heymann AD, Porath A, Kokia E, Shalev V Gestational diabetes and risk of incident primary cancer: a large historical cohort study in Israel Cancer Causes Control. 2011 Nov;22(11):1513-20
116. Goowin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau ME, Koo J, Madarnas Y, Hartwick W, Hoffman B, Hood N Fasting Insulin and Outcome in Early-Stage Breast Cancer: Results of a Prospective Cohort Study Jour Clin Oncol 2002; 20 (1):42-51
117. Werner H, LeRoith D The role of the insulin-like growth factor system in human cancer. *Adv Cancer Res* 1996; 68: 183–223
118. Papa V, Pezzino V, Costantino A, Belfiore A, Giuffrida D, Frittitta L, Vannelli GB, Brand R, Goldfine ID, Vigneri R Elevated insulin receptor content in human breast cancer J Clin Invest. 1990 Nov;86(5):1503-10.
119. Kaaks R Nutrition, hormones, and breast cancer : is insulin the missing link ? *Cancer Causes Control* 1996; 7: 605–625
120. P.F. Bruning, J.M. Bonfrer, P.A. Van Noord, A.A. Hart *et al.*, Insulin resistance and breast-cancer risk. *Int J Cancer* 52 (1992), pp. 511–516
121. Mainous AG 3rd, Gill JM, Everett CJ Transferrin saturation, dietary iron intake, and risk of cancer Ann Fam Med. 2005 Mar-Apr;3(2):131-7 Transferrin saturation of more than 60% has been identified as a cancer risk factor
Among persons with increased transferrin saturation, a daily intake of dietary iron more than 18 mg is associated with an increased risk of cancer

122. Miller LD, Coffman LG, Chou JW, Black MA, Bergh J, D'Agostino R Jr, Torti SV, Torti FM An Iron Regulatory Gene Signature Predicts Outcome in Breast Cancer Cancer Res. 2011 Oct 18.
123. Ashizawa N, Yahata T, Quan J, Adachi S, Yoshihara K, Tanaka K Serum leptin-adiponectin ratio and endometrial cancer risk in postmenopausal female subjects Gynecol Oncol. 2010 Oct;119(1):65-9
124. Rose DP, Komninou D, Stephenson GD Obesity, Adipocytokines and Insulinresistance in Breast Cancer Obes Review 2004; 5: 153-165
125. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Tenner AJ, Tomiyama Y, Matsuzawa Y Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages *Blood* 2000; 96: 1723–1732.

126. Rose DP, Haffner SM, Baillargeon J Adiposity, the Metabolic Syndrome and Breast Cancer in African-American and White American Women Endocr Rev 2007; 28(7): 763-777
127. Bråkenhielm E, Veitonmäki N, Cao R, Kihara S, Matsuzawa Y, Zhivotovsky B, Funahashi T, Cao Y Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 2476–2481
128. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentrations in normal-weight and obese women *Eur J Endocrinol* 2002; 147: 173–180.
129. Hu X, Juneja SC, Maihle NJ, Cleary MP Leptin--A Growth Factor in Normal and Malignant Breast Cells and for Normal Mammary Gland Development *J Natl Cancer Inst* 95: 1171-1173
130. Garofalo C, Surmacz E. Leptin and cancer. J Cell Physiol. 2006;207:12–22
131. Kabat GC, Rohan TE Does excess iron play a role in breast carcinogenesis? An unresolved hypothesis Cancer Causes Control. 2007 Dec;18(10):1047-53
132. Cirillo D, Rachiglio AM, la Montagna R, Giordano A, Normanno N Leptin signaling in breast cancer: an overview J Cell Biochem. 2008 Nov 1;105(4):956-64
133. Sharma D, Saxena NK, Vertino PM, Anania FA Leptin promotes the proliferative response and invasiveness in human endometrial cancer cells by activating multiple signal-transduction pathways Endocr Related Cancer 2006 June; 13(2): 629-650
134. Choi JH, Park SH, Leung PC, Choi KC. Expression of leptin receptors and potential effects of leptin on the cell growth and activation of mitogen-activated protein kinases in ovarian cancer cells. Jour Clin Endocr Metabol 2005;90:207–210
135. Somasundar P, Frankenberry KA, Skinner H, Vedula G, McFadden DW, Riggs D, Jackson B, Vangilder R, Hileman SM, Vona-Davis LC Prostate cancer cell proliferation is influenced by leptin Jour Surg Res 2004a; 118:71–82.
136. Belfiore A The role of insulin receptor isoforms and hybrid insulin/IGF-I receptors in human cancer Curr Pharm Des 2007;13:671–86
137. Bartella V, Cascio S, Fiorio L, Auriemma A, Russo A, Surmacz E Insulin-Dependent Leptin Expression in Breast Cancer Cells Cancer Research 2008; 68: 4919
138. Le NT, Richardson DR The role of iron in cell cycle progression and the proliferation of neoplastic cells Biochim Biophys Acta. 2002 Oct 2;1603(1):31-46
139. Hann HW, Stahlhut MW, Evans AE Serum ferritin as a prognostic indicator in neuroblastoma: biological effects of isoferritins Prog. Clin. Biol. Res. 175 (1985) 331–345
140. Huang X Does iron have a role in breast cancer? Lancet Oncol. 2008 Aug;9(8):803-7
141. Bråkenhielm E, Veitonmäki N, Cao R, Kihara S, Matsuzawa Y, Zhivotovsky B, Funahashi T, Cao Y Adiponectin
induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Feb 24;101(8):2476-81
142. Wei EK, Givannucci E, Fuchs CH S, Willet WC, Mantzoros C Low Plasma Adiponectin Levels and Risk of Colon-Rectal Cancer in Men: A Prospective Study J Natl Cancer Inst 2005; 97: 1688-94
143. Duggan C, Irwin ML, Xiao L, Henderson KD, Smith AW, Baumgartner RN, Baumgartner KB, Bernstein L, Ballard-Barbash R, McTiernan A
Associations of insulin resistance and adiponectin with mortality in women with breast cancer J Clin Oncol. 2011 Jan 1;29(1):32-9
144. Yamauchi T, Nio Y, Maki T, Kobayashi M, Takazawa T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Kawamoto S, Kubota N, Kubota T, Ito Y, Kamon J,Tsuchida A, Kumagai K, Kozono H, Hada Y, Ogata H, Tokuyama K, Tsunoda M, Ide T, Murakami K, Awazawa M, Takamoto I, Froguel P,Hara K, Tobe K, Nagai R, Ueki K, Kadowaki

T. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions Nat Med. 2007 Mar;13(3):332-9
145. Rosenthal EA, Bohlmeyer TJ, Monnet E, MacPhail C, Robertson AD, Horwitz MA, Burchenal JE, Horwitz LD An iron-binding exochelin prevents restenosis due to coronary artery balloon injury in a porcine model Circulation. 2001 Oct 30;104(18):2222-7 substantially inhibited formation of neointima in a porcine vascular injury model.
146. Syrovatka P, Kraml P, Hulikova K, Fialova L, Vejrazka M, Crkovska J, Potockova J, Andel M Iron stores are associated with asymptomatic atherosclerosis in healthy men of primary prevention Eur J Clin Invest. 2011 Aug;41(8):846-53
147. Sullivan JR Iron in arterial plaque: modifiable risk factor for atherosclerosis Biochim Biophys Acta. 2009 Jul;1790(7):718-23
148. Lee TS, Shiao MS, Pan CC, Chau LY Iron-deficient diet reduces atherosclerotic lesions in apoE-deficient mice Circulation. 1999 Mar 9;99(9):1222-9
149. D. Ponraj, J. Makjanic, P.S. Thong, B.K. Tan, F. Watt The onset of atherosclerotic lesion formation in hypercholesterolemic rabbits is delayed by iron depletion FEBS Lett. 459 (1999) 218–222.
150. Drüeke T, Witko-Sarsat V, Massy Z, Descamps-Latscha B, Guerin AP, Marchais SJ, Gausson V, London GM. Iron therapy, advanced oxidation protein products, and carotid artery intima-media thickness in end-stage renal disease Circulation. 2002 Oct 22;106(17):2212-7
151. Franchini M, Targuer G, Montagnana M, Lippi G Iron and Thrombosis Ann Hematol 2008; 87: 167-173
152. de Valk B, Marx JJ Iron, atherosclerosis, and ischemic heart disease Arch Intern Med. 1999 Jul 26;159(14):1542-8.
153. Haidari M, Javadi E, Sanati A, Hajilooi M, Ghanbili J Association of Increased Ferritine with Premature Coronary Stenosis in Men Clinical Chemistry 2001; 47:1666-1672
154. Ishizaka N, Saito K, Mitani H, Yamazaki I, Sata M, Usui S, Mori I, Ohno M, Nagai R Iron overload augments angiotensin II-induced cardiac fibrosis and promotes neointima formation Circulation. 2002 Oct 1;106(14):1840-6
155. Salonen JT, Tuomainen TP, Salonen R, Lakka TA, Nyyssonen K Donation of blood is associated with reduced risk of myocardial infarction. The Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. Am J Epidemiol 2008; 148:445–451
156. Duffy SJ, Biegelsen ES, Holbrook M, Russell JD, Gokce N, Keaney JF Jr, Vita JA Iron chelation improves endothelial function in patients with coronary artery disease. Circulation 2001; 103:2799–2804
157. Crichton RR, Wilmet S, Legssyer R, Ward RJ Molecular and cellular mechanisms of iron homeostasis and toxicity in mammalian cells J Inorg Biochem. 2002 Jul 25;91(1):9-18
158. Huang X Iron overload and its association with cancer risk in humans: evidence for iron as a carcinogenic metal Mutat Res. 2003 Dec 10;533(1-2):153-71
159. Knöbel Y, Weise A, Glei M, Sendt W, Claussen U, Pool-Zobel BL Ferric Iron is Genotoxic in Non-transformed and Preneoplastic Human Colon Cells Food and Chem Tox 2007; 45:804-811
160. Kew MC Hepatic Iron Overload and Hepatocellular Carcinoma Cancer Lett 2009 Dec; 286(1): 38-43 *Free iron also induces immunologic abnormalities that may decrease immune surveillance for malignant transformation*.
161. Alavanja MCR, Field RW, Sinha R, Brus CP, Shavers VL, Fisher EL, Curtain J, Lynch CH L Lung Cancer risk and red meat consumption among Iowa Women Lung Cancer 2001; 34: 37-46
162. Tasevska N, Sinha R, Kipnis V, Midthune D, Subar A, Caporaso N, Schatzkin A, Cross A Meat, meat mutagens and Heme Iron as Risk Factors for Lung Cancer: The NIH-AARP Diet and Health Study Cancer Prev Research 2008; 1(7 Suppl):B134

163. Liehr JG, Jones JS Role of Iron in Estrogen-induced Cancer Curr Med Chem. 2001 Jun;8(7):839-49
164. Bae YJ, Yeon JY, Sung CJ, Kim HS, Sung MK Dietary intake and serum levels of iron in relation to oxidative stress in breast cancer patients J Clin Biochem Nutr. 2009 Nov;45(3):355-60
165. Riso P, Martini D, Møller P, Loft S, Bonacina G, Moro M, Porrini M. DNA damage and repair activity after broccoli intake in young healthy smokers Mutagenesis. 2010 Nov;25(6):595-602
166. Papanikolaou G, Pantopoulos K Iron Metabolism and Toxicity Toxicol and Applied Metabol 2005; 202: 199-211
167. Ganz T, Nemeth E Hepcidine and Iron Homeostasis Biochim Biophys Acta. 2012 Sep;1823(9):1434-4
168. De Domenico I, Ward DM, Kaplan J Hepcidin and ferroportin: the new players in iron metabolism Semin Liver Dis. 2011 Aug;31(3):272-9
169. Merle U, Fein E, Gehrke SG, Stremmel W, Kulaksiz H The iron regulatory peptide hepcidin is expressed in the heart and regulated by hypoxia and inflammation Endocrinology. 2007 Jun;148(6):2663-8
170. Steegmann-Olmedillas JL. The role of iron in tumour cell proliferation Clin Transl Oncol. 2011 Feb;13(2):71-6 evidence behind iron's role as a protumoral agent, and the potential benefit of a state of iron depletion in patients with cancer
171. Yamada Y, Shigetomi H, Onogi A, Haruta S, Kawaguchi R, Yoshida S, Furukawa N, Nagai A, Tanase Y, Tsunemi T, Oi H, Kobayashi H Redox-active iron-induced oxidative stress in the pathogenesis of clear cell carcinoma of the ovary Int J Gynecol Cancer. 2011 Oct;21(7):1200-7
172. Graham RM, Chua AC, Carter KW, Delima RD, Johnstone D, Herbison CE, Firth MJ, O'Leary R, Milward EA, Olynyk JK, Trinder D. Hepatic iron loading in mice increases cholesterol biosynthesis Hepatology. 2010 Aug;52(2):462-71
173. Lund, E.K., Wharf, S.G., Fairweather-Tait, S.J., Johnson, I.T Increases in the concentrations of available iron in response to dietary iron supplementation are associated with changes in crypt cell proliferation in rat large intestine. J. Nutr. 1998;128, 175–179
174. Kuvibidila SR, Gauthier T, Rayford W. Serum ferritin levels and transferrin saturation in men with prostate cancer J Natl Med Assoc. 2004 May;96(5):641-9
175. Choi JY, Neuhouser ML, Barnett MJ, Hong CC, Kristal AR, Thornquist MD, King IB, Goodman GE, Ambrosone CB Iron Intake, Oxidative Stress-Related Genes and Prostate Cancer Risk in CARET Cohort Carcinogenesis 2008 May; 29(5):964-70
176. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R DIABETES AND CANCER Endocrin-Related Cancer 2009; 16(4): 1103-1123
177. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer HM, Byrd-Holt DD Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994 *Diabetes Care* 1998; 21: 518–524
178. Forouhi NG, Harding AH, Allison M, Sandhu MS, Welch A, Luben R, Bingham S, Khaw KT, Wareham NJ Elevated serum ferritin levels predict new-onset type 2 diabetes: results from the EPIC-Norfolk prospective study Diabetologia. 2007 May;50(5):949-56
179. Jiang R, Manson JE, Meigs JB, Ma J, Rifai N, Hu FB. Body iron stores in relation to risk of type 2 diabetes in apparently healthy women JAMA. 2004 Feb 11;291(6):711-7
180. Weinberg ED Iron out-of-balance: a risk factor for acute and chronic diseases Hemoglobin. 2008;32(1-2):117-22
181. Weinberg ED Iron Toxicity: new conditions continue to emerge Oxid Med Cell Longev. 2009 Apr-Jun;2(2):107-9

182. Tsay J, Yang Z, Ross FP, Cunningham-Rundles S, Lin H, Coleman R, Mayer-Kuckuk P, Doty SB, Grady RW, Giardina PJ, Boskey AL,Vogiatzi MG Bone loss caused by iron overload in a murine model: importance of oxidative stress Blood. 2010 Oct 7;116(14):2582-9
183. Novosyadlyy R, Lann DE, Vijayakumar A, Rowzee A, Lazzarino DA, Fierz Y, Carboni JM, Gottardis MM, Pennisi PA, Molinolo AA, Kurshan N,Mejia W, Santopietro S, Yakar S, Wood TL, LeRoith D Insulin-mediated acceleration of breast cancer development and progression in a nonobese model of type 2 diabetes Cancer Res. 2010 Jan 15;70(2):741-51
184. Grote VA, Becker S, Kaaks R Diabetes mellitus type 2 - an independent risk factor for cancer? Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2010 Jan;118(1):4-8
185. Tsugane S, Inoue M Insulin Resistance and Cancer: Epidemiological Evidence Cancer Sci. 2010 May;101(5):1073-9
186. Gallagher EJ, Fierz Y, Vijayakumar A, Haddad N, Yakar S, Leroith D Inhibiting PI3K reduces mammary tumor growth and induces hyperglycemia in a mouse model of insulin resistance and hyperinsulinemia Oncogene. 2011 Oct 31. doi: 10.1038/onc.2011.495
187. Suh S, Kim KW Diabetes and cancer: is diabetes causally related to cancer? Diabetes Metab J. 2011 Jun;35(3):193-8
188. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer Chem Biol Interact. 2006 Mar 10;160(1):1-40
189. Hursting SD, Smith SM, Lashinger LM, Harvey AE, Perkins SN Calories and carcinogenesis: lessons learned from 30 years of calorie restriction research Carcinogenesis. 2010 Jan;31(1):83-9
190. Davis RJ, Faucher M, Racaniello LK, Carruthers A, Czech MP Insulin-like growth factor I and epidermal growth factor regulate the expression of transferrin receptors at the cell surface by distinct mechanisms J Biol Chem. 1987 Sep 25;262(27):13126-34
191. Mescher AL, Munaim SI Transferrin and the growth-promoting effect of nerves Int Rev Cytol. 1988;110:1-26
192. Wang LG, Liu XM, Wikiel H, Bloch A Activation of casein kinase II in ML-1 human myeloblastic leukemia cells requires IGF-1 and transferrin J Leukoc Biol. 1995 Feb;57(2):332-4
193. Maclean K, Yang H, Cleveland JL Serum suppresses myeloid progenitor apoptosis by regulating iron homeostasis J Cell Biochem. 2001 Apr 2-27;82(1):171-86
194. Yakar S, Nunez NP, Pennisi P, Brodt P, Sun H, Fallavollita L, Zhao H, Scavo L, Novosyadlyy R, Kurshan N, Stannard B, East-Palmer J,Smith NC, Perkins SN, Fuchs-Young R, Barrett JC, Hursting SD, LeRoith D Increased tumor growth in mice with diet-induced obesity: impact of ovarian hormones Endocrinology. 2006 Dec;147(12):5826-34
195. Saydah SH, Loria CM, Eberhardt MS, Brancati FLAbnormal glucose tolerance and the risk of cancer death in the United States Am J Epidemiol. 2003 Jun 15;157(12):1092-100
196. Gapstur SM, Gann PH, Colangelo LA, Barron-Simpson R, Kopp P, Dyer A, Liu K Postload plasma glucose concentration and 27-year prostate cancer mortality Cancer Causes Control. 2001 Oct;12(8):763-72
197. Rajpathak S, Ma J, Manson J, Willett WC, Hu FB Iron intake and the risk of type 2 diabetes in women: a prospective cohort study Diabetes Care. 2006 Jun;29(6):1370-6
198. Gapstur SM, Gann PH, Lowe W, Liu K, Colangelo L, Dyer A Abnormal glucose metabolism and pancreatic cancer mortality JAMA. 2000 May 17;283(19):2552-8
199. Krone CA Controlling Hyperglycemia as an Adjunct Cancer Therapy Int Can Ther 2005; 4(1): 25-31

200. Kellenberger LD, Bruin JE, Greenaway J, Campbell NE, Moorehead RA, Holloway AC, Petrik
The role of dysregulated glucose metabolism in epithelial ovarian cancer J Oncol. 2010;2010:514310
201. Dickinson S, Hancock DP. Petocz P, Ceriello A, Brand-Miller J High-Glycemic Index Carbohydrate Increases Nuclear Factor-Kb Activation in Mononuclear Cells of Young, Lean Healthy Subjects Am J Cln Nutr 2008 May, 87(5): 1188-1193
202. Ditsworth D, Zong WX NF-kappaB: key mediator of inflammation-associated cancer Cancer Biol Ther. 2004 Dec;3(12):1214-6
203. Hede K Doctors Seek to Prevent Breast Cancer Recurrence by Lowering Insulin Levels Natl Cancer Institut 2008; 100:530-532
204. Ben Sahra I, Laurent K, Loubat A, Giorgetti-Peraldi S, Colosetti P, Auberger P, Tanti JF, Le Marchand-Brustel Y, Bost F. The antidiabetic drug metformin exerts an antitumoral effect in vitro and in vivo through a decrease of cyclin D1 level Oncogene. 2008 Jun 5;27(25):3576-86
205. Belda-Iniesta C, Pernía O, Simó R Metformin: a new option in cancer treatment Clin Transl Oncol. 2011 Jun;13(6):363-7
206. Ben Sahra I, Le Marchand-Brustel Y, Tanti JF, Bost F
Metformin in cancer therapy: a new perspective for an old antidiabetic drug? Mol Cancer Ther. 2010 May;9(5):1092-9
207. Mascitelli L, Pezzetta F Does metformin improve polycystic ovary syndrome symptoms through reduction in body iron stores? Eur J Endocrinol. 2008 Mar;158(3):439
208. Fargion S, Mattioli M, Fracanzani AL, Fiorelli G Iron and liver diseases Can J Gastroenterol. 2000 Nov;14 Suppl D:89D-92D
209. Facchini FS, Saylor KL Effect of iron depletion on cardiovascular risk factors: studies in carbohydrate-intolerant patients Ann N Y Acad Sci. 2002 Jun;967:342-51
210. Facchini FS Near Iron-Deficiency-Induced Remission of Gouty Arthritis Rheumatology 2003; 42:1550-1555 NID prevented the relapse of the acute arthritis of primary gout in 58% of patients and markedly reduced its frequency and severity in the remaining 42%
211. Fukushima T, Kawabata H, Nakamura T, Iwao H, Nakajima A, Miki M, Sakai T, Sawaki T, Fujita Y, Tanaka M, Masaki Y, Hirose Y, Umehara H Iron chelation therapy with deferasirox induced complete remission in a patient with chemotherapy-resistant acute monocytic leukemia Anticancer Res. 2011 May;31(5):1741-4
212. Chaston TB, Lovejoy DB, Watts RN, Richardson DR. Examination of the antiproliferative activity of iron chelators: multiple cellular targets and the different mechanism of action of triapine compared with desferrioxamine and the potent pyridoxal isonicotinoyl hydrazone analogue 311 Clin Cancer Res. 2003 Jan;9(1):402-14
213. Toyokuni S, Jiang L, Hu Q, Nagai H, Okazaki Y, Akatsuka S, Yamashita Y. Mechanisms of asbestos-induced carcinogenesis Nihon Eiseigaku Zasshi. 2011 May;66(3):562-7.
214. Van Der A, DL Grobbee DE, Roest M, Marx JM, Voorbij HA, Van Der Shogun YT Serum Ferritin Is a Risk Factor for Stroke in Postmenopausal Women Stroke 2005; 36: 1637
215. Youdim MB, Ben-Shachar D, Riederer P The possible role of iron in the etiopathology of Parkinson's disease Mov Disord. 1993;8(1):1-12
216. Levenson CW, Cutler RG, Ladenheim B, Cadet JL, Hare J, Mattson MP Role of Dietary Iron Restriction in a mouse model of Parkinson's Disease Exp Neurol 2004; 190 (2): 506-514
217. Regan RF, Panter SS Neurotoxicity of Hemoglobin in Cortical Cells Culture Neuroscience Letters 1993 April, 153(2): 219-222
218. Chen-Roetling J, Chen L, Regan RF Apotransferrin protects cortical neurons from hemoglobin toxicity Neuropharmacology. 2011 Feb-Mar;60(2-3):423-31

219. Kovacevic Z, Richardson DR The metastasis suppressor, Ndrg-1: a new ally in the fight against cancer Carcinogenesis. 2006 Dec;27(12):2355-66
220. Matos HR, Marques SA, Gomes OF, Silva AA, Heimann JC, Di Mascio P, Medeiros MHG Lycopene and B-carotene Protect In Vivo Iron-Induced Oxidative Stress Damage in Rat Prostate Braz J Med Biol Res 2006 Febr, 39(2): 203-210
221. Abalea V, Cillard J, Dubos MP, Anger JP, Cillard P, Morel I. Iron-induced oxidative DNA damage and its repair in primary rat hepatocyte culture Carcinogenesis. 1998 Jun;19(6):1053-9
222. Dal-Pizzol F, Klamt F, Frota ML Jr, Moraes LF, Moreira JC, Benfato MS Retinol supplementation induces DNA damage and modulates iron turnover in rat Sertoli cells Free Radic Res. 2000 Nov;33(5):677-87
223. Zhou Q, Liu LZ, Fu B, Hu X, Shi X, Fang J, Jiang BH Reactive oxygen species regulate insulin-induced VEGF and HIF-1alpha expression through the activation of p70S6K1 in human prostate cancer cells Carcinogenesis. 2007 Jan;28(1):28-37
224. Gordeuk VR, McLaren CE, MacPhail AP, Deichsel G, Bothwell TH Associations of iron overload in Africa with hepatocellular carcinoma and tuberculosis: Strachan's 1929 thesis revisited Blood. 1996 Apr 15;87(8):3470-6
225. Weinberg ED Is addition of iron to processed foods safe for iron replete consumers? Med Hypotheses. 2009 Dec;73(6):948-9
226. Mainous AG 3rd, Wells B, Carek PJ, Gill JM, Geesey ME. The mortality risk of elevated serum transferrin saturation and consumption of dietary iron Ann Fam Med. 2004 Mar-Apr;2(2):139-44
227. Casanueva E, Viteri FE. Iron and oxidative stress in pregnancy J Nutr. 2003 May;133(5 Suppl 2):1700S-1708S IFL process are exacerbated by free IC iron
228. Weinberg ED Can Iron be Teratogenic? Biometals. 2010 Apr;23(2):181-4.
229. Jara Guerrero JA La Hipertrigliceridemia en la Hipertensión Inducida por el Embarazo: Una Forma de Resistencia a la Insulina GINECOLOGÍA y OBSTETRICIA 2000 July; 46 (3): 207-212. ISNN: 1015-3047
230. Weinberg ED Are iron supplements appropriate for iron replete pregnant women? Med Hypotheses. 2009 Nov;73(5):714-5
231. Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, Torti SV Ferritin for the Clinician Blood Rev. 2009 May; 23(3): 95-104
232. Jehle S, Zanetti A, Muser J, Hulter HN, Krapf R Partial neutralization of the acidogenic Western diet with potassium citrate increases bone mass in postmenopausal women with osteopenia J Am Soc Nephrol. 2006 Nov;17(11):3213-22
233. Schafer FQ, Buettner GR Acidic pH amplifies iron-mediated lipid peroxidation in cells Free Radic Biol Med. 2000 Apr 15;28(8):1175-81
234. Yao D, Shi W, Gou Y, Zhou X, Yee Aw T, Zhou Y, Liu Z Fatty acid-mediated intracellular iron translocation: a synergistic mechanism of oxidative injury Free Radic Biol Med. 2005 Nov 15;39(10):1385-98
235. Seyfried TN, Shelton LM Cancer as a metabolic disease Nutr Metab (Lond) 2010; 7: 7
236. Veatch JR, McMurray MA, Nelson ZW, Gottschling DE Mitochondrial dysfunction leads to nuclear genome instability via an iron-sulfur cluster defect Cell. 2009 Jun 26;137(7):1247-58
237. Grant WB An Ecological Study of Cancer Mortality Rates Including Dietary Indices for Dietary Iron and Zinc ANTICANCER RESEARCH 2008; 28: 1955-64
238. Brzozowska A Interaction of iron, zinc and copper in the body of animals and humans Rocz Panstw Zakl Hig. 1989;40(4-6):302-12
239. Toyokuni S Mysterious Link between Iron Overload and CDKN2A2B Gene J Clin Biochem Nutr. 2011 Jan;48(1):46-9 CDKN2A/2B are the second most frequently inactivated tumor suppressing genes in human cancers. homozygous

deletion of CDKN2A/2B has been recognized as one of the major target genes involved in iron overload-induced carcinogenesis
240. Kaomongkolgit R, Cheepsunthorn P, Pavasant P, Sanchavanakit N Iron increases MMP-9 expression through activation of AP-1 via ERK/Akt pathway inhuman head and neck squamous carcinoma cells Oral Oncol. 2008 Jun;44(6):587-94
241. Wang Y, Wu M, Al-Rousan R, Liu H, Fannin J, Paturi S, Arvapalli RK, Katta A, Kakarla SK, Rice KM, Triest WE, Blough ER Iron-induced cardiac damage: role of apoptosis and deferasirox intervention J Pharmacol Exp Ther. 2011 Jan;336(1):56-63
242. Gorbunov NV, Atkins JL, Gurusamy N, Pitt BR Iron-induced remodeling in cultured rat pulmonary artery endothelial cells Biometals. 2011 Nov 17. [Epub ahead of print]
243. Whittaker P, Hines FA, Robl MG, Dunkel VC Histopathological Evaluation of Liver, Pancreas, Spleen, and Heart from Iron-Overload Sprague-Dawley Rats Toxicol Pathol 1996; 24: 5 ISSN 0192-6233
244. Ciudin A, Hernández C, Simó R Iron overload in diabetic retinopathy: a cause or a consequence of impaired mechanism Exp Diabetes Res. 2010;2010. pii: 714108. Epub 2010 Aug 8
245. Wong RW, Richa DC, Hahn P, Green WR, Dunaief JL Iron toxicity as a potential factor in AMD Retina. 2007 Oct;27(8):997-1003
246. Banbury MK, Brizzio ME, Rajeswaran J, Lytle BW, Blackstone EH Transfusion increases the risk of postoperative infection after cardiovascular surgery J Am Coll Surg. 2006 Jan;202(1):131-8
247. Chow JK, Werner BG, Ruthazer R, Snydman DR Increased serum iron levels and infectious complications after liver transplantation Clin Infect Dis. 2010 Aug 1;51(3):e16-23
248. Teehan GS, Bahdouch D, Ruthazer R, Balakrishnan VS, Snydman DR, Jaber BL Iron storage indices: novel predictors of bacteremia in hemodialysis patients initiating intravenous iron therapy Clin Infect Dis. 2004 Apr 15;38(8):1090-4
249. Weinberg ED Iron and Infection Microbiol Rew 1978; 42(1): 45
250. Ward MH, Cross AJ, Abnet CC, Sinha R, Markin RS, Weisenburger DD Heme iron from meat and risk of adenocarcinoma of the esophagus and stomach Eur J Cancer Prev. 2011 Oct 31. [Epub ahead of print]
251. Zhou W, Park S, Liu G, Miller DP, Wang LI, Pothier L, Wain JC, Lynch TJ, Giovannucci E, Christiani DC Dietary iron, zinc, and calcium and the risk of lung cancer Epidemiology. 2005 Nov;16(6):772-9
252. Mahabir S, Forman MR, Dong YQ, Park Y, Hollenbeck A, Schatzkin A Mineral intake and lung cancer risk in the NIH-American Association of Retired Persons Diet and Health study Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010 Aug;19(8):1976-83
253. Ke Y, Ming Qian Z Iron misregulation in the brain: a primary cause of neurodegenerative diseases Lancet Neurol 2003 Apr;2(4):246-53
254. Salvador GA, Uranga RM, Giusto NM Iron and mechanisms of neurotoxicity Int J Alzheimers Dis. 2010 Dec 27;2011:720658
255. Richer S, Rudy D, Statkute L, Karofty K, Frankowski J Serum iron, transferrin saturation, ferritin, and dietary data in age-related macular degeneration Am J Ther. 2002 Jan-Feb;9(1):25-8
256. He X, Hahn P, Iacovelli J, Wong R, King C, Bhisitkul R, Massaro-Giordano M, Dunaief JL Iron homeostasis and toxicity in retinal degeneration Prog Retin Eye Res. 2007 Nov;26(6):649-73.
257. García-Castiñeiras S Iron, The Retina and The Lens: a Focused Review Exp Eye Res. 2010 Jun;90(6):664-78
258. Rayman MP, Barlis J, Evans RW, Redman CW, King LJ Abnormal iron parameters in the pregnancy syndrome preeclampsia Am J Obstet Gynecol. 2002 Aug;187(2):412-8.

259. Ashraf AP, Eason NB, Kabagambe EK, Haritha J, Meleth S, McCormick KL Dietary iron intake in the first 4 months of infancy and the development of type 1diabetes: a pilot study Diabetol Metab Syndr. 2010 Sep 20;2:58
260. Lau J, Jiang DH Excessive Iron Accumulation in the Brain: a Possible Potential Risk of Neurodegeneration in Parkinson´s Disease J Neural Transm. 1997;104(6-7):649-60
261. Sung KC, Kang SM, Cho EJ, Park JB, Wild SH, Byrne CD Ferritin is independently associated with the presence of coronary artery calcium in 12 033 men Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012 Oct;32(10):2525-30. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.253088. Epub 2012 Jul 26
262. Kalousová M, Krechler T, Jáchymová M, Kuběna AA, Zák A, Zima T. Ferritin as an independent mortality predictor in patients with pancreas cancer. Results of a pilot study Tumour Biol. 2012 Oct;33(5):1695-700. doi: 10.1007/s13277-012-0426-z. Epub 2012 Aug 10
263. Santarelli RL, Pierre F, Corpet DE Processed meat and colorectal cancer: a review of epidemiologic and experimental evidence Nutr Cancer. 2008;60(2):131-44
264. Bastide NM, Pierre FH, Corpet DE Heme iron from meat and risk of colorectal cancer: a meta-analysis and a review of the mechanisms involved Cancer Prev Res (Phila). 2011 Feb;4(2):177-84. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0113. Epub 2011 Jan 5
265. Wagner Grau P La Anemia: Consideraciones Fisiopatològicas, Clínicas y Terapeúticas. Anemia Working Group Latinoamerica. Lima - Perù- 2da. Ed. 2005
266. Huffman DM, Augenlicht LH, Zhang X, Lofrese JJ, Atzmon G, Chamberland JP, Mantzoros CS Abdominal Obesity, Independent from Caloric Intake, Accounts for the Development of Intestinal Tumors in Apc1638N/+ Female Mice Cancer Prev Res (Phila). 2013 Mar;6(3):177-87
267. Pallavi R, Giorgio M, Pelicci PG Insights into the beneficial effect of caloric/dietary restriction for a healthy and prolonged life Front Physiol. 2012;3:318. doi: 10.3389/fphys.2012.00318. Epub 2012 Aug 9
268. Meyers DG, Strickland D, Maloley PA, Seburg JK, Wilson JE, McManus BF Possible association of a reduction in cardiovascular events with blood donation Heart. 1997 Aug;78(2):188-9
269. Kaluza J, Wolk A, Larsson SC Heme iron intake and risk of stroke: a prospective study of men Stroke. 2013 Feb;44(2):334-9
270. Miwa CP, de Lima MN, Scalco F, Vedana G, Mattos R, Fernandez LL, Hilbig A, Schröder N, Vianna MR Neonatal iron treatment increases apoptotic markers in hippocampal and cortical areas of adult rats Neurotox Res. 2011 May;19(4):527-35
271. Pham CG, Bubici C, Zazzeroni F, Papa S, Jones J, Alvarez K, Jayawardena S, De Smaele E, Cong R, Beumont C, Torti FM, Torti SV, Franzoso G Ferritin heavy chain up regulation by NF-kappa-B inhibits TNF-alpha – induced apoptosis by suppressing reactive oxygen species Cell 2004 Nov. 12; 119(4): 529-42
272. Mannello F, Tonti GA, Simone P, Ligi D, Medda V Iron binding proteins and C-reactive protein in Nipple Aspirate Fluids: role of Iron-driven inflammation in breast cancer microenvironment? Am J Transl Res. 2010 Oct 30;3(1):100-13
273. Lou LX, Geng B, Chen Y, Yu F, Zhao J, Tang CS Endoplasmic reticulum stress involved in heart and liver injury in iron-loaded rats Clin Exp Pharmacol Physiol. 2009 Jul;36(7):612-8
274. Habel ME, Lemieux R, Jung D Iron specific growth inhibition of Burkitt's lymphoma cells in vitro, associated with a decrease in translocated c-myc expression J Cell Physiol. 2005 Apr;203(1):277-85
275. Pinnix ZK, Miller LD, Wang W, D'Agostino R Jr, Kute T, Willingham MC, Hatcher H, Tesfay L, Sui G, Di X, Torti SV, Torti FM Ferroportin and iron regulation in breast cancer progression and prognosis Sci Transl Med. 2010 Aug 4;2(43):43ra56

276. Guillygomarc'h A, Mendler MH, Moirand R, Lainé F, Quentin V, David V, Brissot P, Deugnier Y Venesection therapy of insulin resistance-associated hepatic iron overload J Hepatol. 2001 Sep;35(3):344-9
277. Jellinger KA. The role of iron in neurodegeneration: prospects for pharmacotherapy of Parkinson's disease Drugs Aging. 1999 Feb;14(2):115-40.
278. Niles BJ, Clegg MS, Hanna LA, Chou SS, Momma TY, Hong H, Keen CL Zinc deficiency-induced iron accumulation, a consequence of alterations in iron regulatory protein-binding activity, iron transporters, and iron storage proteins J Biol Chem. 2008 Feb 22;283(8):5168-77
279. Hershko C Control of disease by selective iron depletion: a novel therapeutic strategy utilizing iron chelators Baillieres Clin Haematol. 1994 Dec;7(4):965-1000
280. Ohara T, Noma K, Urano S, Watanabe S, Nishitani S, Tomono Y, Kimura F, Kagawa S, Shirakawa Y, Fujiwara T A novel synergistic effect of iron depletion on antiangiogenic cancer therapy Int J Cancer. 2013 Jun 1;132(11):2705-13
281. Sastre Gallego A NUTRICIÓN Y ENFERMEDAD NEOPLÁSICA. En Entrala Bueno A Ed. Manual de Nutrición. Madrid. Aula Médica 1994; 187-194
282. Sergeant S, Johnson WT Iron and copper requirements for proliferation and differentiation of a human promyelocytic leukemia cell line (HL-60). J Cell Physiol. 1995 Jun;163(3):477-85
283. Loeb LA, James EA, Waltersdorph AM, Klebanoff SJ. Mutagenesis by the autoxidation of iron with isolated DNA Proc Natl Acad Sci U S A. 1988 Jun;85(11):3918-22
284. Mascitelli L, Goldstein MR Metabolic syndrome and liver cancer: is excess iron the link? Hepatology. 2011 Oct;54(4):1487
285. Zhao J, Lawless MW. Stop feeding cancer: pro-inflammatory role of visceral adiposity in liver cancer Cytokine. 2013 Dec;64(3):626-37
286. Jara-Guerrero JA Reducción del Exceso Crónico de Insulina para el tratamiento del Cáncer Establecido: El Papel Crucial de la Restricción Calórica Revistas Oncológica Española: Trabajo de Incorporación a la Sociedad Española de Oncología. Diciembre 2014
287. Alkhateeb AA, Connor JR. The significance of ferritin in cancer: anti-oxidation, inflammation and tumorigenesis Biochim Biophys Acta. 2013 Dec;1836(2):245-54
288. Prá D, Franke SI, Henriques JA, Fenech M. Iron and genome stability: an update Mutat Res. 2012 May 1;733(1-2):92-9
289. Toyokuni S. Molecular mechanisms of oxidative stress-induced carcinogenesis: from epidemiology to oxygenomics IUBMB Life. 2008 Jul;60(7):441-7
290. Brewer GJ. Risks of copper and iron toxicity during aging in humans Chem Res Toxicol. 2010 Feb 15;23(2):319-26
291. Fonseca-Nunes A, Jakszyn P, Agudo A Iron and Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-analysis od The Epidemiological Evidence Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2014 January, 23; 12
292. Kato, I., Dnistrian, A. M., Schwartz, M., Toniolo, P., Koenig, K., Shore, R. E., Zeleniuch-Jacquotte, A., Akhmedkhanov, A. and Riboli, E Iron intake, body iron stores and colorectal cancer risk in women: a nested case-control study. Int. J. Cancer 1999; 80: 693–698
293. Cleary MP, Hu z, Grossmann ME, Juneja SC, Dogan S, Grande JP, Maihle MH Prevention of Mammary Tumorigenesis by Intermittent Caloric Restriction: Does Caloric Intake During Refeeding Modulate the Response? Exp Biol Med (Maywood) 2007, January 232 (1): 70-80
294. Aigner E, Felder KT, Oberkofler H, Hahne P, Auer S, Soyal S, Stadlmayr A, Schwenoha K, Pirich C, Hengster P, Datz C, Patsch W Glucose Acts as a Regulator of Serum Iron by Increasing Serum Hepcidin Concentrations The Journal of Nutritional Biochemistry, 2013; 24 (1): 112-117

295. Messner DJ, Kowdley KV Neoplastic transformation of rat liver epithelial cells is enhanced by non-transferrin.bound-iron BMC Gastroenterology 2008, 8:2: 1-10
296. Jomova K, Valko M Advances in Metal-Induced Oxidative Stress and Human Disease. Toxicology 2011; 283: 65-87
297. Ba Q, Hao M, Huang H, Hou J, Ge S, Zhang Z, Yin J, Chu R, Jiang H, Wang F, Chen K, Liu H, Wang H Iron Deprivation Suppresses Hepatocellular Carcinoma Growth in Experimental Studies *Clin Cancer Res* 2011;17:7625-7633

298. Alcántara DDFA, Ribeiro HF, Matos LA, Sousa JMC, Burbano RR, Bahia MO Cellular Responses Induces in vitro by Iron (Fe) in a Central Nervous System Cell Line GMR Genetics ans Molecular Research 2013, 12(2): 1554-1560
299. Galaris D, Mantzaris M, Amorgianiotis C Oxidative Stress and Aging: The Potential Role of Iron HORMONES 2008; 7 (2): 114-122
300. Reddel RR, Hedley DW, Sutherland RL Cell Cycle Effects of Iron Depletion on T-47D Human Breast Cancer Cells Exp Cell Res 1985; 161(2): 277-284
301. Perry G, Sayre LM, Atwood CS, Castellani RJ, Cash AD, Rottkamp CA, Smith MA. The role of iron and copper in the aetiology of neurodegenerative disorders: therapeutic implications CNS Drugs. 2002;16(5):339-52.
302. Rivera-Mancía S, Pérez-Neri I, Ríos C, Tristán-López L, Rivera-Espinosa L, Montes S. The transition metals copper and iron in neurodegenerative diseases Chem Biol Interact. 2010 Jul 30;186(2):184-99. doi: 10.1016/j.cbi.2010.04.010. Epub 2010 May 14
303. Ruiz-Larrea B, Leal A, Martin C, Martinez R, Lacort M Effects of estrogens on the redox chemistry of iron: A possible mechanism of the antioxidant action of estrogens. Steroids 1995; 60**:**780–783
304. Wyllie S, Liehr JG Enhancement of estrogen-induced renal tumorigenesis in hamsters by dietary iron. Carcinogenesis 1998; 19**:**1285–1290
305. Niles BJ, Clegg MS, Hanna LA, Chou SS, Momma TY, Hong H, Keen CL Zinc deficiency induced iron accumulation, a consequence of alterations in iron regulatory protein-binding activity, iron transporters, and iron storage proteins. J Biol Chem. 2008; 283:5168–5177.
306. Conrad Marcel, MD TOXICITY, IRON. Ed. Lisa Kirkland, MD, Francisco Talavera, PhD, Harold Manning MD, Timothy Rice MD, and Michael R. Pinsky, MD. Copyright 2002, eMedicine.com, Inc.
307. Wai-Nang PL, Vai Liang WG Nutrient-Gene Interaction: Tracer-Based Metabolomics Internacional Conference on Diet, Nutrition, and Cancer Published in a supplement to *The Journal of Nutrition* 2005: 3027S-3032S. *Presented as part of the International Research Conference on Food, Nutrition, and Cancer held in Washington, DC, July 14–15, 2005. This conference was organized by the American Institute for Cancer Research and the World Cancer Research Fund International.*
308. Hidalgo C, Núñez MT Calcium, Iron and Neuronal Function IUBMB Life 2007; 59(4 – 5): 280 – 285
309. Bao W, Rong Y, Rong S, Liu L Dietary Iron Intake, Body Iron Stores, and the risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis BMC Medicine 2012; 10: 119
310. Pogripny IP Ferroportin and Hepcidin: A New Hope in Diagnosis, Prognosis and Therapy for Breast Cancer *Breast Cancer Research* 2010; 12: 314
311. Ollsen J, Venge F Cationic proteins of human granulocytes: Isolation of the cationic proteins from the granules of leukaemic myeloid cells. Scandinavian Journal of Hematology 9: 204-209

312. Wilson RM, Reeves WG Neutrophil function in diabetes. En: Recent Advances in DIABETES. Malcolm Nattrass Edition. Number Two. Longman Group UK Limited 1986. Churchill Livinsgtone, Edinburgh. ISBN 0 433 03467 2. ISSN 0264-7397
313. Lapointe M Iron Supplementation in the Intensive Care Unit: when, how much and by what route ? Critical Care 2004, 8(Suppl 2):S37-S41
314. Britton RS, Leicester KL, Bacon BR. Iron toxicity and chelation therapy. Int J Hematol 2002, 76:219-228
315. Kovar J, Stunz LL, Stewart BC, Kriegerbeckova K, Ashman RF, Kemp JD Direct evidence that iron deprivation induces apoptosis in murine lymphoma 38C13 Pathobiology. 1997;65(2):61-8
316. Ferrucci LM, Cross AJ, Graubard BI, Brinton LA, McCarty CA, Ziegler RG, Ma X, Mayne ST, Sinha R Intake of meat, meat mutagens, and iron and the risk of breast cancer in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial *British Journal of Cancer* 2009; 101: 178–184. doi:10.1038/sj.bjc.6605118
317. Shobha Udipi, Padmini Ghugre and Chanda Gokhale (2012). Iron, Oxidative Stress and Health, Oxidative Stress - Molecular Mechanisms and Biological Effects, Dr. Volodymyr Lushchak (Ed.), ISBN: 978-953-51-0554-1, InTech. Available from: http://www.intechopen.com/books/oxidative-stress-molecular-mechanisms-andbiological- effects/iron-oxidative-stress-and-health-authors
318. Han HW, Stahlhut MW, Blumberg BS Iron Nutrition and Tumor Growth: Decreased Tumor Growth in Iron-deficient Mice Cancer Res 1988; 48(15):4168-70
319. Buss JL, Torti FM, Torti SV The Role of Iron Chelation in Cancer Therapy *Curr Med Chem* 2003; 10(12):1021-1034
320. Wen CHP, Lee JN, Tai Y-P, Wen C, Wu SB, Tsai MK, Hsieh D PH, Chiang H-CH, Hsiung CH A, Hsu CH Y, Wu X High Serum Iron Is Associated with Increased Cancer Risk *Cancer Res* 2014; 74; 6589
321. Zhang C, Zhang F Iron Homeostasis and Tumorigenesis: Molecular Mechanisms and Therapeutic Opportunities Protein Cell 2015; 6(2): 88-100
322. Vahidnia F, Hirschler NF, Agapova M, Chinn A, Busch MP, Custer B Cancer Incidence and Mortality in a Cohort of US Blood Donors: A 20-Year Study J Cancer Epidemiol. 2013; 2013: 814842.
323. Le NT, Richardson DR Iron chelators with high proliferative activity up-regulate the expression of a growth inhibitory and metastasis suppressor gene: a link between iron metabolism and proliferation Blood 2004; 104(9): 2967-2975
324. Hann HW, Stahlhut MW IRON NUTRITION AND TUMOR GROWTH: decreased tumor growth in iron-deficient mice Cancer Res 1988; 48(15): 4168-4170
325. Zhang C, Liu G, Huang M Ribonucleotide reductase metallocofactor: assembly, maintenance and inhibition Front Biol (Beijing) 2014; 9:104–113
326. Heath JL, Weiss JM, Lavau CP, Wechsler DS. Iron deprivation in cancer--potential therapeutic implications. Nutrients. 2013;5:2836–59
327. Bedford MR, Ford SJ, Horniblow RD, Iqbal TH, Tselepis C. Iron chelation in the treatment of cancer: a new role for deferasirox? J Clin Pharmacol. 2013;53:885–91
328. Lipinski B Iron-induced parafibrin formation in tumors fosters immune evasion Oncoimmunology. 2014; 3: e28539. Published online 2014 Apr 25. doi: 10.4161/onci.28539
329. Dao MC, Meydani SN Iron Biology, Immunology, Aging, and Obesity: Four Fields Connected by the Small Peptide Hormone Hepcidin Adv. Nutr. 2013; 4: 602–617

330. Hooda J, Shah A2, Zhang L Heme, an essential nutrient from dietary proteins, critically impacts diverse physiological and pathological processes Nutrients. 2014 Mar 13;6(3):1080-102
331. Alisson-Silva F, Kawanishi K, Varki A Human risk of diseases associated with red meat intake: Analysis of current theories and proposed role for metabolic incorporation of a non-human sialic acid Mol Aspects Med. 2016 Oct;51:16-30.
332. Orban E, Schwab S, Thorand B, Huth C Association of iron indices and type 2 diabetes: a meta-analysis of observational studies Diabetes Metab Res Rev. 2014 Jul;30(5):372-94. doi: 10.1002/dmrr.2506
333. Chua AC, Knuiman MW, Trinder D, Divitini ML, Olynyk JK Higher concentrations of serum iron and transferrin saturation but not serum ferritin are associated with cancer outcomes Am J Clin Nutr. 2016 Sep;104(3):736-42.
334. Horta RN, Kahl VF, Sarmento Mda S, Nunes MF, Porto CR, Andrade VM, Ferraz Ade B, Silva JD Protective effects of acerola juice on genotoxicity induced by iron in vivo Genet Mol Biol. 2016 Mar;39(1):122-128
335. Puliyel M, Mainous AG, Berdoukas V, Coates TD Iron toxicity and its possible association with treatment of Cancer: lessons from hemoglobinopathies and rare, transfusion-dependent anemias Free Radic Biol Med. 2015 Feb;79:343-51
336. Payne CM, Bernstein C, Dvorak K, Bernstein H. Hydrophobic bile acids, genomic instability, Darwinian selection, and colon carcinogenesis Clin Exp Gastroenterol. 2008;1:19-47.
337. Torti SV, Torti FM. Iron and cancer: more ore to be mined Nat Rev Cancer. 2013 May;13(5):342-55
338. Michor F, Iwasa Y, Vogelstein B, Lengauer C, Nowak MA Can chromosomal instability initiate tumorigenesis? Semin Cancer Biol. 2005 Feb;15(1):43-9
339. Diallo A, Deschasaux M, Partula V, Latino-Martel P, Srour B, Hercberg S, Galan P, Fassier P, Guéraud F, Pierre FH, Touvier M Dietary iron intake and breast cancer risk: modulation by an antioxidant supplementation. Oncotarget. 2016 Nov 29;7(48):79008-79016
340. Blair CK, Roesler M, Xie Y, Gamis AS, Olshan AF, Heerema NA, Robison LL, Ross JA; Children's Oncology Group (COG). Vitamin supplement use among children with Down's syndrome and risk of leukaemia: a Children's Oncology Group (COG) study. Paediatr Perinat Epidemiol. 2008 May;22(3):288-95
341. Schütte K, Schulz C, Malfertheiner P. Nutrition and Hepatocellular Cancer Gastrointest Tumors. 2016 May;2(4):188-94
342. Duarte-Salles T, Fedirko V, Stepien M, Trichopoulou A, Bamia C, Lagiou P, Lukanova A, Trepo E, Overvad K, Tjønneland A, Halkjaer J, Boutron-Ruault MC, Racine A, Cadeau C, Kühn T, Aleksandrova K, Trichopoulos D, Tsiotas K, Boffetta P, Palli D, Pala V, Tumino R, Sacerdote C, Panico S, Bueno-de-Mesquita HB, Dik VK, Peeters PH, Weiderpass E, Torhild Gram I, Hjartåker A, Ramón Quirós J, Fonseca-Nunes A, Molina-Montes E, Dorronsoro M, Navarro Sanchez C, Barricarte A, Lindkvist B, Sonestedt E, Johansson I, Wennberg M, Khaw KT, Wareham N, Travis RC, Romieu I, Riboli E, Jenab M. Dairy products and risk of hepatocellular carcinoma: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Int J Cancer. 2014 Oct 1;135(7):1662-72
343. Mizote A, Hida AI, Hosako M, Fujisawa M, Kamekawa M, Okada S. Effects of phlebotomy on the growth of ferric nitrilotriacetate-induced renal cell carcinoma. Acta Med Okayama. 2002 Aug;56(4):199-204.
344. Haq RU, Wereley JP, Chitambar CR. Induction of apoptosis by iron deprivation in human leukemic CCRF-CEM cells. Exp Hematol. 1995 May;23(5):428-32

345. Cazzola M1, Bergamaschi G, Dezza L, Arosio P. Manipulations of cellular iron metabolism for modulating normal and malignant cell proliferation: achievements and prospects Blood. 1990 May 15;75(10):1903-19.
346. Johnson S. The possible crucial role of iron accumulation combined with low tryptophan, zinc and manganese in carcinogenesis. Med Hypotheses. 2001 Nov;57(5):539-43
347. Mishra D, Sudarshan M, Chakraborty A Elemental alteration, iron overloading and metallothionein induction in experimental hepatocarcinogenesis: a free radical-mediated process? Toxicol Lett. 2011 May 30;203(1):40-7.
348. Chen Y, Zhang Z, Yang K, Du J, Xu Y, Liu S Myeloid zinc-finger 1 (MZF-1) suppresses prostate tumor growth through enforcing ferroportin-conducted iron egress. Oncogene. 2015 Jul;34(29):3839-4
349. Wang X, An P, Zeng J, Liu X, Wang B, Fang X, Wang F1, Ren G, Min J Serum ferritin in combination with prostate-specific antigen improves predictive accuracy for prostate cancer. Oncotarget. 2017 Mar 14;8(11):17862-17872
350. Orlandi R, De Bortoli M, Ciniselli CM, Vaghi E, Caccia D, Garrisi V, Pizzamiglio S, Veneroni S, Bonini C, Agresti R, Daidone MG, Morelli D, Camaschella C, Verderio P, Bongarzone I Hepcidin and ferritin blood level as noninvasive tools for predicting breast cancer. Ann Oncol. 2014 Feb;25(2):352-7
351. Alkhateeb AA, Han B, Connor JR. Ferritin stimulates breast cancer cells through an iron-independent mechanism and is localized within tumor-associated macrophages. Breast Cancer Res Treat. 2013 Feb;137(3):733-44
352. Fenech M Micronutrients and genomic stability: a new paradigm for recommended dietary allowances (RDAs). Food Chem Toxicol. 2002 Aug;40(8):1113-7
353. Edgren G, Reilly M, Hjalgrim H, Tran TN, Rostgaard K, Adami J, Titlestad K, Shanwell A, Melbye M, Nyrén O. Donation frequency, iron loss, and risk of cancer among blood donors J Natl Cancer Inst. 2008 Apr 16;100(8):572-9
354. Beguin Y, Aapro M, Ludwig H, Mizzen L, Osterborg A Epidemiological and nonclinical studies investigating effects of iron in carcinogenesis--a critical review. Crit Rev Oncol Hematol. 2014 Jan;89(1):1-15
355. Padmanabhan H, Brookes MJ, Iqbal T Iron and colorectal cancer: evidence from in vitro and animal studies Nutr Rev. 2015 May;73(5):308-17
356. Hori A, Mizoue T, Kasai H, Kawai K, Matsushita Y, Nanri A, Sato M, Ohta M. Body iron store as a predictor of oxidative DNA damage in healthy men and women. Cancer Sci. 2010 Feb;101(2):517-22
357. Chanvorachote P, Luanpitpong S Iron induces cancer stem cells and aggressive phenotypes in human lung cancer cells Am J Physiol Cell Physiol. 2016 May 1;310(9):C728-39
358. McCarty MF Hyperinsulinemia may boost both hematocrit and iron absorption by up-regulating activity of hypoxia-inducible factor-1alpha. Med Hypotheses. 2003 Nov-Dec;61(5-6):567-73.
359. Bunt SK, Yang L, Sinha P, Clements VK, Leips J, Ostrand-Rosenberg S. Reduced inflammation in the tumor microenvironment delays the accumulation of myeloid-derived suppressor cells and limits tumor progression Cancer Res. 2007 Oct 15;67(20):10019-26.
360. Rockfield S, Raffel J1, Mehta R1, Rehman N1, Nanjundan M Iron overload and altered iron metabolism in ovarian cancer. Biol Chem. 2017 Aug 28;398(9):995-1007
361. Lui GY, Kovacevic Z, Richardson V, Merlot AM, Kalinowski DS, Richardson DR Targeting cancer by binding iron: Dissecting cellular signaling pathways. Oncotarget. 2015 Aug 7;6(22):18748-79
362. Bystrom LM, Rivella S Cancer cells with irons in the fire. Free Radic Biol Med. 2015 Feb;79:337-42.

363. Eberhard Y, McDermott SP, Wang X, Gronda M, Venugopal A, Wood TE, Hurren R, Datti A, Batey RA, Wrana J, Antholine WE, Dick JE, Schimmer AD Chelation of intracellular iron with the antifungal agent ciclopirox olamine induces cell death in leukemia and myeloma cells. Blood. 2009 Oct 1;114(14):3064-73
364. Mertens C, Akam EA, Rehwald C, Brune B, Tomat E, Jung M Intracellular Iron Chelation Modulates the Macrophage Iron Phenotype with Consequences on Tumor Progression. PLoS One. 2016 Nov 2;11(11):e0166164
365. Leftin A, Ben-Chetrit N, Klemm F, Joyce JA, Koutcher JA Iron imaging reveals tumor and metastasis macrophage hemosiderin deposits in breast cancer. PLoS One. 2017 Sep 12;12(9):e0184765
366. La P, Yang G, Dennery PA Mammalian Target of Rapamycin Complex 1 (mTORC1)-mediated Phosphorylation Stabilizes ISCU Protein: IMPLICATIONS FOR IRON METABOLISM J Biol Chem. 2013 May 3; 288(18): 12901–12909
367. Aggarwal BB, Vijayalekshmi RV, Sung B. Targeting inflammatory pathways for prevention and therapy of cancer: short-term friend, long-term foe. Clin Cancer Res. 2009 Jan 15;15(2):425-30.
368. Rahman A, Fasal F Blocking NF-κB, an Inflammatory Issue Proc Am Thorac Soc. 2011 Nov 1; 8(6): 497–503.
369. Bullen JJ, Rogers HJ, Spalding PB, Ward CG. Natural resistance, iron and infection: a challenge for clinical medicine. J Med Microbiol. 2006 Mar;55(Pt 3):251-8.
370. Kabuto H, Yokoi I, Ogawa N. Melatonin inhibits iron-induced epileptic discharges in rats by suppressing peroxidation Epilepsia. 1998 Mar;39(3):237-43.
371. Das J, Singh R, Sharma D. Antiepileptic effect of fisetin in iron-induced experimental model of traumatic epilepsy in rats in the light of electrophysiological, biochemical, and behavioral observations. Nutr Neurosci. 2017 May;20(4):255-264
372. Bohnsack BL, Hirschi KK. Nutrient regulation of cell cycle progression. Annu Rev Nutr. 2004;24:433-53.
373. Loftus RM, Finlay DK Immunometabolism: Cellular Metabolism Turns Immune Regulator. J Biol Chem. 2016 Jan 1;291(1):1-10
374. Fischer HJ, Sie C, Schumann E, Witte AK, Dressel R, van den Brandt J, Reichardt HM The Insulin Receptor Plays a Critical Role in T Cell Function and Adaptive Immunity. J Immunol. 2017 Mar 1;198(5):1910-1920 (Abstract)

## LA CAUSA MOLECULAR DEL CÁNCER AL DESCUBIERTO:

### EXCESO DE HIERRO LIBRE INTRACELULAR ES AGRAVADO IRREVERSIBLEMENTE POR REDUCCIÓN DE LA FERROPORTINA

**Los Ejemplos del Cáncer de Mama y de Hígado**

1- El hierro libre intracelular es mitógeno y daña acumulativamente al ADN, pudiendo su acción ser irreversible y generante de novo de cáncer epitelial.
2- La depleción corporal de hierro conduce a una detención del ciclo celular (G1/S arrest) y a la apoptosis de la célula cancerosa: ello se comprueba en numerosos estudios in vitro e in vivo: la deprivación exógena de hierro reduce la proliferación del tejido premaligno y canceroso.
3- La quelación del hierro reduce uno de los mas agresivos cánceres infantiles: el retinoblastoma: su captura tisular causa la hipofosforilación de la proteína pRb y disminuye la expresión de las ciclinas A, B y D, deteniendo el ciclo celular maligno.

4- La expresión de las moléculas determinantes de la progresión del Ciclo Celular y críticas en su proliferación ( como la p53, HIF-1a, p21WAF1/CIP1, N-myc, c-myc) es regulado exquisitamente por los niveles intracelulares de hierro (Le, 2002).
5- La Ferroportina, la proteína que, fisiológicamente, captura y remueve el hierro libre intracelular se encuentra reducida en la célula neoplásica. En ello participa la acción patogénica de la Hepcidina, la hormona reguladora del metabolismo férrico, la cual fosforila e inactiva la ferroportina, impidiéndole remover el exceso de hierro dentro de la célula.
6- El exceso de Hepcidina es ocssionado por una sobreactividad de la insulina crónicamente elevada junto con un alto aporte exógeno de hierro.
7- La sobreactividad de la insulina generaría patogénicamente un mayor secuestro de la proteína Ferroportina, conllevando a una mayor concentración de hierro libre en el intracelular, y el daño oncogénico al ADN

8- BACKGROUND

Las células neoplásicas y malignas presentan mayor avidez por la glucosa y el hierro; en especial por el metal, debido a que es un elemento vital para su crecimiento, proliferación y viabilidad óptima (Thelander 1983, Cairo 2006, Buss, 2003).
La ferroportina, única proteína exportadora de hierro non-heme, está marcadamente disminuída en células de cáncer de mama en comparación con las células epiteliales normales: esta reducción en la proteína ferroportina ocurre tanto en las líneas celulares de cáncer de mama como en el tejido canceroso mamario. Cuanto mayor sea la agresividad del cáncer y su grado de invasividad, más drástica será la disminución en la expresión de la Ferroportina (Pinnix, 2010). Este hecho es suficiente para regular en forma ascendente el pool de hierro libre. Esta proteína exportadora del hierro celular también esta significativamente disminuída en la leucemia y el cáncer de próstata, así como en el carcinoma hepatocelular (Rhodes, 2007; Horne, 2005).
Muy importante es el hecho molecular demostrado sobre el comportamiento de cáncer de mama: cuanto mayor sea la expresión de la Ferroportina en la histología maligna mamaria, menor será su extensión y metástasis linfática y a distancia (Pinnix, 2010).

La inhibición en la expresión y los niveles de la proteína ferroportina está ligada a una alta expresión del RNAmensajero de la hormona hepcidina (Lee, 2009), la cual también es expresada en tejido tumoral mamario.

1. La Ferroportina está disminuída en células epiteliales cancerosas de mama comparadas con aquellas sin potencial maligno
2. La reducción de la Ferroportina en células malignas mamarias está asociada a un incremento del hierro libre
3. La hormona Hepcidina es expresada en tejido mamario y regula la ferroportina en células mamarias.
4. El aumento en las concentraciones de Ferroportina reduce el crecimiento de tumores mamarios en ratones
5. La sobreexpresión de Ferroportina reduce el crecimiento del cáncer de mama in vivo (xenografted breast cáncer cells).

6. Altos niveles de Ferroportina y bajos niveles de Hepcidina son significativos PREDICTORES INDEPENDIENTES de METÁSTASIS en pacientes sobrevivientes de cáncer, inclusive en presencia de los factores tradicionales de riesgo.
7. La expresión de Hepcidina presenta un elevado valor predictivo, comparado con los valores de Ferroportina obtenidos en pacientes con cáncer mamario.
8. Un incremento en los receptores para Transferrina 1 –el receptor inductor de una mayor captación de hierro por la transferrina – ocurre en la mayoría de cánceres, debido a los efectos de la insulina (Daniels, 2006).
9. Los efectos de la Insulina en los tejidos son los que regulan estrechamente los niveles de Hepcidina, y son determinantes, ambas hormonas, de la promoción, presentación, extensión y gravedad del cáncer.


1. Cairo G, Bernuzzi F, Recalcati S. A precious metal: Iron, an essential nutrient for all cells. Genes Nutr. 2006; 1:25–39
2. Boult J, Roberts K, Brookes MJ, Hughes S, Bury JP, Cross SS, Anderson GJ, Spychal R, Iqbal T, Tselepis C Overexpression of cellular iron import proteins is associated with malignant progression of esophageal adenocarcinoma. Clin Cancer Res. 2008; 14:379–387.
3. Chen G, Fillebeen C, Wang J, Pantopoulos K. Overexpression of iron regulatory protein 1 suppresses growth of tumor xenografts. Carcinogenesis. 2007; 28:785–791
4. Kakhlon O, Gruenbaum Y, Cabantchik ZI. Ferritin expression modulates cell cycle dynamics and cell responsiveness to H-ras-induced growth via expansion of the labile iron pool. Biochem J. 2002; 363:431–436
5. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, Ganz T, Kaplan J Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. Science. 2004; 306:2090–2093
6. De Domenico I, Ward DM, Langelier C, Vaughn MB, Nemeth E, Sundquist WI, Ganz T, Musci G, Kaplan J. The molecular mechanism of hepcidin-mediated ferroportin down-regulation. Mol Biol Cell. 2007; 18:2569–2578
7. Miller LD, Smeds J, George J, Vega VB, Vergara L, Ploner A, Pawitan Y, Hall P, Klaar S, Liu ET, Bergh J. An expression signature for p53 status in human breast cancer predicts mutation status, transcriptional effects, and patient survival. Proc Natl Acad Sci USA. 2005; 102:13550–13555