



Nutrición como factor epigenético regulador del cáncer *Nutrition as an epigenetic factor in develops of cancer*

Ovidio Hernando-Requejo¹, Hortensia García de Quinto² y M.^a Carmen Rubio Rodríguez³

¹Hospital Universitario HM Puerta del Sur. Móstoles, Madrid. ²Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. ³Hospital Universitario HM Sanchinarro. Madrid

Resumen

Introducción: el cáncer es una enfermedad de incidencia y prevalencia crecientes en los últimos años. Es la segunda causa de muerte en nuestro país. La nutrición ha demostrado ser un factor importante en el desarrollo del cáncer, si bien el nivel de evidencia clásico no ha alcanzado el nivel esperado. La epigenética en los últimos años se ha desarrollado para intentar buscar una relación sólida entre la nutrición y las posibles alteraciones que dan lugar al desarrollo de una neoplasia.

Objetivos: se ha llevado a cabo una revisión de la evidencia de la relación que existe entre la nutrición y el cáncer en base a cambios epigenéticos.

Métodos: búsqueda bibliográfica y selección de aquellos estudios más relevantes.

Resultados y discusión: existe una relación entre la nutrición y las alteraciones epigenéticas que pueden provocar o proteger de ciertos tipos de cáncer. El conocimiento de dichas alteraciones puede ser un excelente método de prevención primaria que intente reducir la incidencia de ciertos tipos de cáncer. Existen estudios que relacionan los folatos, los polifenoles, el selenio, los isotiocianatos y la vitamina D, entre otros, con enfermedades neoplásicas. El mayor conocimiento de la relación nutrición-epigenética-cáncer, se presentará como una oportunidad para disponer de un importante factor de protección para la población general.

Palabras clave:

Nutrición.
Epigenética. Cáncer.

Abstract

Introduction: the incidence and prevalence of cancer disease is growing in the last years, cancer is currently the second cause of death in Spain. For years nutrition has been linked with cancer as etiologic factor, but evidence levels are poorer than expected. With science advances, epigenetic have became a large field in nutrition to try to find solid relationships between nutrition and cancer development.

Objectives: this paper reviews the scientific evidence and the possible links between cancer etiology and nutrition.

Methods: bibliographic review and selection of the most relevant studies found.

Results and discussion: there is a relationship between nutrition and epigenetic modifications that can cause or prevent different types of cancer, by knowing those alterations we will be able to perform some primary prevention strategies trying to reduce cancer incidence. There is evidence that folates, polyphenols, selenium, isothiocyanates and Vitamin D, among others, can be related with cancer development. With a growing knowledge on the relationship between cancer, nutrition and epigenetics we will have the opportunity to use it as an important protective factor for the general population.

Key words:

Nutrition. Epigenetic.
Cancer.

Hernando-Requejo O, García de Quinto H, Rubio Rodríguez MC. Nutrición como factor epigenético regulador del cáncer. Nutr Hosp 2019;36(N.º Extra 3):53-57.

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.02810>

Correspondencia:

Ovidio Hernando Requejo. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario HM Puerta del Sur. Avda. Carlos V, 70. 28938 Móstoles, Madrid
e-mail: ovidiohernando@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El cáncer continúa representando un importante problema de salud en países desarrollados. La prevalencia aumenta de forma directamente proporcional a los avances en su tratamiento y la incidencia también presenta una tendencia ascendente. Según datos de la Agencia Internacional para el Estudio del Cáncer (Globocan 2012) (1), se estima un crecimiento en la incidencia del cáncer entre el año 2012 y el 2035 de 69607 casos en hombres y de 30272 casos en mujeres.

Según datos de la Red Española de Registros de cáncer (Redecan) (2) presentados por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), en España el cáncer más frecuente en varones es el de próstata, seguido del cáncer colorrectal y el de pulmón. En mujeres, el cáncer más frecuente es el de mama, seguido del colorrectal y el de pulmón. En ambos sexos y de forma global, el cáncer de colon sería el más frecuente. El cáncer se mantiene de manera global como la segunda causa de mortalidad en España tras las enfermedades cardiovasculares, y es la primera causa en varones. De forma global, las tasas de mortalidad por cáncer en España han disminuido en las últimas décadas de forma considerable (3).

La nutrición es muy importante en la oncología, ya que va a tener relación con la prevención de la enfermedad, la tolerancia a los tratamientos, la calidad de vida de los pacientes e incluso con su supervivencia. En toda transformación neoplásica de una célula, independientemente de la causa subyacente, van a producirse una serie de cambios genéticos y mutaciones que conducen a la pérdida morfológica y funcional de la célula y a la formación de un cáncer. La nutrición va a estar íntimamente relacionada con los elementos que regulan el ciclo celular y cuya alteración puede desencadenar la formación de una neoplasia. Se sabe que la nutrición tiene relación directa con: la reparación del ADN, la proliferación celular, la regulación hormonal, la diferenciación celular, la inflamación y la inmunidad, la apoptosis, los reguladores del ciclo celular y el metabolismo de carcinógenos (4).

Desde un punto de vista clásico, se ha estudiado la relación que puede haber entre la nutrición y el desarrollo o la prevención del cáncer en estudios de cohortes, y es difícil encontrar estudios aleatorizados con resultados sólidos. Hasta la fecha tenemos información de que algunos alimentos pueden comportarse como protectores frente a la aparición de cáncer, mientras que otros pueden inducir su aparición. También otros factores muy relacionados con la dieta, como la obesidad y el sedentarismo, han demostrado ser un factor etiológico de cáncer mediante la activación o la supresión de vías metabólicas relacionadas con mTOR y AMPK. En la tabla I puede encontrarse un resumen de la relación entre la nutrición y el desarrollo o prevención del cáncer basado en una revisión previa de datos de estudios prospectivos, revisiones sistemáticas y metaanálisis de estudios no aleatorizados (5).

EPIGENÉTICA

El término *epigenética* fue inicialmente propuesto por Conrad Hal Waddington en 1942 (6), quien, en sus estudios sobre el desa-

rollo, encuentra la epigenética como una serie de mecanismos causales del desarrollo que convierten al fenotipo en individuo. La definición ha evolucionado posteriormente, de forma que, actualmente, por epigenética se entienden una serie de cambios heredables en la expresión de genes que no pueden explicarse por cambios en la secuencia de ADN.

La epigenética modula nuestros genes en base a la exposición que tenemos al medio en el que vivimos: factores dietéticos, socio-culturales, el estado de salud, el poder adquisitivo, la práctica de ejercicio físico y los hábitos tóxicos son factores moduladores de nuestra epigenética que comienzan a actuar desde que el individuo se encuentra desarrollándose en el útero materno y terminarán con su muerte.

A diferencia de la genética clásica, en la que la clonación de un individuo daría como resultado individuos iguales, la epigenética explicaría por qué distintos clones de un mismo individuo genéticamente iguales pueden presentar distinto estado de salud y distinta relación con el medio y las personas, entre otras diferencias.

La epigenética ejerce su acción sobre nuestro ADN mediante una serie de moduladores epigenéticos (7). Los de mayor importancia son:

Metilación del ADN. De forma fisiológica existen regiones del ADN hipermetiladas; de esta manera no se expresan, por ejemplo, para ocultar dobles alelos de progenitores en regiones de control de ciertos genes que son específicos de un único tejido, etc. Así, si se produce una hipometilación del ADN celular o si se produce una hipermetilación de genes supresores de tumores, esto conduce a la proliferación celular y al riesgo de desarrollar un cáncer.

Histonas. Las histonas son proteínas que forman la cromatina junto con el ADN. Al compactar el ADN, lo protege y lo compacta.

Tabla I. Resumen de los componentes de la dieta que pueden prevenir o causar cáncer

Componente	Protector de:	Causante de:
Fruta y verdura	CCR, pulmón, estómago, mama	
Fibra	CCR	
Carne roja y procesada		CCR
Pescado	Hepatocarcinoma, tumores G-I	
Obesidad		CCR, mama
Soja	Mama	
Alcohol		CyC, mama, CCR, esófago
Vitaminas / Antioxidantes	CCR	

CCR: cáncer colorrectal; CyC: cáncer de cabeza y cuello; Tumores G-I: tumores gastrointestinales

Pero las histonas no son meras proteínas de embalado, ya que también tienen una importante función en el control transcripcional y en la regulación de la expresión génica. Su alteración en forma de acetilación de lisinas, metilación de arginina y lisina y fosforilación de serina es un importante modulador epigenético que produce silenciamiento génica.

ARN no codificante o de interferencia (iARN). Son secuencias de ARN que no codifican para ninguna proteína, pero sus secuencias complementan otras de ADN o ARN, que se unen a su extremo 3' y lo bloquean, con lo que inhiben su transcripción. Son, por tanto, reguladores postranscripcionales de la expresión génica. Su presencia en células tumorales puede invalidar secuencias de mARN, lo que a la postre produce proliferación celular, alteración de apoptosis o indiferenciación celular.

En el contexto del cáncer, la transformación de una célula sana en una neoplásica conlleva, en general, acúmulo de cambios negativos en la modulación epigenética con hipometilación de genes promotores del crecimiento celular, hipermetilación de genes supresores de tumores y alteración de histonas que favorecen la transformación tumoral.

OBJETIVOS

La nutrición es una parte muy importante de la epigenética, y la epigenética se relaciona con el desarrollo de cáncer. El estudio de los cambios epigenéticos inducidos por la dieta que pueden ser un factor de riesgo en el desarrollo de una neoplasia es un nuevo campo de investigación de gran interés.

El objetivo es responder a algunas cuestiones de interés con respecto a la epigenética y a su relación con la nutrición y el cáncer, y analizar la evidencia acumulada:

- ¿Por qué epigenética, nutrición y cáncer?
- ¿Qué interés puede tener la epigenética en la nutrición y el cáncer?
- Interacciones entre epigenética, nutrición y desarrollo de cáncer.

MÉTODOS

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica entre los años 2000 y 2019 relacionando los términos *nutrition*, *cancer* y *epigenetics* con distintos filtros en base a términos booleanos en las principales bases de datos disponibles (PubMed, SCOPUS e ISI Web of Knowledge). Los estudios se han seleccionado en base a su relevancia e interés para el tema a desarrollar, así como en base a los distintos tipos de cáncer más frecuentes en nuestro medio.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

¿POR QUÉ EPIGENÉTICA Y CÁNCER?

El mecanismo por el que los alimentos pueden ser factor de riesgo o factor protector del cáncer dependen en gran manera

de lo que se han llamado los *omics* de la nutrición. De esta manera, la ingesta activaría la nutrigenómica que, por medio de la nutrigenética, se relaciona con el ADN y, por medio de la epigenética y de la transcriptómica, con el ARN. Estos cambios que se inducen en el ARN y el ADN pueden variar el fenotipo del individuo (8). Por lo tanto, la posibilidad de que un alimento o sus componentes tengan influencia en el cáncer dependerá de estos procesos, entre los que, dentro de la nutrigenómica, se encuentra la epigenética.

La nutrigenómica podría utilizarse para identificar a la población susceptible de responder a una actuación nutricional preventiva determinada y mejorar así los pobres resultados de los estudios de prevención clásicos.

¿QUÉ INTERÉS PODRÍA TENER LA EPIGENÉTICA EN LA NUTRICIÓN Y EL CÁNCER?

El estudio a fondo de la modulación epigenética puede ayudar a averiguar si una dieta determinada o una serie de hábitos dietéticos pueden producir cambios epigenéticos que aumentan el riesgo de padecer un cáncer, asumiendo que el genoma no es modificable, pero sí las alteraciones epigenéticas de la población.

El conocimiento de la relación nutrición-epigenética puede dar lugar a campañas de prevención que instruyan a la población en el abandono de hábitos nutricionales que aumentan el riesgo de padecer un cáncer.

La catalogación del epigenotipo de un individuo puede llegar a informar sobre un factor pronóstico o diagnóstico para predecir o detectar la incidencia de distintos tipos de neoplasias.

La utilización de la epigenética en la prevención o corrección de hábitos dietéticos perjudiciales se basa en la idea del "registro fósil molecular". Ante la hipótesis de que la nutrición influye en el riesgo de padecer un cáncer alterando el epigenoma, se asume de forma implícita que la historia de exposición al medio de un individuo se registra en el tiempo en forma de alteraciones epigenéticas en el genoma de los tejidos sanos. Salvo que dichos cambios sean muy fugaces en el tiempo y no dejen huella, existiría un registro fósil molecular de la exposición individual cuyo estudio puede derivar en su utilización como factor pronóstico o diagnóstico en cualquier enfermedad en la que la interacción gen-medio sea significativa (9).

Existe ya cierto grado de evidencia de que la dieta, modificando las condiciones de regulación epigenética, puede prevenir el cáncer. La evidencia actual es una aproximación que puede variar según avanza la investigación.

INTERACCIONES ENTRE EPIGENÉTICA, NUTRICIÓN Y DESARROLLO DE CÁNCER

Aunque se han investigado numerosas sustancias que pueden tener un efecto a través de la epigenética en el desarrollo o en la prevención de cáncer, a continuación se analizarán las que más relevancia han presentado. No obstante, otras, como la vitamina C,

el butirato, la jalea real y los metales pesados, como el cadmio o el arsénico, también tienen cierto grado de evidencia en animales de laboratorio.

Folatos

Los folatos convierten la homocisteína en metionina y metilan el ADN. Se han propuesto asociaciones entre los folatos y las modificaciones epigenéticas que, por el momento, son inconsistentes, ya que dependen del tipo de célula, del genotipo y del epigenotipo y de si el consumo de folato proviene de la dieta o de suplementos artificiales.

En el carcinoma epidermoide de cavidad oral se ha descrito, en pacientes con genotipo MTHF reductasa 677TT, cómo el consumo de alcohol aumenta el riesgo de metilación de genes supresores de tumores y, por lo tanto, de padecer cáncer. El consumo de etanol interfiere con la producción de SAM al inhibir la disponibilidad de vitaminas B₆ y B₁₂ (10).

Dos estudios han relacionado de forma directa el consumo de alcohol y el déficit de folatos con el aumento de metilación de genes supresores y de cáncer colorrectal (p16, APC, etc.) No obstante, ante una eventual suplementación con folatos, hay que asegurarse de que el individuo no padece ya un cáncer colorrectal, pues entonces dicha suplementación podría ser perniciosa (11, 12).

Según un estudio realizado en Asia, en mujeres premenopáusicas el consumo de folatos se relaciona con un menor riesgo de cáncer de mama (13). Este hallazgo sugiere que una intervención dietética en diferentes edades puede dar distintos resultados.

Polifenoles

Son una familia de sustancias antioxidantes abundantes en alimentos de origen vegetal. Pueden encontrarse en el té verde, el café, el vino tinto y la soja, entre otros alimentos.

Los polifenoles del té verde inhiben la invasión tumoral y la angiogénesis en modelos animales para cáncer de piel. Existen datos que relacionan su consumo con una disminución de padecer cáncer colorrectal, cáncer de mama, hepatocarcinoma, cáncer de ovario, de páncreas y de próstata en adultos (14-18).

Los efectos de los polifenoles del té verde son mediados por la hipometilación o la supresión de la metilación en genes supresores de tumores y por los efectos antioxidantes.

En ratones se ha comprobado cómo un consumo elevado de polifenoles del té verde tiene impacto en la modificación de las histonas. En estos estudios se ha conseguido inhibir las metástasis alterando las histona-deacetilasas y aumentando la expresión de la histona H3 (16).

El resveratrol presenta actividad sobre la epigenética de células tumorales al alterar las ADN metiltransferasas y los iARN, pero no actúa sobre los tejidos normales. También se ha demostrado que puede producir acetilación de histonas y puede activar o reprimir genes como *p53*, actuando como protector frente al cáncer (19).

La genisteína y la daidzeína son polifenoles presentes en la soja. Actúan como agonistas parciales del receptor estrogénico (por lo que no deben recomendarse en pacientes con cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno).

El consumo de soja en la infancia y en la adolescencia se ha relacionado con menor riesgo de cáncer de mama (20-22). Los polifenoles de la soja presentan una relación dosis-directa con la metilación de genes precursores de cáncer de mama. En el cáncer de próstata metilan genes que favorecen la proliferación y la invasión. En cáncer de esófago y mama se ha podido, gracias a la genisteína, reactivar genes supresores de tumores al revertir la hipermetilación de dichos genes. En cáncer de próstata, las modificaciones que producen sobre el iARN pueden inhibir la aparición de metástasis (23).

Selenio

El selenio ha sido identificado como un factor protector contra el cáncer en general. Fundamentalmente ejerce su papel mediante la modificación epigenética de las histonas. En estudios epidemiológicos y ensayos clínicos, se ha demostrado cómo la suplementación con levaduras enriquecidas disminuye el riesgo de cáncer de próstata (24).

Isotiocianatos

Los isotiocianatos son un tipo de glucosinolato degradado que presenta actividad antitumoral. Están presentes, entre otros, en el brócoli y en las coles de Bruselas. En estudios en cáncer de colon muestran que los isotiocianatos pueden suprimir la expresión de ADN metiltransferasas y aumentar la expresión de genes que regulan el ciclo celular y disminuyen la proliferación celular, y presentan un efecto protector frente a la aparición de tumores.

En el estudio de Meeran (25) se objetiva que los isotiocianatos pueden revertir la agresividad de las células tumorales de cáncer de mama, haciendo que células metastásicas con receptores de estrógenos negativos pasen a tener dichos receptores positivos y sean más sensibles a los inhibidores. A este respecto, dicho estudio demuestra el beneficio de administrar isotiocianatos, polifenoles del té verde y tamoxifeno en cuanto a muerte celular e inhibición de proliferación al compararlo con la administración de tamoxifeno aislada.

Vitamina D

La vitamina D puede, junto al se, tener un importante papel en la reversión de ciertas actividades epigenéticas. De momento ha habido algún estudio en cáncer de mama y próstata, pero sin resultados concluyentes (26,27).

CONCLUSIONES

El cáncer es un problema de salud prioritario a nivel mundial y la dieta es uno de los factores que pueden prevenir o favorecer

su aparición. La epigenética es un campo de investigación a múltiples niveles; entre ellos, la nutrición y su relación con el cáncer. La epigenética puede explicar cómo determinados alimentos pueden disminuir la aparición de cáncer mediante cambios epigenéticos ejercidos por sus componentes (folatos, polifenoles, selenio, isotiocianatos y vitamina D, entre otros).

La investigación en el campo de la epigenética, la nutrición y el cáncer es fundamental, y aunque actualmente es un campo incipiente, tiene mucho recorrido por delante. Su avance es fundamental para poder relacionar de forma sólida los hábitos dietéticos con cambios epigenéticos que desarrollan cáncer. Conforme entendamos las distintas vías metabólicas implicadas en la relación nutrición-cáncer, podremos diseñar actuaciones nutricionales destinadas a disminuir la incidencia del cáncer, al menos en su porcentaje relacionado con la alimentación.

Aunque se necesitan más estudios, el creciente interés en el campo de la epigenética y su relación con la nutrición y el cáncer, unido a los rápidos avances tecnológicos, hacen prever que la nutrición y la epigenética pueden desempeñar un papel principal en la prevención primaria del cáncer en los próximos años.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Inter Journal of Cancer* 2015;136(5):E359-86.
2. REDECAN (Red Española de Registros de Cáncer). Disponible en: <http://redecana.org/es/index.cfm>
3. WHO Cancer Mortality Database. Disponible en: <http://www-dep.iarc.fr/WHOdb/WHOdb.htm>.
4. Mayne ST, Playdon MC, Rock CL. Diet, nutrition, and cancer: past, present and future. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2016;13(8):504-15.
5. Hernando Requejo O, Rubio Rodríguez MC. Nutrition and cancer. *Nutr Hosp* 2015;32(Suppl. 1):67-72.
6. CH W. The epigenotype. *Endeavour* 1942;18-20.
7. Esteller M. Epigenetics in cancer. *New England J Med* 2008;358(11):1148-59.
8. Hartmuller VW, Milner JA. Nutrition: what do cancer survivors need? *Nutrition and cancer* 2012;64(1):1-3.
9. Sapienza C, Issa JP. Diet, Nutrition, and Cancer Epigenetics. *Annual Review of Nutrition* 2016;36:665-81.
10. Supic G, Jovic N, Kozomara R, et al. Interaction between the MTHFR C677T polymorphism and alcohol-impact on oral cancer risk and multiple ADN methylation of tumor-related genes. *J Dental Research* 2011;90(1):65-70.
11. Van Engeland M, Weijnenberg MP, Roemen GM, et al. Effects of dietary folate and alcohol intake on promoter methylation in sporadic colorectal cancer: the Netherlands cohort study on diet and cancer. *Cancer Research* 2003;63(12):3133-7.
12. Duthie SJ. Folate and cancer: how ADN damage, repair and methylation impact on colon carcinogenesis. *J Inherited Metabolic Disease* 2011;34(1):101-9.
13. Shrubsole MJ, Shu XO, Li HL, et al. Dietary B vitamin and methionine intakes and breast cancer risk among Chinese women. *Am J Epidemiol* 2011;173(10):1171-82.
14. Mantena SK, Meeran SM, Elmets CA, et al. Orally administered green tea polyphenols prevent ultraviolet radiation-induced skin cancer in mice through activation of cytotoxic T cells and inhibition of angiogenesis in tumors. *J Nutr* 2005;135(12):2871-7.
15. Berner C, Aumuller E, Gnauck A, et al. Epigenetic control of estrogen receptor expression and tumor suppressor genes is modulated by bioactive food compounds. *Ann Nutr Metab* 2010;57(3-4):183-9.
16. Kim SO, Kim MR. (-)-Epigallocatechin 3-gallate inhibits invasion by inducing the expression of Raf kinase inhibitor protein in AsPC1 human pancreatic adenocarcinoma cells through the modulation of histone deacetylase activity. *Internat J Oncol* 2013;42(1):349-58.
17. Yin X, Yang J, Li T, et al. The effect of green tea intake on risk of liver disease: a meta analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(6):8339-46.
18. Khan N, Mukhtar H. Cancer and metastasis: prevention and treatment by green tea. *Cancer Metastasis Reviews* 2010;29(3):435-45.
19. Binda O, Nassif C, Branton PE. SIRT1 negatively regulates HDAC1-dependent transcriptional repression by the RBP1 family of proteins. *Oncogene* 2008;27(24):3384-92.
20. Korde LA, Wu AH, Fears T, et al. Childhood soy intake and breast cancer risk in Asian American women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(4):1050-9.
21. Thanos J, Cotterchio M, Boucher BA, et al. Adolescent dietary phytoestrogen intake and breast cancer risk (Canada). *CCC* 2006;17(10):1253-61.
22. Qin W, Zhu W, Shi H, et al. Soy isoflavones have an antiestrogenic effect and alter mammary promoter hypermethylation in healthy premenopausal women. *Nutrition and cancer* 2009;61(2):238-44.
23. Li Y, Kong D, Ahmad A, et al. Epigenetic deregulation of miR-29a and miR-125b by isoflavone contributes to the inhibition of prostate cancer cell growth and invasion. *Epigenetics* 2012;7(8):940-9.
24. Clark LC, Combs GF Jr, Turnbull BW, et al. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. *Nutritional Prevention of Cancer Study Group. JAMA* 1996;276(24):1957-63.
25. Meeran SM, Patel SN, Li Y, et al. Bioactive dietary supplements reactivate ER expression in ER-negative breast cancer cells by active chromatin modifications. *PLoS One* 2012;7(5):e37748.
26. Banwell CM, MacCartney DP, Guy M, et al. Altered nuclear receptor corepressor expression attenuates vitamin D receptor signaling in breast cancer cells. *Clinical Cancer Research* 2006;12(7 Pt 1):2004-13.
27. Luo W, Karpf AR, Deeb KK, et al. Epigenetic regulation of vitamin D 24-hydroxylase/CYP24A1 in human prostate cancer. *Cancer Research* 2010;70(14):5953-62.