

El rol de la nutrición en la etiología del cáncer

Marilyn Espantoso¹

¹Nutricionista. Directora de Prevención, Liga Peruana de Lucha contra el Cáncer. Nutricionista Clínica San Felipe y Clínica Avendaño.
Email: nutrifitperu@gmail.com

Capacidades adquiridas: Al finalizar el artículo, los lectores podrán:

- a. Conocer el rol de la epigenética en el origen del cáncer
- b. Identificar como el componente nutricional es capaz de modificar la génesis del cáncer.
- c. Conocer los alimentos portadores de compuestos promotores e inhibidores de cáncer

Palabras claves: *Epigenética del cáncer, genotóxicos, modificación de histonas, fitonutrientes*

Resumen

Las condiciones ambientales, el estilo de vida y la nutrición contribuyen a la promoción o inhibición del cáncer. La inflamación producida por la obesidad, la resistencia a la insulina, la diabetes Mellitus tipo 2 así como las enfermedades cardiovasculares también producen modificaciones epigenéticas capaces de cambiar la expresión génica, por ende el fenómeno epigenético es considerado hoy por hoy como el mecanismo más importante en la etiología del cáncer. La nutrición a través de los componentes bioactivos de los alimentos afectan directamente las enzimas involucradas en los mecanismos epigenéticos; los folatos, la vitamina B12, la metionina, la colina y la betaína pueden modificar la metilación del ADN, otras vitaminas hidrosolubles como la biotina, niacina o ácido pantoténico juegan también un rol importante. El daño celular no sólo proviene de factores externos como la contaminación o los rayos UV, nuestro propio metabolismo genera a través de las enzimas hepáticas de Fase I, compuestos de desecho dañinos tales como los radicales de oxígeno reactivo (ROS), los hidroxilos o los peróxidos de hidrógeno que dañan el ADN, sin embargo, las enzimas de Fase II a través de una conjugación de reacciones eliminan los ROS, y solubilizan los intermediarios bio transformados siendo eliminados renal o biliarmente. En la dieta se encuentran compuestos que bloquean o que promueven sustancias causantes de cáncer. Los vegetales contienen elementos protectores como folatos, selenio, licopeno, compuestos sulfurafanos, alil-sulfuros, las isoflavonas e índoles. Las carnes rojas, los embutidos y curados, los alimentos procesados, las bebidas azucaradas, el alcohol y la sal contienen elementos promotores de la oncogénesis. Por ello se recomienda que la dieta siempre incluya muchos alimentos de origen vegetal pues es la mejor forma de atenuar los efectos de los alimentos promotores de cáncer.

1. Introducción

Sin importar la edad, sexo o condición social, el cáncer mata cada año más personas que el sida, la malaria y la tuberculosis juntas. Según el informe de la 58ª Asamblea Mundial de la Organización Mundial de la Salud, se proyecta que para el año 2020 más de 15 millones de personas serán diagnosticadas de cáncer (1). Las investigaciones dirigidas a encontrar la cura avanzan en todo el mundo, pero debido a que el cáncer no representa a una sino a más de 300 enfermedades distintas, el panorama es todavía complejo. En este sentido, el objetivo de los estudios está dirigido a determinar por qué en un momento determinado nuestras células empiezan a reproducirse de manera anormal, mutando descontrolada y exponencialmente hasta convertirse en tumores malignos. Aunque la respuesta parece estar ubicada en el funcionamiento del ADN, en la forma en que se repara y en los errores que pueden existir en el control de los segmentos de ADN dañados, todavía es necesaria mucha investigación.

Desde el punto de vista molecular, la etiología del cáncer está relacionada con alteraciones genéticas y epigenéticas (ambientales), que en un momento determinado y sin explicación conocida aún, desactivan los genes encargados de controlar los procesos de supresión de tumores malignos, evento que parece estar influenciado principalmente por las condiciones del ambiente, el estilo de vida y la nutrición de la persona. Para citar un ejemplo (2), hoy se sabe que el gen BRCA1 incrementa el riesgo de padecer de cáncer de mama entre las portadoras, no obstante, algunas de estas mujeres desarrollan el cáncer a los 25 años y otras hasta los 80 años, lo cual puede apoyar la teoría que sostiene que para desarrollar la enfermedad no es suficiente poseer la carga genética, sino que también es necesario el concurso de otros factores, principalmente externos.

La buena noticia es que este proceso es reversible, tal como lo ha manifestado David Rodenhiser, especialista en el tema: "los genes silenciados pueden activarse y revertir el proceso, con lo que se necesitará comprender mejor el funcionamiento de la epigenética" (3).

Existen alimentos y tóxicos ambientales que contribuyen a la promoción o inhibición del cáncer, a través de la activación de genes silenciados o desactivación de genes activados mediante la modificación de las características funcionales de las histonas, lo cual a la larga altera la memoria celular. Los procesos que pueden promover este resultado incluyen la acetilación de lisinas, la metilación de argininas y lisinas, la forforilación de treoninas y serinas, la ribosilación de ácido glutámico, la sumoilación de lisinas y la ubiquitinación de lisinas; todos, influenciados considerablemente por factores epigenéticos como la dieta, el tabaco o la radiación UV.

El objetivo de la presente revisión fue conocer que a través de la epigenética se regulan los procesos que dañan o protegen al ADN, pudiendo dar inicio a la carcinogénesis. El mayor conocimiento de esta área de la ciencia nos permitirá comprender mejor los mecanismos por medio de los cuales el medio ambiente interactúa con los genes influenciándolos y modulando su expresión.

2. Fundamentos moleculares del cáncer

2.1 Los genes

El cuerpo humano está formado por más de 30 trillones de células cuyo nacimiento y funcionamiento dependen de aproximadamente 30 mil proteínas. La información necesaria para la formación de estas proteínas proviene de igual número de genes que, en conjunto, conforman el ADN o genoma humano (4).

Un gen es un fragmento de la secuencia de ADN constituido por aproximadamente 27 mil pares de nucleótidos ordenados de tal manera que servirán de plano arquitectónico para la construcción de una sola proteína, gracias a dos procesos consecutivos denominados transcripción y traducción. En el primero se obtiene una copia parcial del gen, la cual después de sucesivos cortes (maduración) se convierte en una molécula llamada ARN mensajero (ARNm). Este ARNm abandona el núcleo celular y se acopla con dos subunidades disociadas del ribosoma, con lo cual se forma el ARN ribosomal (ARNr). La

secuencia de nucleótidos del ARNr es traducida (traducción) a una secuencia de aminoácidos para dar origen a una proteína, siguiendo una serie de reglas conocidas como código genético. Cada tres bases consecutivas se forma un codón. Estos codones no reconocen directamente los aminoácidos, requieren de unas moléculas adaptadoras únicas para cada aminoácido y denominadas ARN de transferencia (ARNt); los ARNt poseen,

por un lado un aminoácido y por el otro tres bases consecutivas denominadas anticodón que se acoplan complementariamente al codón. Cabe mencionar que este proceso es sumamente preciso, puesto que si la secuencia de bases del codón no es la correcta, el aminoácido correspondiente no encajará en su lugar, y la proteína resultante podría presentar fallas en su funcionamiento (figura 1 y 2) (5)

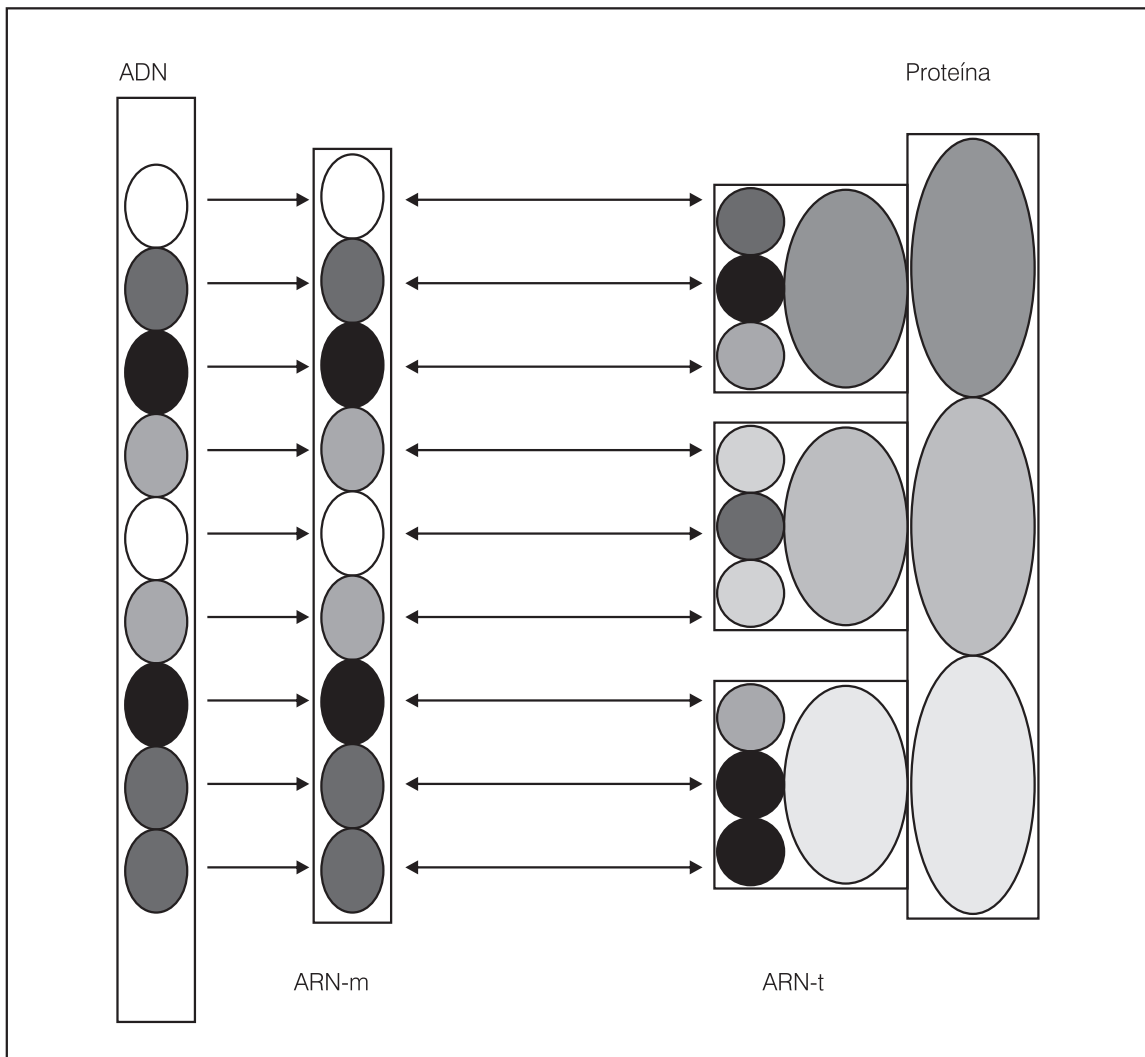


Figura 1. Del ADN a las proteínas

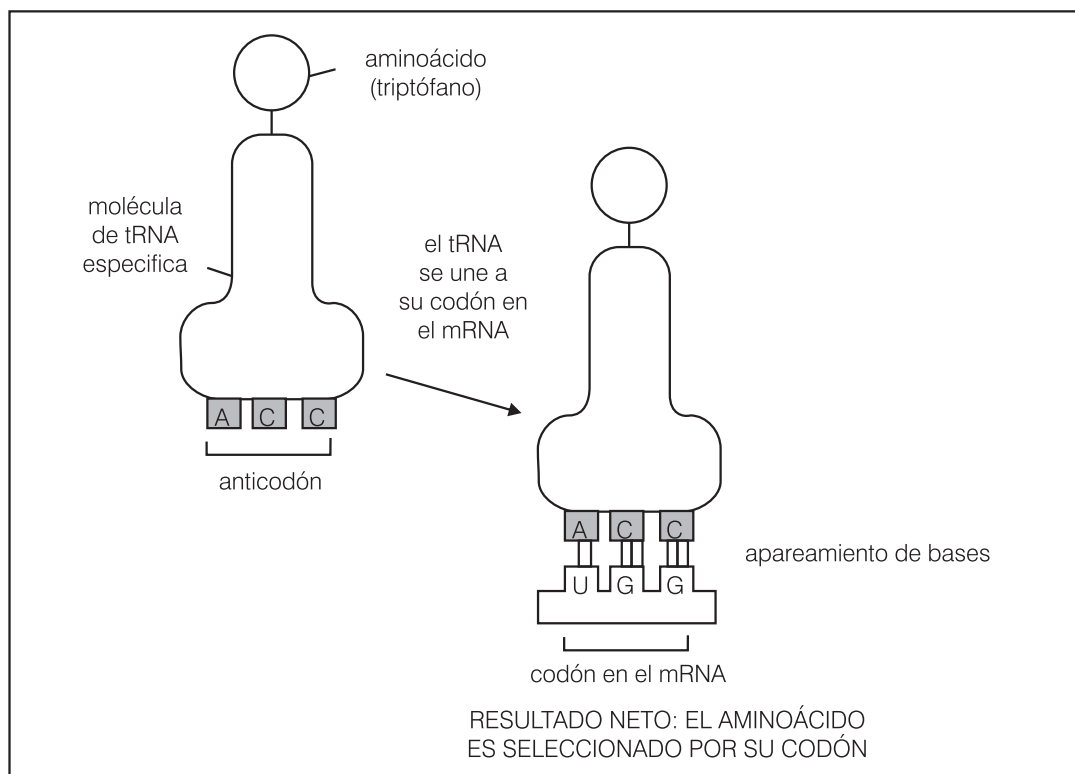


Figura 2. Mecanismo de traducción

2.2 La epigenética y el desarrollo del cáncer

La epigenética puede ser definida como un estado somáticamente heredable de expresión génica que produce cambios en la estructura de la cromatina sin alteraciones en la secuencia del ADN, incluyendo procesos como la metilación del ADN, modificaciones a las histonas y la remodelación de la cromatina. El estudio epigenético está centrado en los procesos que regulan la transcripción del ADN y no en su estructura. En el pasado, los estudios epigenéticos estaban enfocados en el estudio del desarrollo embriológico, envejecimiento y cáncer. Actualmente, la epigenética ha dado luces a otros campos como el estudio de la inflamación, la obesidad, la resistencia a la insulina, la Diabetes Mellitus tipo 2, las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades neurodegenerativas e inmunes. Debido a que las modificaciones epigenéticas pueden ser alteradas por factores ambientales internos y externos y tienen la habilidad de cambiar la expresión génica, la epigenética es ahora considerada como un mecanismo importante

en la etiología desconocida de muchas enfermedades. Tales cambios inducidos epigenéticamente pueden ser adquiridos durante la división celular, produciendo un mantenimiento permanente del fenotipo adquirido. Así, la epigenética puede proveer un nuevo marco para la investigación de factores etiológicos en enfermedades asociadas al ambiente así como al desarrollo y el envejecimiento, de las cuales se sabe que son muy sensibles a factores ambientales (6).

Las células somáticas de un organismo multicelular tienen básicamente la misma información genética, no obstante, cada uno de los tipos celulares que forman parte del organismo tiene una estructura y función características. Esto se debe a la expresión diferencial del genoma, la cual es regulada principalmente por mecanismos epigenéticos, es decir por cambios heredables en la expresión génica (transcripción) que ocurren sin una alteración en la secuencia de nucleótidos del ADN (7)

El cáncer comprende a un grupo de enfermedades caracterizadas por la proliferación autónoma de células, en otras palabras, células que violan los esquemas pre-establecidos, ignoran las señales de control y siguen sus propios esquemas de proliferación, invadiendo no sólo su vecindad, sino sitios más alejados, mediante el proceso de metástasis. Las células que conducen al cáncer pueden mostrar, en su mayoría, dos modificaciones: i) alteraciones en las secuencias del ADN que contienen una aberración heredable o ii) cambios epigenéticos que no afectan directamente el ADN pero sí el patrón de expresión de un gen.

En líneas generales, el cáncer es causado por la conjunción de varios factores. Para que una célula se vuelva cancerígena deben presentarse tres eventos principales: la transformación; la promoción y la progresión celular (8)

La transformación se produce cuando ciertas sustancias, fundamentalmente químicas (carcinógenos), introducen cambios en el ADN, por un lado, o activan receptores de la superficie celular, activan e inhiben enzimas y factores transcripcionales o inhiben la apoptosis celular (muerte programada), por otro (9-12). Frente a esta alteración las células pueden activar sus mecanismos de reparación de daño, morir, o pasar a ser células iniciadas en la transformación. No obstante, la iniciación como cambio molecular heredable no es suficiente, es necesaria la promoción. Los promotores de tumores pueden ser elementos exógenos (algunos constituyentes del humo del cigarro) o endógenos (hormonas) que al actuar sobre una célula iniciada pueden estimular un crecimiento distinto al normal, habiéndose demostrado que retirado el promotor, la célula iniciada puede regresar a la normalidad. Finalmente, durante el periodo de progresión, las células hasta entonces premalignas, hacen su conversión en células malignas. La progresión de clones (células) iniciados puede ocurrir espontáneamente o puede ser acelerada por la exposición a elementos genotóxicos (carcinógenos que actúan sobre el ADN). Las masas tumorales crecen por desequilibrios entre las tasas de muerte y

reposición celular. Paulatinamente, y por diversos factores, los subclones (células diferenciadas a partir del clon primario) presentes en un tumor tienden a desaparecer; aquellos que sobreviven a este proceso de selección adquieren una mayor capacidad de invasión y metástasis. Finalmente, las células tumorales pueden estimular el desarrollo de vasos sanguíneos para obtener los nutrientes y el oxígeno que necesitan (7).

3. Nutrición y etiología del cáncer

En el campo nutricional, la epigenética es excepcionalmente importante, porque los nutrientes y los componentes bioactivos de los alimentos pueden modificar el fenómeno epigenético alterando la expresión de genes a nivel transcripcional. El folato, la vitamina B12, la metionina, colina y la betaina pueden modificar la metilación del ADN y la histona a través de la alteración del metabolismo de compuestos de Carbono-1. Dos metabolitos del metabolismo de los compuestos de carbono-1 pueden afectar la metilación del ADN y de las histonas: la S-adenosilmetionina (Ado Met), la cual es un donador de metilos para las reacciones de metilación, y la S-adenosilhomocisteina (Ado Hcy), la cual es un producto inhibitorio de las metiltransferasas. Así, teóricamente, cualquier nutriente, componente bioactivo, o condición puede afectar los niveles tisulares de AdoMet o AdoHcy lo cual puede afectar la metilación del ADN y las histonas. Otras vitaminas hidrosolubles como la biotina, niacina o ácido pantoténico pueden también jugar un rol importante en las modificaciones de las histonas. La biotina es un sustrato de la biotinilización de la histona. La niacina está involucrada en la ribosilación-ADP de la histona como un sustrato de poli (ADP-ribosa) polimerasa así como también de la acetilación de la histona. El ácido pantoténico es parte del CoA para formar el acetil-CoA, el cual es fuente de grupos acetilo en la acetilación de la histona. Los compuestos bioactivos de los alimentos afectan directamente las enzimas involucradas en los mecanismos epigenéticos. Por ejemplo, la genisteína y las catequinas del té afectan las metiltransferasas del ADN (6)

El daño celular no es un evento aislado que depende exclusivamente de sustancias

provenientes del exterior, como los rayos ultravioleta; nuestro propio metabolismo produce compuestos capaces de dañar el ADN, tales como los radicales de oxígeno reactivo, los hidroxilos o los peróxidos de hidrógeno. No obstante, el daño generado puede ser controlado a tiempo cuando se activan los denominados genes protectores.

Los alimentos pro-carcinógenos son alimentos que se contaminan con tóxicos capaces de

generar, durante el metabolismo, compuestos que dañan el ADN induciendo la carcinogénesis. En el hígado las encimas de Fase I (citocromo P450) generan intermediarios bio transformados y radicales libres de oxígeno, ROS, con potencial carcinogénico; las encimas de Fase II conjugan reacciones detoxificantes que eliminan los ROS, y solubilizan los intermediarios bio transformados listos para ser eliminados por vía renal y/o biliar (figura 3)

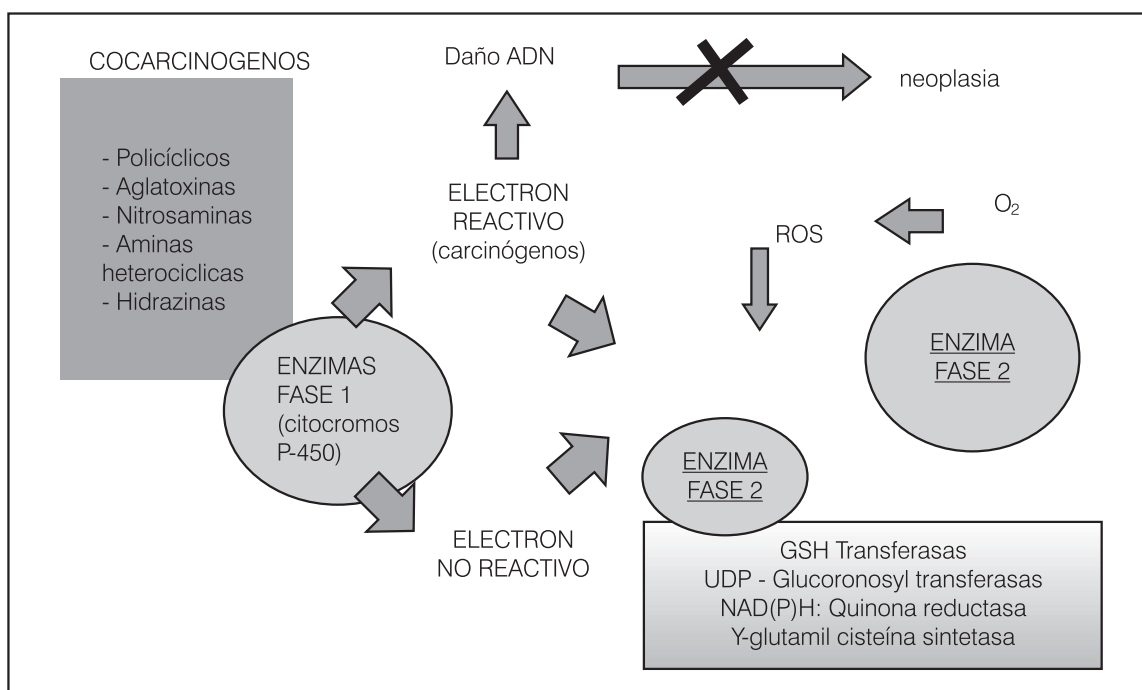


Figura 3. Rol del metabolismo en la carcinogénesis
Fuente: Referencia 13

3.1 La dieta y el cáncer

En la dieta se encuentran tanto los compuestos protectores, aquellos capaces de bloquear sustancias causantes de cáncer, como los promotores, aquellos que pueden desencadenar el cáncer. En este sentido la balanza no debe estar en equilibrio, sino inclinada únicamente hacia el lado donde están los compuestos protectores, tales como los folatos, el selenio, el licopeno, los compuestos sulfurafanos, los alil-sulfuros, las isoflavonas o los indoles. En términos alimentarios, la dieta

deberá poseer un dotación importante de alimentos de origen vegetal - pues es allí donde encontramos estos compuestos protectores - y deberá restringir los alimentos que contengan sustancias con potencial cancerígeno como son las carnes rojas, los embutidos y curados; alimentos procesados como los pasteles, galletas, chips y golosinas; bebidas azucaradas como las gaseosas y jugos artificiales de caja, bebidas alcohólicas y sal (14).

Una dieta rica en indoles, compuestos

nitrogenados que se encuentran en las verduras crucíferas (todo tipo de col, brócoli y coliflor), atenuará los efectos de las aminas heterocíclicas de la carne, debido a que en el hígado los índoles inducen las enzimas de fase 2, como la glutatión S-transferasa y la quinona reductasa quienes catalizarán las reacciones para promover que estas aminas sean desactivadas en compuestos bio transformados y posteriormente excretadas.

El ácido fólico, presente en las menestras, menudencias y verduras de hojas verdes tiene la capacidad de donar un grupo metilo para la metilación del ADN; esto también lo hacen otras vitaminas del complejo B, presente en las menestras y cereales integrales; la colina, presente en la yema de huevo; la betaína, presente en las legumbres, leche y huevos; y la genistéina de la soya. Cuando la dieta es pobre en folatos, la célula no podrá incorporar el grupo metil necesario para la síntesis de ADN generando una hipometilación global del ADN. Esta hipometilación será la promotora epigenética en la carcinogénesis cervical por ejemplo, donde el grado de hipometilación será proporcional al potencial de cáncer.

Muchos otros nutrientes intervienen en la modulación genética, donde la correcta diferenciación celular va a ser una etapa clave. Por ejemplo, los ácidos grasos poli insaturados de cadena larga, los conocidos w-3 presentes en aceites de pescado, nueces y semillas como la linaza, promueven la correcta diferenciación celular del epitelio colónico; la vitamina D y el ácido retinoico también.

Existen muchos constituyentes dietarios que contribuyen a generar o a suprimir la inflamación así como promover o evitar la oxidación celular, por lo tanto conocerlos es indispensable si queremos activar las vías de

señalización de la respuesta antioxidativas induciendo las enzimas de fase 2, en otras palabras prevenir y no promover el daño celular, debemos aprender que alimentos debemos comer

Los polifenoles del té, uvas y chocolate entre otros, inducen las enzimas de fase II, contribuyendo de esta manera con la desactivación y excreción de compuestos procarcinógenos presentes en ese momento metabólico; esto también lo hace la vitamina C presente no sólo en la mayoría de frutas sino también en las verduras como el pimiento; la vitamina E presente en los aceites vegetales, cereales integrales y nueces, también actúa como antioxidante, donando sus electrones para eliminar los radicales libres producidos durante la Fase I. A la luz de los últimos aportes de las investigaciones, la vitamina D previene el cáncer a través de la activación de ciertos receptores que suprimen la inflamación.

Los compuestos organosulfurados presentes en las especies *Allium* (cebolla, ajo, poro) también inducen las enzimas de fase 2 (figura 4). Existe evidencia epidemiológica contundente que sugiere que cuando se consume ajo en forma regular se reducen las tasas de cáncer de estómago. El ajo y la cebolla también contienen flavonoides como la quercetina con efectos anticarcinogénicos capaces de actuar como potente antioxidante y agente bloqueador reduciendo el riesgo de cáncer de piel y leucemia. Los monoterpenos, presentes en las cáscaras de los cítricos y la curcumina también inducen la actividad de las enzimas de fase 2 como la glutatión S-transferasa, promoviendo grandes efectos detoxificantes. La curcumina también actúa como antioxidante ayudando a proteger al ADN de los radicales libres que lo dañan (15)

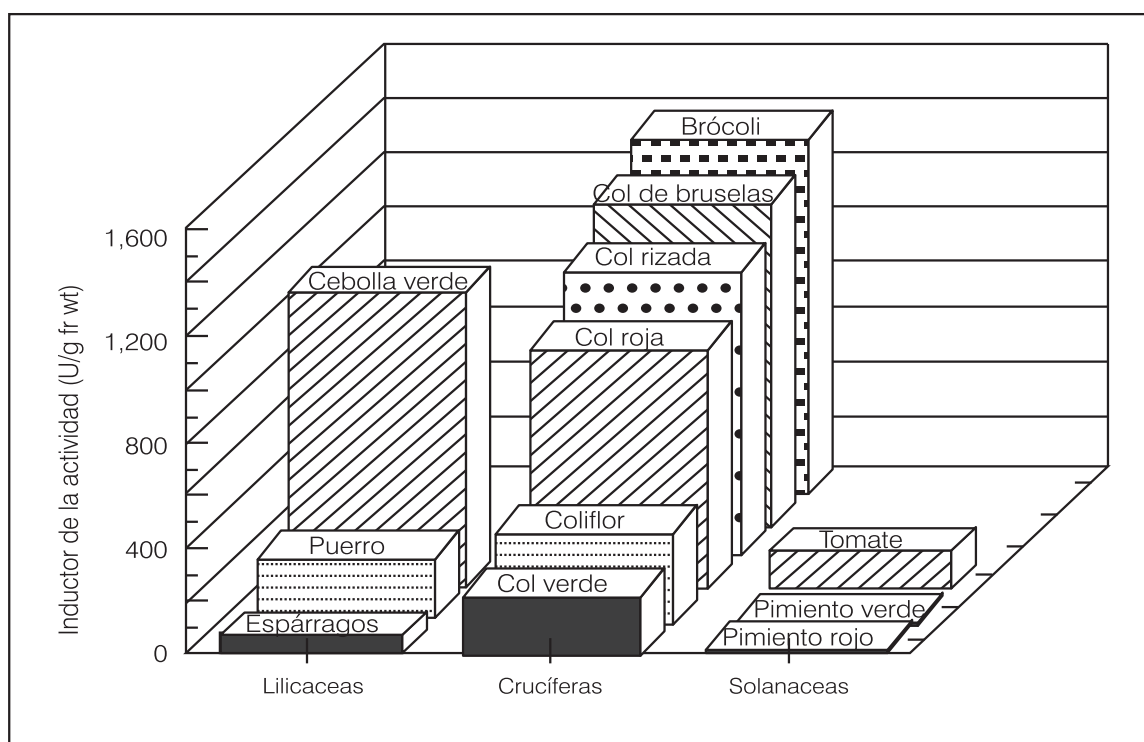


Figura 4. Vegetales, frutas y fitoestrógenos en la prevención de enfermedades
Fuente: F. Postgrad med. 50:145,2004

Finalmente, los nutrientes no actúan individualmente, poseen innumerables efectos según se combinen. El licopeno del pimiento por ejemplo, no sólo estabiliza al gen p53, sino que también interactúa con la vitamina D en la diferenciación de las células con leucemia (HL-60); interactúa con el cáncer de mama, pues interfiere con un factor que estimula el crecimiento tumoral (IGF-1); reduce el cáncer de próstata debido a que disminuye la proliferación celular y promueve la muerte

celular en el tejido prostático. La luteína presente en la yema de huevo, está concentrada en la retina donde ayuda a prevenir la degeneración de la mácula, previniendo la ceguera, algunos otros estudios también han encontrado que está involucrada en reducir el riesgo de cáncer de pulmón. En la búsqueda de métodos sencillos que permitan identificar los alimentos protectores contra el cáncer, se ha promovido guías alimentarias que resuman dicha información (tabla 1).

COLOR	FITONUTRIENTE	FRUTA/VERDURA
Rojo	Licopeno	Tomate y sub-productos, Pimiento
Rojo-Morado	Antocianinas y polifenoles	Uvas, vino tinto, moras, sauco
Naranja	Alfa y Beta Carotenos	Zanahorias, mangos, zapallo
Amarillo	Beta criptoxantinas	Melón, melocotón, mandarina, papaya, naranja
Anaranjado	Flavonoides	
Amarillo - Verde	Luteína Zeaxantina	Espinaca, acelgas, palta, melón verde,
Verde	Glucosinolatos Indoles	Brocoli, Bok Choi, col, col de bruselas
Blanco - Verde	Allyl sulfuros	Poro, ajo, cebolla

Tabla 1. El código del color
Fuente: Referencia 16

4. Conclusión

El origen molecular del cáncer está relacionado con cambios genéticos y epigenéticos celulares. La buena alimentación y la nutrición protegen de daño al ADN, permitiendo eliminar

compuestos carcinogénicos. La dieta debe estar basada en alimentos variados de origen vegetal cargados de fitonutrientes, evitándose los alimentos procesados y controlándose el consumo de carnes rojas, sodio y alcohol.

Referencias bibliográficas

1. Informe de la Secretaría Organización Mundial de la Salud, 58ª Asamblea Mundial de la Salud.
2. Auriol E, Billard L, Magdinier F, Dante R. Specific binding of the methyl binding domain protein 2 at the BRCA1-NBR2 locus. *Nucleic Acids Research*, 2005, Vol. 33, No. 13 4243–4254 doi:10.1093/nar/gki729
3. Rodenhiser D, Mann Mellissa. Epigenetics and human disease: translating basic biology into clinical applications. *CMAJ* January 31, 2006 vol. 174 no. 3 doi: 10.1503/cmaj.050774
4. Weinberg, R.A. (1996). How cancer arises. *Scientific American* (New York: Munn & Co.) 275 (3): pp. 62-71.
5. Cruz R. *Fundamentos de la Nutrioterapia Moderna*. 1ª edición. Lima. 2007
6. Choi S, Friso S. Epigenetics: A New Bridge between Nutrition and Health. *Adv Nutr.* 2010 November; 1(1): 8–16. Published online 2010 November 16. doi: 10.3945/an.110.1004. Visto en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3042783/?tool=pubmed>
7. Rodríguez Dorantes Mauricio, Téllez Ascencio Nelly, Cerbón Marco A., López Marisol, Cervantes Alicia. Metilación del ADN: un fenómeno epigenético de importancia médica. *Rev. invest. clín.* [revista en la Internet]. 2004 Feb [citado 2010 Dic 09]; 56(1): 56-71. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-83762004000100010&lng=es.
8. Meza-Junco Judith, Montaña-Loza Aldo, Aguayo-González Alvaro. Bases moleculares del cáncer. *Rev. invest. clín.* [revista en la Internet]. 2006 Feb [citado 2011 Abr 10]; 58(1): 56-70. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-83762006000100008&lng=es.
9. Lawley PD. Historical origins of current concepts of carcinogenesis. *Adv Cancer Res* 1994;65:17.
10. Dipple A. DNA adducts of chemical carcinogens. *Carcinogenesis* 1995;16:437. Tennert RN. A perspective on non mutagenic mechanisms in carcinogenesis. *Environ Health Perspect* 1993;101(Suppl 3):231.
11. Dunnick JF, Huff J, Borret JC. Chemically induced mammary gland cancer in the National Program's carcinogenesis. *Bioassay Carcinogen* 1995;16:173.
12. Marsman DS, Borret JC. Apoptosis and chemical carcinogenesis. *Risk Anal* 1994;14:321.
13. http://www.dietandcancerreport.org/cancer_resource_center/downloads/speaker_slides/us/02_Talalay_Modern_Research.pdf. *J. Nutr.* October 1, 2006 vol. 136 no. 10 2683S-2684S
14. Kensler TW, Chen JG, Egner PA, Fahey JW, Jacobson LP, Stephenson KK, Ye L, et al. Effects of glucosinolate-rich broccoli sprouts on urinary levels of aflatoxin-DNA adducts and phenanthrene tetraols in a randomized clinical trial in He Zuo township, Qidong, People's Republic of China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 Nov;14(11 Pt 1):2605-13.
15. Yanaka A, Fahey J, Fukumoto A, Nakayama, M, Inoue S, Zhang S, Tauchi M et al. Dietary Sulforaphane-Rich Broccoli Sprouts Reduce Colonization and Attenuate Gastritis in *Helicobacter pylori*-Infected Mice and Humans. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2009 Apr;2(4):353-60.
16. *F. Postgrad med.* 50:145,2004