



Nº 625. Conferencia

EL CADMIO, ¿CARCINOGENO PROSTÁTICO O NO?

RIÁNSARES ARRIAZU NAVARRO^[1]

(1) DEPARTAMENTO DE HISTOLOGÍA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA. FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD CEU-SAN PABLO. Madrid. España ESPAÑA

RESUMEN

RESUMEN

El cadmio es un metal pesado de uso industrial frecuente que ha sido clasificado como metal tóxico por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC). La exposición al cadmio se realiza principalmente por dos vías, la inhalación y la ingestión, favoreciendo la aparición de tumores en distintas localizaciones del cuerpo (hígado, riñones, pulmones y testículo). Se ha asociado la exposición al cadmio con el cáncer de próstata humano, sin embargo, los datos actuales muestran una relación más estrecha con el cáncer de pulmón que con el de próstata. Existen datos suficientes para afirmar que el cadmio es un agente carcinogénico en el animal de experimentación, ya que se han descrito distintos tumores al administrar este metal por diferentes vías (en la zona de inyección, pulmonares, testiculares, mielodisplásicos, pancreáticos, renales, hepáticos y prostáticos). Sin embargo, los mecanismos por los que actúa siguen sin conocerse, por lo que se requieren más estudios para poder determinar el mecanismo de acción del cadmio.

INTRODUCCIÓN

El cadmio es un metal pesado de uso industrial frecuente. Se utiliza como agente antifricción, antioxidante, en aleaciones y en la manufactura de conductores eléctricos, galvanoplastia [1] y PVC. Se emplea en la industria cerámica y textil, en la soldadura, como pigmento de pinturas industriales, prótesis dentales, estabilizadores de plásticos y baterías (telefonía móvil). También se usa en las industrias de la fotografía, caucho, motores y aviación. Las fundiciones, los hornos de procesamiento de metales y la combustión de hulla y aceite originan gran parte del cadmio que se encuentra en el aire [1-3].

En el ambiente, el cadmio es peligroso porque muchas plantas y algunos animales lo absorben y lo concentran dentro de sus tejidos. Las fuentes de contaminación de este metal son diversas, pero podemos destacar las siguientes:

- ? Fuentes naturales: la mayor fuente natural de liberación de cadmio a la atmósfera es la actividad volcánica. El suelo se contamina por este metal a través de los desechos de la fabricación de cementos y a través de residuos sólidos y de aguas residuales municipales. La minería de metales ferrosos, especialmente el zinc, es la principal fuente de liberación de cadmio al medio acuático, se han llegado a encontrar relaciones de cadmio y zinc de 1:100 a 1:1200 en la mayoría de minerales y suelos.
- ? Fuentes industriales: entre las industrias que utilizan el cadmio, podemos citar la galvanoplastia, baterías, grabados, pigmentos de pinturas y vidrios...
- ? Fuentes agrícolas: algunos pesticidas fosfatados que contenían cadmio, actualmente prohibidos, han aportado concentraciones variables de este metal a algunos alimentos, como por ejemplo el arroz o el trigo [4].

El cadmio puede entrar en el organismo por distintas vías, siendo las principales: la inhalación, en caso de los trabajadores, o por ingestión, en caso de la población en general. Por inhalación, dependiendo del tamaño de partícula, se absorbe, aproximadamente, el 5% del cadmio inhalado. Las partículas pequeñas y muy solubles se absorben con una tasa de un 25 a un 50% [5]. Respecto al aporte oral, diariamente se puede ingerir una media de 20 a 40 µg/día, de los cuales, sólo se absorbe entre un 5 a un 10%. Esta absorción puede aumentar si existe déficit de hierro o de calcio [6].

El cadmio que penetra en el organismo se suele fijar rápidamente a los tejidos [7], combinándose de forma selectiva con la metalotioneína, una proteína de bajo peso molecular compuesta de un alto número de residuos cisteína y de la que se hablará más adelante. Aproximadamente el 50% del cadmio que se acumula en el organismo se localiza en el hígado y los riñones [7], unido a la proteína mencionada. Cuando se produzca la saturación de la metalotioneína, habrá cadmio libre que podrá ejercer su efecto tóxico.

Desde hace más de 100 años se conoce la toxicidad que presenta el cadmio en humanos, sin embargo en los últimos años se han documentado más de 600 casos de intoxicaciones accidentales por ingestión oral [8]. Recientemente, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer ha revisado todos los datos experimentales y epidemiológicos disponibles sobre el cadmio [9] y ha concluido que el cadmio y sus compuestos son carcinógenos para el ser humano.

Entre las propiedades toxicológicas que presenta el cadmio podemos destacar las siguientes:

- ? Interacción del metal con una proteína, la metalotioneína, que actuará de transportadora de iones cadmio.
- ? Acumulación, principalmente, en hígado, riñones, pulmones y testículo.
- ? Inducción progresiva de un tipo particular de proteinuria.
- ? Disminución de la concentración de ?-antitripsina.
- ? Competición con otros oligoelementos, como el zinc, por los sitios de unión a proteínas, de modo que cuando hay un déficit de zinc, el cadmio ocupa su lugar.
- ? Unión a sistemas enzimáticos [4].

EXPOSICIÓN PROFESIONAL

Se refiere a los trabajadores de las industrias que trabajan con cadmio de forma continua. El riesgo de toxicidad por este metal es mayor en aquellos individuos acostumbrados a trabajar en procesos industriales donde se manejan cantidades elevadas de este metal, como ocurre en la fabricación de baterías de níquel – cadmio. Los humos generados por combustión o calentamiento, al igual que el polvo resultante de múltiples procesos mecánicos, puede dar lugar a partículas que contienen cadmio.

Entre los síntomas más frecuentes que pueden presentar estos trabajadores se encuentran: cefalea, astenia, mareos, epístaxis, excreción urinaria de ?₂-microglobulina, cálculos renales, esterilidad y abortos múltiples. [10]. Además, la excreción urinaria de cadmio y los niveles de cadmio en el pelo son más elevados en los trabajadores de plantas metalúrgicas y en los de fabricación de baterías que en el resto de trabajadores [11].

EXPOSICIÓN NO PROFESIONAL

La exposición crónica al cadmio por ingestión de agua y alimentos contaminados varía dependiendo de las regiones estudiadas y de los hábitos alimentarios [12,13]. En general, la contaminación es mayor en áreas industriales que en zonas rurales.

La principal fuente de exposición al cadmio, para la población general, es la ingestión del metal a través de los alimentos. En general, la concentración de este metal en los alimentos es baja, así, los productos lácteos y los huevos son los que presentan la menor concentración de este metal, seguidos por las carnes y pescados y, por último, los alimentos de origen vegetal en los que se encuentran las concentraciones más altas [14].

Existen alimentos que pueden contener concentraciones elevadas de cadmio, como son el hígado, los riñones, los crustáceos y los moluscos. Algunos champiñones y setas también pueden contener niveles altos de cadmio. Determinados estudios epidemiológicos han determinado que la cantidad máxima diaria tolerada es de 1 ?g/kg/día [15].

Otra fuente de exposición importante es el tabaco [16]. Se piensa que la planta de tabaco absorbe rápidamente el cadmio que contamina el suelo. Un cigarrillo contiene, aproximadamente, de 1 a 2 ?g de cadmio. Los niveles sanguíneos de cadmio son mayores en individuos fumadores [17] y la concentración de dicho metal en semen es mayor en fumadores, si lo comparamos con no fumadores que residen en el mismo área. Existe una débil correlación entre el número de cigarrillos consumidos y dicha concentración [18]. Parece que fumar cigarrillos afecta a la densidad del semen, especialmente en grandes fumadores, y el cadmio presente en los cigarrillos podría ser un posible agente causal de la baja densidad del semen entre fumadores [19].

PATOLOGÍA NO TUMORAL ASOCIADA CON LA EXPOSICIÓN A CADMIO

El cadmio puede afectar a distintos órganos, entre los que se encuentran el pulmón, el hígado, el riñón y el testículo.

Según la vía de exposición afectará más a un órgano u otro. Cuando la vía de exposición es inhalatoria, se produce lesión pulmonar. Sin embargo, cuando la exposición es oral, se origina lesión gástrica. Si la exposición es crónica el órgano más afectado es el riñón.

Se ha observado que la administración de cadmio de forma parenteral produce alteraciones ultraestructurales en la próstata lateral de la rata y una redistribución del zinc intracelular. Los cambios involutivos más marcados surgen a partir de cierto tiempo. Las células basales no sufren ese retroceso, de hecho parece que proliferan en esas condiciones físicas alteradas [20].

La exposición prolongada al cadmio, provoca numerosas y variadas enfermedades, como disfunción renal, enfisema pulmonar, interrupción del metabolismo del calcio y, posiblemente, osteoporosis [21-23]. También es conocida su relación con el cáncer de pulmón [3,23-25], con el desarrollo de tumor testicular en ratones [3] y la transformación maligna de células epiteliales de próstata humana tras la exposición al metal [26,27].

EL CADMIO COMO CARCINÓGENO

Los metales constituyen uno de los grupos mejor identificados como carcinógenos, aunque dentro de este grupo existen varios elementos esenciales para la reproducción, crecimiento y/o supervivencia de los organismos vivos [28]. En 1888 se describió la primera aparición de un tumor como consecuencia de la exposición a un metal, en ese caso se refería a cánceres cutáneos en personas tratadas con arsénico [29].

La Agencia para la Protección Ambiental de los Estados Unidos (E.P.A.) define como peligrosos el berilio (metal traza ligero) y el mercurio (metal traza pesado). Además de estos, el bario, el cadmio, el cobre, el plomo, el manganeso, el níquel, el zinc, el vanadio y el estaño han sido definidos como posibles elementos peligrosos y, por ello, deben mantenerse bajo control [28].

Existen datos epidemiológicos, basados en estudios experimentales, que concluyen que el níquel, el cromo y el arsénico son metales carcinógenos en humanos. El cadmio y el berilio son claramente carcinogénicos en el modelo animal [30]. En humanos es difícil estudiar el efecto que produce el cadmio en los tejidos, ya que, habitualmente, se produce exposición múltiple y, en ocasiones, a diferentes tipos de metales, sin poder atribuir con precisión el riesgo que produce cada metal. Además, los estudios con animales de laboratorio suelen usar vías de exposición diferentes a las reales, como la vía subcutánea o la vía intramuscular [31].

En 1967 se describieron cuatro casos de cáncer de próstata en trabajadores de una fábrica de pilas de níquel – cadmio, lo que dio lugar a que, por primera vez, se hablara del efecto carcinogénico del cadmio en humanos [32]. Se intentó determinar su potencial tóxico en distintos estudios, obteniéndose resultados variables. Pero, a pesar de la ambigüedad de los resultados, en 1993 el cadmio fue clasificado como carcinógeno humano, categoría 1, por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) [3].

CARCINOGENESIS INDUCIDA POR CADMIO EN EL ANIMAL DE EXPERIMENTACIÓN

Existen datos suficientes para afirmar que el cadmio es un agente carcinogénico en el animal de experimentación. Se han descrito tumores en diferentes órganos y tejidos producidos al administrar este metal por diferentes vías. Podemos citar los siguientes tumores: tumores en la zona de inyección [3,33], tumores pulmonares [3,33], tumores testiculares [3,30], tumores mielodisplásicos [3,31,33], tumores pancreáticos, tumores renales y hepáticos [33] y tumores prostáticos [3]. Estos últimos, por ser la próstata objeto de nuestro estudio, se detallan a continuación.

Carcinogénesis inducida por cadmio en la próstata de la rata

Cuando se inyecta cadmio directamente en la próstata de la rata, se producen carcinomas de aspecto histológico similar a los carcinomas prostáticos del hombre. Sin embargo, si la exposición es por vía sistémica, se producen adenomas [34]. La inducción de tumores prostáticos por cadmio es dependiente de la existencia de testículos funcionales y sólo se producen cuando las dosis de cadmio utilizadas no causan degeneración y disfunción testicular, o bien, cuando la degeneración se evita

mediante la administración de zinc [3].

Los datos sobre la carcinogénesis prostática inducida por vía oral que se tienen, demuestran que la exposición a dosis de 50 partes por millón (ppm) de cloruro de cadmio no tiene una incidencia elevada de tumores [35]. Por otro lado, utilizar dosis muy altas de cadmio, da lugar a hiperplasias celulares pretumorales, pero origina toxicidad severa en los animales, por lo que la supervivencia es muy baja [36].

Se ha observado que la administración crónica de cloruro de cadmio a dosis bajas, por vía oral, origina en la próstata ventral de la rata lesiones intraepiteliales que tienen características morfológicas de displasia [37,38].

El cadmio en la dieta oral, de interés en la exposición humana [39], en dosis de 25-200 µg/gramo, puede originar lesiones prostáticas, reduciéndose los daños si esas dietas son deficientes en zinc [40]. Dicha deficiencia agrava las lesiones testiculares producidas por el cadmio [41]. Además, la exposición a cadmio también puede producir lesiones proliferativas (hiperplasia focal atípica y adenomas) en la próstata ventral [40].

El estudio de la acción del cadmio, administrado por vía oral, sobre el epitelio prostático de la rata, reviste una singular importancia a la hora de establecer la aparición de tumores invasivos y de analizar la aparición de lesiones displásicas que podrían asemejarse a la neoplasia intraepitelial prostática descrita en humanos [42].

Mecanismos genotóxicos de la carcinogénesis

Estudios in vitro han demostrado el potencial genotóxico del cadmio [43]. Utilizando cloruro de cadmio a dosis por encima de 0.1 µg/ml, se observan alteraciones cromosómicas en cultivo de células ováricas de hamster. Otros autores, utilizando formas aniónicas del cadmio (nitrato de cadmio o sulfato de cadmio), también observan dichas alteraciones cromosómicas.

Se puede diferenciar entre genotoxicidad directa y genotoxicidad indirecta.

Genotoxicidad directa

El cadmio puede unirse a las bases de la molécula de ADN produciendo una modificación química [1] y, como consecuencia, dañar la molécula [27]. Presenta gran afinidad por los grupos sulfhidrilo, por lo que algunos autores piensan que el efecto de este metal sobre la división celular podría ser debido a la interacción con los grupos sulfhidrilo de las proteínas del huso acromático [44].

Genotoxicidad indirecta

El cadmio, a dosis carcinógenas, induce un estrés oxidativo en el tejido testicular, como consecuencia, probablemente de la disminución del flujo sanguíneo e hipoxia producidas por la pérdida de la integridad del endotelio vascular. La lesión de la molécula de ADN puede producirse como resultado de la generación de radicales libres. El cloruro de cadmio puede inducir lesión de una sola cadena del ADN en células de hámster en condiciones aeróbicas. Si embargo, en condiciones anaeróbicas, el cadmio no producía estas lesiones. Además se observó que la superóxido dismutasa reduce la genotoxicidad asociada con la exposición al cadmio [45].

El papel de los radicales libres en la genotoxicidad asociada con la exposición al cadmio se ha confirmado en los estudios realizados con agentes eliminadores de radicales libres, como el manitol y el yoduro de potasio que antagonizan la lesión en el ADN inducida por cadmio en los fibroblastos [46].

También se ha sugerido que radicales formados por el complejo metalotioneína-cadmio podrían ser responsables de la lesión de ADN [1]. Asimismo, en estudios realizados en cultivos celulares, se observó que la inducción de la metalotioneína, mediante pretratamiento con zinc, disminuye la lesión de ADN inducida por cadmio [1].

El cadmio, por similitud química con el zinc, podría reemplazar a éste en las enzimas relacionadas con el ADN, las cuales requieren este elemento (zinc) para ser activas [1]. Así, por ejemplo, se ha descrito que el cadmio reemplaza al zinc en la proteína p53, originando daño en el ADN, lo que da lugar a la detención del ciclo celular [27].

Factores que modifican la carcinogénesis por cadmio

La carcinogénesis del cadmio puede verse modificada por una serie de factores que describiremos a continuación.

Diferencias entre especies y cepas

Los efectos tóxicos agudos son diferentes dependiendo de la especie, mientras que ninguna cepa de rata es resistente a la lesión por cadmio, algunas cepas de ratón presentan una mayor resistencia, lo que hace pensar que existe una base genética que determina la susceptibilidad [33].

Existen estudios que describen la carcinogénesis producida por cadmio en diferentes cepas de ratas. Los resultados obtenidos describen diferentes tipos de tumores en función de la cepa. Así, mientras en la rata Wistar el tumor testicular más frecuente es el tumor de células intersticiales, en la rata Fisher (F344) los que predominan son los tumores en el lugar de la inyección [47]. En ratas Sprague-Dawley se observan tumores similares al PIN humano en la próstata ventral [48,49].

Sinergismos y antagonismos con otras sustancias

Dentro de este apartado vamos a destacar el zinc (metal) y la metalotioneína (proteína).

Zinc

El zinc es un componente esencial de todas las células. Normalmente aparece unido a ligandos de elevado peso molecular, como metaloenzimas, metaloproteínas, nucleoproteínas y ácidos nucleicos [50]. Presenta tamaño, carga y propiedades similares a las del cadmio [7,51].

Se ha demostrado que el zinc puede modificar la incidencia de tumores en animales expuestos a cadmio, antagonizando o aumentando su incidencia.

Cuando a los animales de experimentación se administra zinc en exceso, se puede reducir la carcinogénesis del cadmio. Al aportar zinc de forma subcutánea antes, durante y después de la administración de cadmio, se puede prevenir la formación de tumores testiculares. La administración parenteral del zinc puede evitar los efectos carcinógenos del cadmio en el lugar de la inyección, incluso cuando se introduce por otras vías. En el pulmón, el zinc también es antagonista del cadmio [40,52].

Sin embargo, el tratamiento con zinc puede aumentar la incidencia de tumores, como es el caso del cáncer de próstata [34,53]. Esto puede deberse a la capacidad que tiene el zinc de prevenir las lesiones testiculares [54] inducidas por el cadmio. El cadmio está asociado a una disfunción testicular y a una disminución del soporte androgénico de los carcinomas de próstata. Por lo tanto, la dieta deficiente en zinc, cuando se administra cadmio, da lugar a la progresión de los tumores de células intersticiales testiculares [41] y a una reducción de las lesiones proliferativas de la próstata causadas por el cadmio [40]. Además, se asocia a atrofia prostática producida por una reducción de la función testicular y se confirma la dependencia androgénica de los tumores prostáticos [3].

Se sabe que las células del epitelio prostático acumulan zinc [55]. Estudios recientes demuestran que estas células epiteliales presentan tanto zinc intracelular como zinc mitocondrial [50]. Diferentes autores describen que elevados niveles de zinc pueden tener un efecto inhibitorio sobre las células epiteliales de la próstata, que dará lugar a la inhibición del ciclo celular y estimulación de la apoptosis vía caspasas [55,56]. Esto demuestra que la cantidad de zinc intracelular puede modular la apoptosis. Además, otro efecto metabólico del zinc, cuando las células prostáticas acumulan elevados niveles de zinc intracelular se induce apoptogénesis mitocondrial [55,56]. Esto supone la identificación de un nuevo efecto fisiológico del zinc en la regulación del crecimiento de las células prostáticas [55].

Metalotioneína

Las metalotioneínas (MTs) son una familia de proteínas de bajo peso molecular (aproximadamente 7 kDa). Están formadas por 61 aminoácidos, de los cuales, la tercera parte son cisteínas. La molécula no presenta puentes disulfuro [57].

El zinc es un potente inductor de estas proteínas en distintos tejidos, incluidos hígado y riñón. Las MTs actúan como proteínas transportadoras de metales y juegan un papel importante en la detoxificación de metales pesados [57]. Además del

zinc, su expresión y biosíntesis parece estar regulada por otros metales pesados, como el cadmio [58] y el cobre, así como por factores endógenos, tales como citoquinas y hormonas esteroideas [59]. El cadmio tiene elevada afinidad por estas proteínas y es capaz de desplazar al zinc de la unión zinc – MT [60].

Se ha propuesto que la metalotioneína puede jugar un papel importante en varios aspectos del proceso carcinogénico, ya que protege el ADN del estrés oxidativo [61]. En algunas investigaciones tratan de hallar la expresión de metalotioneína en varios tumores humanos y su uso como marcador de diferenciación tumoral o de proliferación celular [62]. En contraposición, existen estudios que han demostrado que la unión cadmio – MT induce apoptosis en riñón, mientras que en otros órganos como cerebro, cerebelo, corazón, pulmón, testículo y próstata, no se ha demostrado [63].

RESUMEN Y CONCLUSIÓN

El cadmio es un metal tóxico capaz de inducir lesiones en distintos órganos, incluida la próstata. Los mecanismos por los que actúa siguen sin conocerse. El cadmio parece tener una pobre actividad mutagénica y, lo más probable, es que actúe a través de mecanismos indirectos. Asimismo, el metabolismo del zinc parece desempeñar un papel destacado en la carcinogénesis inducida por cadmio. Sin embargo, para poder determinar el mecanismo de acción del cadmio, se necesitan más estudios.

Bibliografía

- 1.- Waalkes MP, Coogan TP, Barter RA. Toxicological principles of metal carcinogenesis with special emphasis on cadmium. *Crit Rev Toxicol* 1992; 22: 175-201.
- 2.- Dietrich DR. Toxicological and pathological applications of proliferating cell nuclear antigen (PCNA), a novel endogenous marker for cell proliferation. *Crit Rev Toxicol* 1993; 23: 77-109.
- 3.- Waalkes MP. Cadmium carcinogenesis in review. *J Inorg.Biochem* 2000; 79: 241-244.
- 4.- Piédrola G, Del Rey J, Domínguez M, Cortina P, Gálvez R, colaboradores. *Medicina Preventiva y Salud Pública*. Masson-Salvat: 1994; 300-301.
- 5.- Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL. *Principles of internal medicine de Harrison*. Fourteenth Edition edition Estados Unidos, 1998.
- 6.- Hamilton DL, Valberg LS. Relationship between cadmium and iron absorption. *Am J Physiol* 1974; 227: 1033-1037.
- 7.- King LM, Banks WA, George WJ. Differences in cadmium transport to the testis, epididymis, and brain in cadmium-sensitive and -resistant murine strains 129/J and A/J. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 289: 825-830.
- 8.- Ragan HA, Mast TJ. Cadmium inhalation and male reproductive toxicity. *Rev Environ Contam* 1990; 114: 1-22.
- 9.- International Agency for Research on Cancer Monographs. Cadmium, Mercury, Beryllium and the Glass Industry. [58], 119-237. 1994.
- 10.- Bar-Sela S, Levy M, Westin JB, Laster R, Richter ED. Medical findings in nickel-cadmium battery workers. *Isr J Med Sci* 1992; 28: 578-583.
- 11.- Bustueva KA, Revich BA, Bezpalko LE. Cadmium in the environment of three Russian cities and in human hair and urine. *Arch Environ Health* 1994; 49: 284-288.
- 12.- Sartor FA, Rondia DJ, Claeys FD, Staessen JA, Lauwerys RR, Bernard AM, Buchet JP, Roels HA, Bruaux PJ, Ducoffre GM, . Impact of environmental cadmium pollution on cadmium exposure and body burden. *Arch Environ Health* 1992; 47: 347-353.
- 13.- Newhook R, Long G, Meek ME, Liteplo RG, Chang P, Argo J, et al. Cadmium and its compounds. Evaluation of risk to health from environmental exposure in Canada. *Environ Carcino Ecotox Revs* 1994; C12: 195-217.
- 14.- Mata Vallespin L, Sanchez L, and Calvo M. Cadmio en leche y otros alimentos. *MedSpain Junio* 99. 1999.
- 15.- Coni E, Baldini M, Stacchini P, Zanasi F. Cadmium intake with diet in Italy: A pilot study. *J Trace Elem Electrolytes*

Health Dis 1992; 6: 175-181.

- 16.- Waalkes MP, Rehm S, Cherian MG. Repeated cadmium exposures enhance the malignant progression of ensuing tumors in rats. *Toxicol Sci* 2000; 54: 110-120.
- 17.- Sartor FA, Rondia DJ, Claeys FD, Buchet JP. Factors influencing the cadmium body burden in a population study. In: *Cadmium in the Human Environment Toxicity and Carcinogenicity* (ed. IARC). 1992; 101-106.
- 18.- KecK C, Bramkamp G, Behre HM, Müller C, Jockenhövel F, and Nieschlag E. Lack of correlation between cadmium in seminal plasma and fertility status of non exposed patients. *Reproductive Toxicology* 9[1], 35-40. 1995.
- 19.- Chia SE, Xu B, Ong CN, Tsakok FMH, Lee ST. Effect of cadmium and cigarette smoking on human semen quality. *Int J Fertil* 1994; 39: 292-298.
- 20.- Timms BG, Chandler JA, Morton MS, Groom GV. The effect of cadmium administration in vivo on plasma testosterone and the ultrastructure of rat lateral prostate. *Virchows Arch B Cell Pathol* 1977; 25: 33-52.
- 21.- Kelley C. Cadmium therapeutic agents. *Curr Pharm Des* 1999; 4: 229-240.
- 22.- Jin T, Lu J, Nordberg M. Toxicokinetics and biochemistry of cadmium with special emphasis on the role of metallothionein. *Neurotoxicol* 1998; 4-5: 529-535.
- 23.- Yang XF, Wang SY, Zhao RC, Ao SQ, Xu LC, Wang XR. Changes in tissue metals after cadmium intoxication and intervention with chlorpromazine in male rats. *Biomed. Environ Sci* 2000; 13: 19-25.
- 24.- Yang CF, Shen HM, Shen Y, Zhuang ZX, Ong CN. Cadmium-induced oxidative cellular damage in human fetal lung fibroblast (MRC-5 cells). *Environ Health Perspect* 1997; 105: 712-716.
- 25.- Waalkes MP, Anver M, Diwan BA. Carcinogenic effects of cadmium in the noble (NBL/Cr) rat: induction of pituitary, testicular, and injection site tumors and intraepithelial proliferative lesions of the dorsolateral prostate. *Toxicol Sci* 1999; 52: 154-161.
- 26.- Nakamura K, Yasunaga Y, Ko D, Xu LL, Moul JW, Peehl DM, Srivastava S, Rhim JS. Cadmium-induced neoplastic transformation of human prostate epithelial cells. *Int J Oncol* 2002; 3: 543-547.
- 27.- Achanzar WE, Diwan BA, Liu J, Quader ST, Webber MM, Waalkes MP. Cadmium-induced malignant transformation of human prostate epithelial cells. *Cancer Res* 2001; 61: 455-458.
- 28.- Duffus. *Toxicología Ambiental*. 1983.
- 29.- Hutchinson J. One some examples of arsenic-keratoses of the skin and arsenic cancer. *Trans Pathol Soc London* 1888; 39-352.
- 30.- Waalkes MP, Rehm S, Devor DE. The effects of continuous testosterone exposure on spontaneous and cadmium-induced tumors in the male Fischer (F344/NCr) rat: loss of testicular response. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997; 142: 40-46.
- 31.- Waalkes MP, Rehm S, Saas B, Konishi N, Ward JM. Chronic carcinogenesis and toxic effects of a single subcutaneous dose of cadmium in the male Fisher rat. *Toxic Subst J* 1994; 55: 40-50.
- 32.- Kipling MD, Waterhouse JAH. Cadmium and prostatic carcinoma. *Lancet* 1967; 1: 730.
- 33.- Waalkes MP, Rehm S. Chronic toxic and carcinogenic effects of cadmium chloride in male DBA/2NCr and NFS/NCr mice: Strain dependent association with tumors of the hematopoietic system, injection site, liver and lung. *Fund Appl Toxicol* 1994; 23: 21-31.
- 34.- Waalkes MP, Rehm S, Riggs LW, Bare RM, Devor DE, Poirier LA, Wenk ML, Henneman JR. Cadmium carcinogenesis in the male Wistar (CrI(WI)BR) rats: Dose-response analysis of effects of zinc on tumor induction in the prostate and in the testes and at the injection site. *Cancer Res* 1989; 49: 4282-4288.
- 35.- Loser E. A 2 year oral carcinogenicity study with cadmium on rats. *Cancer Lett* 1987; 9: 191-198.
- 36.- Bomhard E, Vogel O, Loser E. Chronic effects on single and multiple oral and subcutaneous cadmium administrations on the testes of Wistar rats. *Cancer Lett* 1987; 36: 307-315.
- 37.- Arriazu R, Pozuelo JM, Martín R, Rodríguez R, Santamaria L. Quantitative and Immunohistochemical Evaluation of PCNA, Androgen Receptor, Apoptosis and Glutathione-S-Transferase P1 on Preneoplastic Changes Induced by Cadmium and Zinc Chloride in the Rat Ventral Prostate. *Prostate* 2005; 63: 347-357.
- 38.- Arriazu R, Pozuelo JM, Henriques-Gil N, Perucho T, Martín R, Rodríguez R, Santamaria L. Immunohistochemical

- Study of Cell Proliferation, Bcl-2, p53 and Caspase-3 Expression on Preneoplastic Changes Induced by Cadmium and Zinc Chloride in the Ventral Rat Prostate. *J Histochem Cytochem* 2006; 54: 981-90.
- 39.- Waalkes MP, Rehm S. Cadmium and prostate cancer. *J Toxicol Environ Health* 1994; 43: 251-269.
 - 40.- Gunn SA, Gould TC, Anderson WAD. Effects of zinc on cancerogenesis by cadmium. *Proc Soc Exp Biol Med* 1964; 115: 653-57.
 - 41.- Waalkes MP, Kovatch R, Rehm S. Effect of chronic dietary zinc deficiency on cadmium toxicity and carcinogenesis in the male Wistar [Hsd: (WI)BR] rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1991; 108: 448-456.
 - 42.- Martin JJ, Martin R, Codesal J, Fraile B, Paniagua R, Santamaria L. Cadmium chloride-induced dysplastic changes in the ventral rat prostate: an immunohistochemical and quantitative study. *Prostate* 2001; 46: 11-20.
 - 43.- Lakkad BC, Nigam SK, Karkik AB, Thakore KN, Lhatterjee BB. Effect of cadmium chloride on cell division and cromosomes in Chinese Hamster ovary cell. *Bull Environ Contam Toxicol* 1986; 36: 342-349.
 - 44.- Ruey HL, Ching HL, Wen KC, Shoey Y. Studies on cytotoxic and genotoxic effects of cadmium nitrate and lead nitrate in Chinese Hamster Ovary Cells. *Environ Mol Mutagenesis* 1994; 23: 143-149.
 - 45.- Ochi T, Ishiguro T, Ohsawa M. Participation of active oxygen species in the induction of ADN single-strand scission by cadmium chloride in cultured Chinese Hamster Cells. *Mutat Res* 1983; 122: 169-175.
 - 46.- Snyder RD. Role of active oxygen species in metal-induced DNA strand breakage in human diploid fibroblasts. *Mutat Res* 1986; 237.
 - 47.- Gunn SA, Gould TC, Anderson WA. Comparative study of interstitial cell tumors of rat testis induced by cadmium injection and vascular ligation. *J Natl Cancer Inst* 1965; 35: 329-337.
 - 48.- Waalkes MP, Rehm S, Perantoni AO, Coogan TP. Cadmium exposure in rats and tumours of the prostate. *IARC Sci Publ* 1993; 118: 391-400.
 - 49.- Morrissey C, Buser A, Scolaro J, O'Sullivan J, Moquin A, Tenniswood M. Changes in hormone sensitivity in the ventral prostate of aging Sprague-Dawley rats. *J Androl* 2002; 23: 341-351.
 - 50.- Costello LC, Liu Y, Zou J, Franklin RB. Evidence for a zinc uptake transporter in human prostate cancer cells which is regulated by prolactin and testosterone. *J Biol Chem* 1999; 274: 17499-17504.
 - 51.- King LM, Banks WA, George WJ. Differential zinc transport into testis and brain of cadmium-sensitive and -resistant murine strains. *J Androl* 2000; 21: 656-663.
 - 52.- Waalkes MP, Rehm S. Carcinogenicity of oral cadmium in the male Wistar (WF-NCr) rat. Effect of chronic dietary zinc deficiency. *Fund Appl Toxicol* 1992; 19: 512-520.
 - 53.- Gunn SA, Gould TC, Anderson WAD. Cadmium induced interstitial cell tumors in rats and mice and their prevention by zinc. *J Natl Cancer Inst* 1963; 31: 745-753.
 - 54.- Tahmaz L, Gokalp A, Kibar Y, Kocak I, Yalcin O, Ozercan Y. Effect of hypothyroidism on the testes in mature rats and treatment with levothyroxine and zinc. *Andrologia* 2000; 32: 85-89.
 - 55.- Feng P, Liang JY, Li TL, Guan ZX, Zou J, Franklin R, Costello LC. Zinc induces mitochondria apoptogenesis in prostate cells. *Mol Urol* 2000; 4: 31-36.
 - 56.- Costello LC, Franklin RB. The intermediary metabolism of the prostate: a key to understanding the pathogenesis and progression of prostate malignancy. *Oncology* 2000; 59: 269-282.
 - 57.- Suzuki JS, Kodama N, Molotkov A, Aoki E, Tohyama C. Isolation and identification of metallothionein isoforms (MT-1 and MT-2) in the rat testis. *Biochem J* 1998; 334: 695-701.
 - 58.- Katakai K, Liu J, Nakajima K, Keefer LK, Waalkes MP. Nitric oxide induces metallothionein (MT) gene expression apparently by displacing zinc bound to MT. *Toxicol Lett* 2001; 119: 103-108.
 - 59.- Tohyama C, Suzuki JS, Homma S, Karasawa M, Kuroki T, Nishimura H, Nishimura N. Testosterone-dependent induction of metallothionein in genital organs of male rats. *Biochem J* 1996; 317: 97-102.
 - 60.- Roesijadi G. Metallothionein and its role in toxic metal regulation. *Com Biochem Physiol* 1996; 115: 117-123.
 - 61.- Ogra Y, Suzuki KT. Nuclear trafficking of metallothionein: possible mechanisms and current knowledge. *Cell Mol Biol (Noisy.-le-grand)* 2000; 46: 357-365.

- 62.- Suzuki T, Yamanaka H, Tamura Y, Nakajima K, Kanatani K, Kimura M, Otaki N. Metallothionein of prostatic tissues and fluids in rats and humans. *Tohoku J Exp Med* 1992; 166: 251-257.
- 63.- Ishido M, Tohyama C, Suzuki T. Cadmium-bound metallothionein induces apoptosis in rat kidneys, but not in cultured kidney LLC-PK1 cells. *Life Sci* 1999; 64: 797-804.

Web mantenido y actualizado por el [Servicio de informática](#) uclm. Modificado: 26/05/2007 20:23:23