

Evidencias epidemiológicas de genotoxinas en alimentos.

En la actualidad existen evidencias razonables de que entre el 70 y el 90% de los cánceres humanos se deben a causas ambientales (Alcántara y Speckmann, 1976; Wynder, 1976; Winder y Gori, 1977). Las causas ambientales incluyen costumbres personales, exposición ocupacional, alimentación y contaminación ambiental. Se cree que los factores alimenticios sean los componentes más significativos en la génesis de la enfermedad (Correa, 1975; Correa y Haenszel, 1978; Reddy *et al.*, 1980; Doll y Peto, 1981; Rozen *et al.*, 1981; Zaridze, 1983).

Algunos datos epidemiológicos apoyan claramente la idea de que los componentes alimenticios tienen alta influencia en la iniciación del cáncer de varios órganos. Por ejemplo, en varios países, la ingestión de grasas presenta una relación casi lineal con la incidencia del cáncer mamario (Armstrong y Doll, 1975; Carroll, 1975). La influencia del consumo de carne y grasas en la producción de cáncer en determinados órganos se ha observado en estudios hechos con adventistas y mormones, a quienes se les prohíbe incluir en la alimentación carne y grasas y presentan baja incidencia de cáncer del colon y mamario (Enstrom, 1980; Lyon *et al.*, 1980; Jensen, 1983; Wynder, 1983).

También se ha observado que un alto contenido de grasas, pocas fibras en la dieta y una baja concentración de selenio en el suelo, se correlacionan positivamente con el cáncer del colon, el recto y las glándulas mamarías, pero no parecen influir en la etiología del cáncer gástrico (Winkelstein *et al.*, 1977; Jansson *et al.*, 1975 y 1976; Mirvish, 1983).

En general, se proponen como precursores del cáncer gástrico y de la vejiga a las nitrosamidas intragástricas resultantes de la nitrosación de aminas en presencia de nitritos y nitratos contenidos en los alimentos (Haenszel y Correa, 1975; Frazer *et al.*, 1980).

En algunas áreas colombianas (Nariño), identificadas como de alto riesgo en cáncer gástrico, se ha encontrado correlación significativa entre la ingestión de nitritos y nitratos contenidos en las aguas y la alta incidencia de cáncer gástrico y lesiones precarcinógenas (Cuello *et al.*, 1976; Correa *et al.*, 1976; Hartman, 1983). En estas áreas colombianas de alto riesgo, también se

observó correlación positiva entre el consumo de habas y el cáncer gástrico (Correa *et al.*, 1983).

La incidencia de cáncer en diferentes órganos del cuerpo varía considerablemente de un país a otro (Armstrong y Doll, 1975; Wynder y Gori, 1977). Por ejemplo, la rata de cáncer gástrico es muy elevada en China (Armstrong, 1980), en la población mulata de Suráfrica (Harrington, 1981) y en zonas de alto riesgo colombianas y chilenas (Gregor, 1974; Correa *et al.*, 1983; Mirvish, 1983). En Japón, la incidencia del cáncer gástrico es ocho veces mayor que en Estados Unidos (American Cancer Society, 1982).

Los estudios de Correa *et al.*, (1976) y Cuello *et al.*, (1976) identificaron a Nariño, en Colombia, como una área de alto riesgo en cáncer gástrico. En esta región, la incidencia de ese cáncer es aproximadamente de 78/100000 habitantes. Esta incidencia es apenas un poco menor que la de Japón, donde alcanza 85 a 90/100000 habitantes (Waterhouse *et al.*, 1976). Esta distribución de la alta incidencia del cáncer gástrico no puede explicarse por influencia de grupo racial (factores genéticos) (Chamley *et al.*, 1982).

En el mundo occidental (Estados Unidos) los órganos que presentan mayor incidencia de cáncer relacionado con la nutrición son el colon, el recto, la próstata y las glándulas mamarías (Gori, 1977).

Los estudios epidemiológicos con poblaciones inmigrantes presentan gran evidencia de la participación del medio ambiente, especialmente de los hábitos alimenticios, en la incidencia de ciertos cánceres. Se ha observado que los inmigrantes adoptan la incidencia del cáncer que prevalece en el lugar que los acoge (Haenszel *et al.*, 1973; Dunn, 1975; McMichael *et al.*, 1980). Por ejemplo, los inmigrantes japoneses en Estados Unidos presentan una disminución en la frecuencia del cáncer gástrico y un aumento en el intestinal y de próstata, presumiblemente debido a cambios en su estilo de vida, especialmente en las costumbres alimenticias (Hiroata, 1979; Berg y Howell, 1974).

En general, se ha encontrado que tres elementos alimenticios se correlacionan altamente con el cáncer, a saber: el alto contenido de nitritos y nitratos con el cáncer gástrico (Mirvish, 1983); la ingestión de grasas, especialmente las saturadas, derivadas de la carne (Weisburger *et al.*, 1977; Kolonel *et al.*, 1983; Palmer y

¹ Profesora, Depto. de Biología, Univ. de Antioquia, Medellín, Colombia.

Bakshi, 1983); y el consumo de proteínas animales y carne, con el cáncer del colon (Haenszel *et al.*, 1973; Berg y Howell, 1974; Howell, 1975; Armstrong y Doll, 1975; Correa y Haenszel, 1978; Lipkin *et al.*, 1980; Weisburger *et al.*, 1980).

Identificación y caracterización de genotoxinas en alimentos

Aunque hasta el presente no se ha identificado la contribución directa de un alimento específico en la producción de determinado cáncer, sí se tiene la certeza de que la dieta y el estado nutricional del humano influyen en la probabilidad y en el tiempo de desarrollo de la enfermedad. El papel que la alimentación juega en el proceso puede atribuirse al consumo de genotoxinas directas o progenotoxinas (agentes que pueden ser activados para formar mutágenos en el aparato digestivo o en el cuerpo) (Sugimura, 1982a). También son importantes los factores alimenticios que actúan como moduladores de otros carcinógenos (Weisburger *et al.*, 1981; Lijinsky, 1983).

Los alimentos constituyen mezclas complejas extremadamente diversas, que pueden originar genotoxinas a través de muchos factores, tales como su procesamiento, almacenamiento, uso de aditivos y contaminantes. También se ha encontrado actividad mutágena en gran número de constituyentes naturales usados en la alimentación (Aeschbacher, 1982; Knudsen, 1982; Anderson y Purchase, 1983; Pineda y Zuleta, 1978).

En la tabla que aparece a continuación, se resumen los principales factores que originan mutágenos en alimentos.

Factores que originan mutágenos en alimentos

<i>Naturales</i>	<i>Generados por proceso de:</i>
Flavonoides	Calentamiento
Furanos	Ahumado
Micotoxinas	Irradiación
Compuestos N-nitroso	Curación (de carnes)
Generados por NO ₂ o NO ₃	Extracción en solventes
<i>Contaminantes</i>	<i>Generados durante el almacenamiento</i>
Pesticidas	Malonaldehidos
Empaques	Micotoxinas
Solventes	Productos de fumigación
Compuestos N-nitroso	
<i>Aditivos</i>	
Colorantes	
Saborantes	
Preservativos (E):SO ₂ y NO ₂	

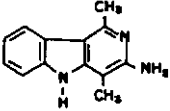
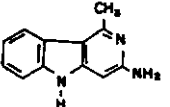
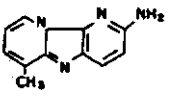
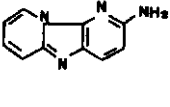
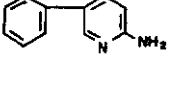
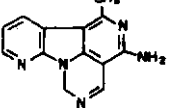
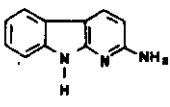
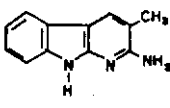
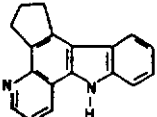
Entre las genotoxinas introducidas durante la preparación de alimentos, se incluyen hidrocarburos policíclicos aromáticos en alimentos expuestos a altas temperaturas y al humo (por ej., benzo(a) pireno), nitrosaminas en carnes curadas (por ej., dimetilnitrosamina, DMNA) y finalmente aminas heterocíclicas producidas por pirólisis de aminoácidos y por cocimiento, a temperaturas entre 200 y 500°C (asado - frito), de alimentos con alto contenido proteico y caramelización de alimentos ricos en carbohidratos (Sugimura, 1982b; Powrie *et al.*, 1982; Anderson y Purchase, 1983).

La investigación sobre formación de mutacarcinógenos por sobrecalentamiento de alimentos empezó apenas en 1964 cuando Lijinsky y Shubik demostraron la formación de hidrocarburos policíclicos aromáticos (benzo (a) pireno) por pirólisis de grasas y carne, sumergidas en las llamas y el humo (Lijinsky y Shubik, 1964).

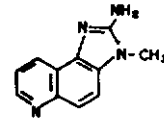
Más tarde, los estudios de Sugimura *et al.* (1976) revelaron que la actividad mutagénica del humo condensado y de la superficie carbonizada del pescado y la carne de novillo asada, era mayor que la esperada por acción del benzo (a) pireno. Este hallazgo motivó rápidamente la búsqueda de mutágenos por pirólisis de aminoácidos y proteínas. Estos estudios se hicieron con sustancias secas expuestas a temperaturas por encima de los 400° C, semejante a lo que sucede al quemarse el cigarrillo (Matsumoto *et al.*, 1977; Yoshida *et al.*, 1979).

En nueve años (1976 a 1985) de investigación, especialmente en Japón, ya se han aislado 14 genotoxinas formadas por pirólisis de aminoácidos o por exposición de alimentos ricos en proteínas a temperaturas por encima de los 200°C, y por reacciones de caramelización de alimentos con alto contenido de carbohidratos (Sugimura *et al.*, 1976; Yamamoto *et al.*, 1978; Yoshida *et al.*, 1978; Wakabayashi *et al.*, 1978; Kasai *et al.*, 1980 y 1981; Yokota *et al.*, 1981; Negishi *et al.*, 1984; Felton *et al.*, 1986). Las genotoxinas aisladas son aminas heterocíclicas con estructura predominantemente aromática. En la figura 1 se agrupan dichos compuestos cuyos nombres son: (I) Trp-P-1 (3-Amino-1, 4-dimethyl-5H-pyrido[4,3-b] indole; (II) Trp-P-2 (3-Amino-1-methyl-5H-pyrido[4,3-b]indole; (III) Glu-P-1 (2-Amino-6-methylidopyrido[1,2-a:3',2'-d]imidazole; (IV) Glu-P-2 (2-Aminodipyrído[1,2-a:3',2'-d] imidazole; (V) Phe-P-1 (2-Amino-5-phenylpyridine); (VI) Orn-P-1 (4-Amino-6-methyl-1H-2,5,10b-tetraaza-fluorene); (VII) AαC (2-Amino-9H-pyrido[2,3-b]indole (2-Amino-α-carboline); (VIII) MeAαC (2-Amino-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indole (2-Amino-3-methyl-α-carboline); (IX) Lys-P-1 (3,4-Cyclopentenopyrido[3,2-a]-carbazole; (X) IQ (2-Amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline; (XI) MeIQ (2-Amino-3,4-dimethylimidazo [4,5-f] quinoline; (XII) MeIQx (2-Amino-3,8-

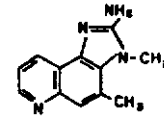
dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline; (XIII) DiMeIQx(2-Amino-3,7,8-trimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline; (XIV) Phe-1-P(2-Amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine.

Nombre (abreviatura)	Estructura	Origen y referencia
(I) Trp-p-1		Pirólisis de triptófano Sugimura 1977a
(II) Trp-p-2		Pirólisis de triptófano Sugimura 1977b
(III) Glu-p-1		Pirólisis de ácido glutámico Yamamoto 1978
(IV) Glu-p-2		Pirólisis de ácido glutámico Yamamoto 1978
(V) Phe-p-1		Pirólisis de fenilalanina Sugimura 1977b
(VI) Orn-p-1		Pirólisis de ornitina Yokota 1981
(VII) AαC		Pirólisis de globulina de soya Yoshida 1978
(VIII) MeAαC		Pirólisis de globulina de soya Yoshida et al. 1978
(IX) Lys-p-1		Pirólisis de lisina Wakabayashi 1978

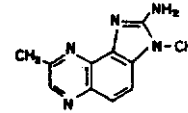
(X) IQ

Serdina osada
Kasai 1980

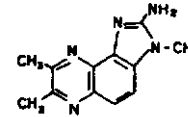
(XI) MeIQ

Serdina osada
Kasai 1980

(XII) MeIQx

Carne frita
Kasai 1981

(XIII) DiMeIQx

Calentamiento de creatina,
glucosa y glicina
Negishi 1984

(XIV) Phe-1-P

Fórmula no definida

Calentamiento de carne
Felten 1986

Fig. 1. Mutágenos de proteínas y alimentos pirolizados

Estos genotóxicos térmicos exhiben un amplio rango de potencialidad mutagénica en *Salmonella*. Muchos de ellos son 1000 veces más potentes que los peligrosos mutacarcinógenos ampliamente estudiados y usados como referencia, tales como el benzo (a) pireno, la aflatoxina B1 y el MNNG (N-metil-N-nitrosoguanidina) (Sugimura, 1982c y 1985; Sugimura y Sato, 1983). Muchos de ellos también son potentes mutágenos en organismos superiores y se unen covalentemente al DNA (Sugimura, 1985).

Todas las aminas heterocíclicas extraídas de alimentos (Trp-P-1, Trp-P-2, Glu-P-1, Glu-P-2, IQ, MeIQ, AαC y MeAαC) cuya carcinogenicidad ha sido estudiada en ratas, ratones y hamsters, han dado resultados positivos. Son especialmente efectivas para producir tumores en el hígado (Takayama *et al.*, 1984; Sugimura, 1985).

Con base en investigación experimental, como también en datos epidemiológicos, se ha propuesto que los mutágenos ingeridos en la alimentación son carcinógenos que inician células tumorales y que su acción es modificada por otros factores de la dieta que incrementan o inhiben el efecto mutagénico. Entre los potenciadores están incluidas las grasas y el cloruro de sodio (Sugimura *et al.*, 1977b). Como factores protectores pueden citarse los vegetales ricos en fibras y los com-

puestos desmutagénicos aislados de vegetales (Kada *et al.*, 1978; Inove *et al.*, 1981; Weisburger *et al.*, 1981). También se ha observado que algunas aminas heterocíclicas formadas por pirólisis de aminoácidos (por ej., Trp-P-1) son deaminadas en presencia de nitrito en medio ácido, lo que ocasiona la pérdida de su actividad mutagénica.

Todas las genotoxinas extraídas de alimentos se han caracterizado como bases orgánicas y son promutágenos, es decir, necesitan activación metabólica por la acción de enzimas microsomales (citocromo p450) para producir el efecto mutagénico (Vuolo y Schuessler, 1985). Esta es una característica generalizada en los mutágenos y carcinógenos aromáticos.

Varios estudios han demostrado que la formación de estas genotoxinas aumenta con la temperatura, el tostamiento y el mayor tiempo de exposición al calor y además depende del contenido de agua. Por ejemplo, la actividad mutagénica generada por el calentamiento de la carne a 300° C durante 6 min fue cinco veces más potente que la mutagenicidad formada a 200° C (Pariza *et al.*, 1979; Weisburger y Spingarn, 1979; Bjeldanes *et al.*, 1982; Pariza, 1982; Pariza *et al.*, 1983; Knize *et al.*, 1983).

El contacto directo con una superficie metálica caliente ocasiona mayor formación de mutágenos que cuando

se usa la conducción del calor en el aire (horno) (Bjeldanes *et al.*, 1983).

Los alimentos con alto contenido proteico, como las carnes de novillo, cerdo, ave y pescado, lo mismo que cereales como el maíz, son de alto consumo en Colombia y se acostumbra prepararlos por exposición directa a altas temperaturas por encima de 300° C, al humo a través del asado sobre parrillas en brasas de carbón y frito con aceite vegetal o grasa animal (tocino de cerdo). Es posible que bajo estas circunstancias se formen compuestos potencialmente mutacarcinógenos, especialmente en las partes más tostadas de dichos alimentos.

Por esta razón, es importante buscar la presencia de mutágenos en estos alimentos y aislarlos e identificar su estructura. El conocimiento de su estructura es interesante si se tiene en cuenta que en las genotoxinas térmicas, los isómeros por metilación pueden tener marcada diferencia en su potencialidad mutagénica (Nagao *et al.*, 1980 y 1981). Además, estas genotoxinas sólo pueden extraerse en pequeñísimas cantidades (ng) de los alimentos, así que es indispensable conocer su estructura para poder sintetizarlos y obtener las cantidades requeridas (mg) para hacer estudios posteriores sobre su mutagenicidad y carcinogenicidad *in vivo* y para buscar las condiciones que inhiben o aumentan su acción.

LITERATURA CITADA

- Aeschbacher, H.U. 1982. The significance of mutagens in foods. *In: Mutagens in our environment*. Sorsa, M. y H. Vainio (eds). Alan R. Liss. N.Y. pp. 349-362.
- Alcántara, E.N. y E.W. Speckmann. 1976. Diet, nutrition and cancer. *Amer. J. Clin. Nutr.* 29: 1035-1047.
- American Cancer Society. Cancer facts and figures. 1982. New York Amer. Cancer Soc.
- Anderson, D. y I.F.H. Purchase. 1983. The mutagenicity of foods. *In: Toxic hazards in foods*. Conning, D.M. y A.B.G. Lansdown (eds). Croom Helm, London y Canberra. pp. 145-183.
- Armstrong, B. y R. Doll. 1975. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. *Int. J. Cancer* 15:617.
- Armstrong, B. 1980. The epidemiology of cancer in the people's Republics of China. *Int. J. Epidemiol.* 9:305-315.
- Berg, J.W. y M.A. Howell. 1974. The geographic pathology of bowel cancer. *Cancer* 34: 807-814.
- Bjeldanes, L.F., M.M. Morris, J.S. Felton, S. Healy, D. Stuermer, P. Berry, H. Timourian y F.T. Hatch. 1982. Mutagens from the cooking of foods. II. Survey by Ames/ *Salmonella* test of mutagen formation in the major protein-rich foods of the American diet. *Food Chem. Toxicol.* 20:357-363.
- Bjeldanes, L.F., M.M. Morris, H. Timourian y F.T. Hatch. 1983. Effects of meat composition and cooking conditions on mutagenicity of fried ground beef. *J. Agric. Food Chem.* 31:18-21.
- Carroll, K.K. 1975. Experimental evidence of dietary factors and hormone-dependent cancers. *Cancer Res.* 35: 3374.
- Correa, P. 1975. Comments on the epidemiology of large bowel cancer. *Cancer Res.* 35: 3395-3397.
- Correa, P., C. Cuello y E. Duque. 1976. Gastric cancer in Colombia. III. Natural history of precursor lesions. *J. Natl. Inst. Cancer* 57:1027-1035.
- Correa, P. y W. Haenszel. 1978. The epidemiology of large-bowel cancer. *Adv. Cancer Res.* 26:2-141.
- Correa, P., C. Cuello, L.F. Fajardo, W. Haenszel, O. Bolaños y B. de Ramírez. 1983. Diet and gastric cancer: Nutrition survey in a high-risk area. *J. Natl. Inst. Cancer* 70:673-678.
- Chamley, G., S.R. Tannerbaum y P. Correa. 1982. Gastric cancer: An etiologic model. *In: Magee, P.N. (eds). Banbury report 12: Nitrosamines and human cancer*. Cold Spring Harbor, New York. Cold Spring Harbor Lab. 503-522.
- Cuello, G., P. Correa y W. Haenszel. 1976. Gastric cancer in Colombia. I. Cancer risk and suspect environmental agents. *J. Natl. Inst. Cancer* 57: 1015-1020.

- Doll, R. y R. Peto. 1981. The causes of cancer: Quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *JNCI* 66:1191-1308.
- Dun, J.E. 1975. Cancer epidemiology in populations of the US -with emphasis on Hawaii and California- and Japan. *Cancer Res.* 35:3240-3245.
- Enstrom, J.E. 1980. Health and dietary practices and cancer mortality among California Mormons. *In: Cairns, J., J.L. Lyon y M. Skolnick (eds). Banbury report 4: Cancer incidence in defined populations.* Cold Spring Harbor, New York. Cold Spring Harbor Lab. pp. 69-92.
- Felton, J.S., M.G. Knize, S.K. Healy, S. Thompson, E.P. Salazar y F. T. Hatch. 1986. Cooked food mutagen (PhIP). *Environm. Mutag.* 8 (Suppl) 6 p. 28.
- Frazer, P., C. Chivers, V. Beral y M.J. Hill. 1980. Nitrate and human cancer: A review of the evidence. *Int. J. Epidemiol.* 9:3-11.
- Gori, G.B. 1977. An overview for perspective: Diet and cancer. *J. Amer. Diet Assoc.* 71:375-379.
- Gregor, O. 1974. Gastric cancer control. *Neoplasma* 21:235-247.
- Haenszel, W., J.W. Berg, M. Segl, M. Kurihara y F.B. Locke. 1973. Large-bowel cancer in Hawaiian Japanese. *JNCI* 51:1765-1779.
- Haenszel, W. y P. Correa. 1975. Developments in the epidemiology of stomach cancer over the past decade. *Cancer Res.* 35:3452-3459.
- Hartington, J.S. 1981. Advances in cancer epidemiology in South Africa. *S. African Cancer Bull.* 25:9-18.
- Hartman, P.E. 1983. Putative mutagens/carcinogens in foods. I. Nitrate/nitrite ingestion and gastric cancer mortality. *Environm. Mutagen.* 5:111-121.
- Hirohata, T. 1979. Shift in cancer mortality from 1920 to 1970 among various ethnic groups in Hawaii. *In: Genetic and environmental factors in experimental and human cancer.* Gelbain, H., B. MacMahon, T. Matsushima, T. Sugimura, S. Takayama y H. Takabe (eds). Japan Soc. Sci. Press. pp. 341-350.
- Howell, M.A. 1975. Diet as an etiological factor in the development of cancers of the colon and rectum. *J. Chron. Dis.* 28:67-80.
- Inoue, T., K. Morita y T. Kada. 1981. Purification and properties of a plant desmutagenic factor for the mutagenic principle of tryptophan pyrolysate. *Agric. Biol. Chem.* 45:345-353.
- Jansson, B., G. Selbert y J.F. Speer. 1975. Gastrointestinal cancer: Its geographic distribution and correlation to breast cancer. *Cancer* 36: 2373-2384.
- Jansson, B., M.A. Malalay y G.B. Seibert. 1976. Geographical distribution of gastrointestinal cancer and breast cancer and its relation to selenium deficiency. *In: Nleburg, H.E. (eds). Proceedings of the third international symposium for the detection and prevention of cancer.* New York Marcel Dekker. pp. 1161-1168.
- Jensen, O.M. 1983. Cancer risk among Danish male Seventh-Day Adventists and other temperance society members. *JNCI* 70:1011-1014.
- Kada, T., K. Morita y T. Inoue. 1978. Antimutagenic action of vegetable factor(s) on the mutagenic principle of tryptophan pyrolysates. *Mutat. Res.* 53:351-353.
- Kasai, H., Z. Yamaizumi, K. Wakabayashi, M. Nagao, T. Sugimura, S. Yokoyama, T. Miyasawa, N.E. Spingarn y J.H. Welsburger. 1980. Potent novel mutagens produced by broiling fish under normal conditions. *Proc. Imp. Acad. Japan.* 56(B):278-283.
- Kasai, H., A. Yamaizumi, S. Nishimura, K. Wakabayashi, M. Nagao, T. Sugimura, N. Spingarn, J.E. Welsburger, S.Y. Yokoyama y T. Miyazawa. 1981. A potent mutagen in broiled fish. Part I. 2-Amino-3-methylimidazo [4,5f] quinoline. *J. Chem. Soc.* pp. 2290-2293.
- Knize, M., B. Wuebbles, E. Fultz, M. Morris, R. Taylor, J. Felton, L. Bjeldanes y F. Hatch. 1983. Characterization of the mutagens in cooked beef: Chromatographic patterns at different temperatures and cooking conditions. *Fed. Proc.* 42:2089-2093.
- Knudsen, J. 1982. Natural processed and artificial mutagens in foods-significance and consequences. *In: Mutagens in our environment.* Sorsa, M. y H. Vainio (eds). Alan R. Liss, N.Y. pp. 315-326.
- Kolonel, L.N., A.M.Y. Nomura, M.W. Hinds, T. Hirohata, J.H. Hankin y J. Lee. 1983. Role of diet in cancer incidence in Hawaii. *Cancer Res. (Suppl)* 43:2397s-2402s.
- Lijinsky, W. y P. Shubik. 1964. Benzo (a) pyrene and other polynuclear hydrocarbons in charcoalbroiled meat. *Science* 145:53-55.
- Lijinsky, W. 1983. Summation and new approaches to diet and cancer. *Cancer Res. (Suppl)* 43:2441s-2443s.
- Lipkin, M., P. Sherlock y J. DeCosse. 1980. Risk factors and preventive measures in the control of cancer of the large intestine. *Curr. Probl. Cancer* IV. 36-57.
- Lyon, J.L., J.W. Gardner y D.W. West. 1980. Cancer risk and life-style: Cancer among Mormons from 1967 to 1975. *In: Cairns, J., J.L. Lyon y M. Skolnick (eds): Banbury report 4: Cancer incidence in defined populations.* Cold Spring Harbor, New York. Cold Spring Harbor Lab. pp. 3-30.
- Matsumoto, T., D. Yoshida, S. Mizusaki y H. Okamoto. 1977. Mutagenic activity of amino acid pyrolysates in *Salmonella typhimurium* TA 98. *Mutat. Res.* 48:279-286.
- McMichael, A.J., M.G. McCall, J.M. Hartshorne y T.L. Woodings. 1980. Patterns of gastrointestinal cancer in European migrants to Australia: The role of dietary change. *Int. J. Cancer* 25:431-437.
- Mirvish, S.S. 1983. The etiology of gastric cancer. *JNCI* 71: 631-647.
- Nagao, M., Y. Takahashi, T. Yahagi, T. Sugimura, K. Takeda, K. Shudo y T. Okamoto. 1980. Mutagenicities of r-carboline derivatives related to potent mutagens found in tryptophan pyrolysates. *Carcinogenesis* 1: 451-454.
- Nagao, M., K. Wakabayashi, H. Kasai, S. Nishimura y T. Sugimura. 1981. Effect of methyl substitution on the mutagenicity of 2-Amino-3-methylimidazo [4,5-f] quinoline, isolated from broiled sardine. *Carcinogenesis* 2:1147-1149.
- Negishi, Ch., K. Wakabayashi, M. Tsuda, S. Sato, T. Sugimura, H. Saito, M. Maeda y M. Jägerstad. 1984. Formation of 2-Amino-3,7,8-trimethylimidazo [4,5-f] quinoxaline, a new mutagen, by heating a mixture of creatinine, glucose and glycine. *Mutat. Res.* 140:55:59.
- Palmer, S. y K. Bakshi. 1983. Diet, nutrition and cancer, interim dietary guidelines. *JNCI* 70:1153-1170.
- Pariza, M.W., S.H. Ashoor, F.S. Chu y D.B. Lund. 1979. Effects of temperature and time on mutagen formation in pan fried hamburger. *Cancer Lett.* 7:63-69.
- Pariza, M.W. 1982. Mutagens in heated foods. *Food Technol.* 36:53-56.

- Pariza, M.W., L.J. Loretz, J.M. Storkson y N.C. Holland. 1983. Mutagens and modulators of mutagenesis in fried ground beef. *Cancer Res. (Suppl)* 43:2444s-2446s.
- Pineda, N. y M. Zuleta. 1978. Inducción de mutaciones letales recesivas en *Drosophila melanogaster*, tratada con nitrato de sodio. *Acta Med. Valle* 9:57.
- Powrie, W.D., C.H. Wu, M.P. Rosin y H.F. Stich. 1982. Mutagens and carcinogens in foods. *Progr. Mutat. Res.* 3:187-199.
- Reddy, B.S., L.A. Cohen, G.D. McCoy, P. Hill, J.H. Welsburger y E.L. Wynder. 1980. Nutrition and its relationship to cancer. *Adv. Cancer Res.* 32:237-345.
- Rozen, P., S.M. Heilerstein y C. Horwitz. 1981. The low incidence colorectal cancer in a "high-risk" population: Its correlation with dietary habits. *Cancer* 48:2692-2695.
- Sugimura, T., S. Sato, M. Nagao, T. Yahagi, T. Matsushima, Y. Seino, M. Takeuchi y T. Kawachi. 1976. Overlapping of carcinogens and mutagens. *In: P.N. Magee (eds). Fundamentals in cancer prevention. Univ. of Tokyo Press. pp. 191-215.*
- Sugimura, T., M. Nagao, T. Kawachi, M. Honda, T. Yahagi, Y. Seino, S. Sato y N. Matsukura. 1977a. Mutagen-carcinogens in foods, with special reference to highly mutagenic pyrolytic products in broiled foods. *Origins of human cancer. Cold Spring Harbor, New York. Cold Spring Harbor Lab. pp. 1561-1577.*
- Sugimura, T., T. Kawachi, M. Nagao, T. Yahagi, Y. Seino, J. Okamoto, K. Wakabayashi, Y. Itaka y A. Itai. 1977b. Mutagenic principle in tryptophan and phenylalanine pyrolysis products. *Proc. Imp. Acad. Japan* 53:58-61.
- Sugimura, T. 1982a. Tumor initiators and promoters associated with ordinary foods. *In: Molecular interrelations of nutrition and cancer. Arnott, M.S., J. Van. Eys y Y.M. Wang (eds). pp. 3-42.*
- _____. 1982b. Mutagens, carcinogens and tumor promoters in our daily food. *Cancer* 49:1970-1984.
- _____. 1982c. Mutagens in cooked foods. *Basic Life Sci.* 21:243-269.
- Sugimura, T. y S. Sato. 1983. Mutagens-carcinogens in foods. *Cancer Res. (Suppl)* 43:2415s-2421s.
- Sugimura, T. 1985. Carcinogenicity of mutagenic heterocyclic amines formed during the cooking process. *Mutat. Res.* 150:33-41.
- Takayama, S., M. Masuda, M. Mogami, H. Ohgaki, S. Sato y T. Sugimura. 1984. Induction of cancers in the intestine, liver and various other organs of rats by feeding mutagens from glutamic acid pyrolysate. *Gann.* 75: 207-213.
- Vuolo, L.L. y G.J. Schuessler. 1985. Review: Putative mutagens and carcinogens in foods. VI. Protein pyrolysate products. *Environm. Mutagen.* 7:577-598.
- Wakabayashi, K., K. Tsuki, T. Kosuge, K. Takeda, K. Yamaguchi, K. Shudo, Y. Itaka, T. Okamoto, T. Yahagi, M. Nagao y T. Sugimura. 1978. Isolation and structure determination of a mutagenic substance in L-lysine. *Proc. Imp. Acad. Japan* 54B:569-571.
- Waterhouse, J.A., C.S. Muir, P. Correa y J. Powell. 1976. Cancer incidence in five continents. IARC No. 15 Sci. Publ. 3:496.
- Welsburger, J.H., L.A. Cohen y E.L. Wynder. 1977. On the etiology and metabolic epidemiology of the main human cancers. *In: Hlatt, H., J.D. Watson y J.A. Winsten (eds). Origins of human cancer. Cold Spring Harbor, New York. Cold Spring Harbor Lab. pp. 567-602.*
- Welsburger, J.H. y N.E. Spingarn, 1979. Mutagens as a function of mode of cooking of meats. *In: Miller, E.C., J.A. Miller, I. Hirona, T. Sugimura y S. Takayama (eds). Naturally occurring carcinogens mutagens and modulators of carcinogenesis. Japan Soc. Sci. Press. pp. 177-184.*
- Welsburger, J.H., B.S. Reddy, P. Hill, L.A. Cohen, E.L. Wynder y N.E. Spingarn. 1980. Nutrition and cancer-on the mechanisms bearing on causes of cancer of the colon, breast, prostate and stomach. *Bull. New York Acad. Med.* 56:673-696.
- Welsburger, J.H., N.E. Spingarn, Y.Y. Wang y L.L. Vuolo. 1981. Assessment of the role of mutagens and endogenous factors in large bowel cancer. *Cancer Bull.* 33:124-129.
- Winkelstein, W., S.T. Sacks, V.L. Ernster y S. Selvin. 1977. Correlations of incidence rates for selected cancers in the nine areas of the Third National Cancer Survey. *Amer. J. Epidemiol.* 105:407-419.
- Wynder, E.L. y G.B. Gori. 1977. Contribution of the environment to cancer incidence: An epidemiologic exercise. *JNCI* 58: 825-832.
- Wynder, E.L. 1983. Reflections of diet, nutrition and cancer. *Cancer Res.* 43:3024-3027.
- Yamamoto, Y., K. Ishii, T. Kamataki y R. Kato. 1978. Isolation and structure determination of mutagenic substances in L-glutamic acid pyrolysate. *Proc. Imp. Acad. Japan* 54(B):248-250.
- Yokota, M., K. Narita, T. Kosuge, K. Wakabayashi, M. Nagao, T. Sugimura, K. Yamaguchi, Y. Itaka y T. Okamoto. 1981. A potent mutagen isolated from a pyrolysate of L-ornithine. *Chem. Pharm. Bull.* 29:1473-1475.
- Yoshida, D., T. Matsumoto, T. Yoshimura y T. Matsuzaki. 1978. Mutagenicity of amino α -carbolines in pyrolysis products of soybean globulin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 83:915-920.
- Yoshida, D., H. Nishigata y T. Matsumoto. 1979. Pyrolytic glands of 2-Amino-9H-pyrido [2,3-b] indole and 3-Amino-1-methyl-5H-pyridol [4,3-b] indole, as mutagens from proteins. *Agric. Biol. Chem.* 43:1769-1770.
- Zaridze, D.G. 1983. Environmental etiology of large-bowel cancer. *JNCI* 70:389-400.