

Guiebeu Ballesteros Ávila, Leticia Arregui Mena, Nohra E. Beltrán Vargas
y Claudia Haydée González de la Rosa



Dieta y cáncer

La genética no es el único factor que influye en el funcionamiento del organismo; el ambiente es fundamental, pues afecta a nuestro cuerpo incluso a nivel celular. La alimentación ejerce una influencia clave para la apropiada regulación epigenética, pues el desequilibrio nutricional genera desregulaciones que pueden dar pie a patologías como el cáncer. La forma en la que esto ocurre no se conoce a profundidad; sin embargo, muchos investigadores están preocupados por entender cómo la alimentación puede ayudar, o no, al desarrollo de ciertas enfermedades.



Introducción

Generalmente se cree que lo escrito en nuestros genes es lo que nos define, como una especie de sentencia inapelable que se hereda de generación en generación. Sin embargo, en esta concepción se ignora el papel de los factores del ambiente, como la alimentación, tanto en la expresión como en la herencia de nuestra información genética.

La epigenética se enfoca en la descripción de estas relaciones genes-ambiente, en particular, aquellas que afectan a la herencia sin involucrar cambios en la secuencia del ácido desoxirribonucleico (ADN). Pero, ¿cómo se puede afectar la herencia y la expresión genética sin modificar directamente al ADN? Para encontrar una respuesta es necesario conocer ciertas características de las células.

Todos los organismos eucariontes cuyas células tienen núcleo delimitado, incluidos los seres humanos, almacenamos nuestra información genética en dicho núcleo. El ADN es la molécula que almacena esta información y posee varios niveles de empaquetamiento que dependen del momento que vive la célula y de las distintas proteínas con las que interactúa. Su mayor grado de compactación se presenta en la forma de cromosomas y ocurre sólo durante la división celular; el resto del tiempo se encuentra como cromatina. La unidad básica de la cromatina está diseñada de la misma manera en todos los eucariontes y se denomina nucleosoma. El nucleosoma consiste en ADN enrollado alrededor de proteínas conocidas como





histonas. Se puede decir que cada nucleosoma es una “cuenta” que forma parte de un gran “collar” llamado cromatina.

La cromatina puede tener distintas conformaciones: eucromatina y heterocromatina. Éstas se diferencian por el nivel de empaquetamiento que presentan y por su actividad genética. En la eucromatina, el material genético se encuentra menos enrollado a las histonas, por lo que la maquinaria transcripcional, responsable de su expresión, puede acceder con mayor facilidad al ADN para leer los genes que en él se encuentran escritos y, por lo tanto, transcribirlos al ARN (ácido ribonucleico) para posteriormente convertirlo en proteínas. Este proceso se denomina expresión génica, y a él se hace referencia al hablar de “prender” un gen. La heterocromatina, por su lado, es una conformación menos laxa y se asocia a una menor expresión de genes o silenciamiento génico. En este nivel de empaquetamiento podemos apreciar los cambios epigenéticos que pueden ocurrir sobre las histonas y que modifican la forma en la que el ADN está unido a ellas. La acetilación es un ejemplo; ésta consiste en la adhesión de un grupo acetilo (COCOOH) a partes específicas de las histonas. Cuando las histonas se encuentran acetiladas, el ADN está laxo y, por lo tanto, hay expresión de genes; al ser desacetiladas, este fenómeno se revierte y genera silenciamiento genético (Figura 1).

Otro mecanismo de regulación epigenética muy estudiado es la metilación del ADN. El ADN está com-

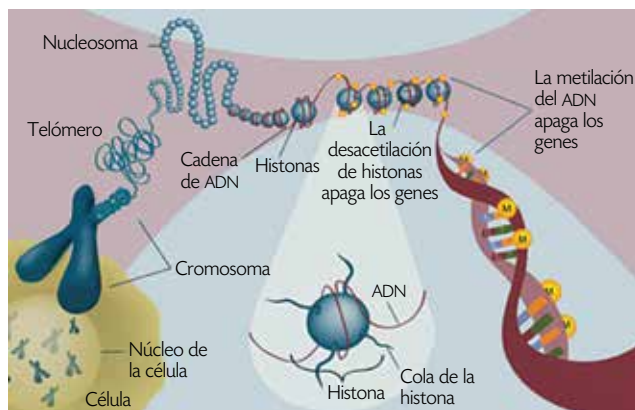
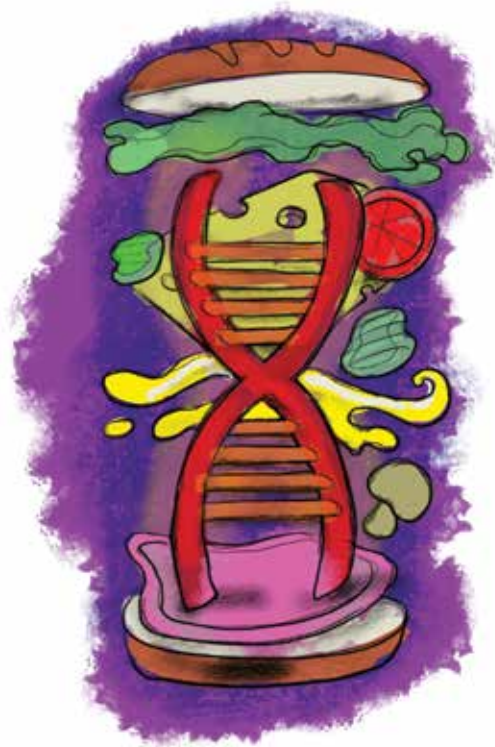


Figura 1. La acetilación de histonas y la metilación de ADN son algunos mecanismos de regulación epigenética. Imagen tomada y modificada de: *CienciaUNAM* <ciencia.unam.mx/uploads/textos/ar_1transcrip_04-08-2011.jpg>, gráfico: Natalia Rentería.



puesto de la mezcla de cuatro nucleótidos: adenina, timina, guanina y citosina. Estas últimas son las partes del ADN que se suelen metilar, es decir, se les agrega un grupo metilo ($-CH_3$). Es importante mencionar que las citosinas susceptibles a ser metiladas se encuentran en un contexto denominado “islas CpG”, zonas ricas en citosinas-guaninas ampliamente distribuidas en el genoma. Muchas de estas regiones son llamadas “promotoras”, secuencias muy importantes para la expresión genética, ya que son el lugar en donde la maquinaria transcripcional se une y comienza a leer el gen que se desea expresar o, como se ha dicho anteriormente, “prender”. La metilación en dichos sitios está estrechamente relacionada con la pérdida de expresión y es una forma de regulación involucrada en procesos como la diferenciación celular, durante la cual se “prenden” y “apagan” genes para lograr, por ejemplo, que un par de células (espermatozoide y óvulo) se conviertan en un nuevo ser vivo. Cuando se pierde esta regulación, las células comienzan a funcionar de manera diferente; muchas pierden su forma, su función y su capacidad de dividirse correctamente. Todos los fenómenos anteriores se presentan en patologías como el cáncer.

Metilación y cáncer

Los patrones epigenéticos como la metilación participan en la generación de diferencias entre células de distinto tejido. En el cáncer, estas diferencias se pierden, las células comienzan a comportarse de manera anormal, se dividen de manera más rápida, modifican sus funciones o pierden su forma. Lo anterior puede estar influenciado por factores epigenéticos. Algunas veces la metilación de ADN aumenta y se genera el silenciamiento de genes muy importantes para la célula, como los genes de supresión tumoral, cuyos productos se encargan de decir a la célula cuándo dividirse y cuándo morir. También puede ocurrir que la metilación disminuya, lo que genera la expresión de genes que normalmente no se expresaban, como los oncogenes, cuyos productos provocan, entre otras cosas, que aumente la división celular. Varios científicos han encontrado que las alteraciones en los patrones de metilación son uno de los primeros signos del desarrollo de tumores.

No se conocen a profundidad los mecanismos mediante los cuales se generan los cambios en la metilación que pueden inducir a una célula sana a volverse cancerosa. Sin embargo, se tienen algunas pistas; por ejemplo, Lin y colaboradores (2010) descubrieron que un compuesto presente en el tabaco (NNK) es capaz

de generar de forma indirecta la hipermetilación de genes supresores de tumores, al estimular la acumulación de enzimas que metilan al ADN (denominadas DNMT). Éste es un caso muy evidente de cómo factores ambientales, en particular el consumo de tabaco, se asocian con el desarrollo de tumores, como el cáncer de pulmón (Figura 2).

Prevención mediante compuestos bioactivos alimenticios

Las aberraciones en la metilación del ADN suceden en etapas tempranas del cáncer y son potencialmente reversibles. Muchos investigadores han emprendido la búsqueda de sustancias que reviertan estas modificaciones con el fin de restablecer el equilibrio de la expresión genética y, por lo tanto, volver a las células a la normalidad.

Se han propuesto diferentes tratamientos, en particular contra la hipermetilación de genes supresores de tumores. Uno de los fármacos más conocidos son los inhibidores de las DNMT, que hoy en día ya se recetan a pacientes con algunos tipos de leucemia; sin embargo, este tipo de fármacos posee un gran número de efectos secundarios.

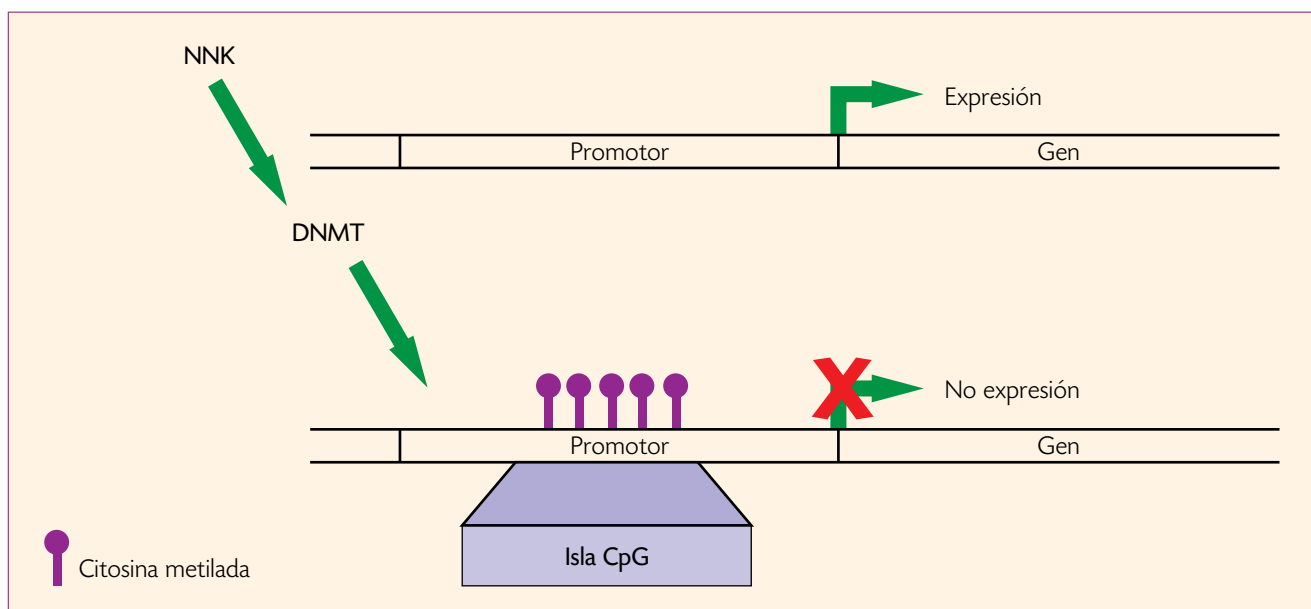


Figura 2. Metilación de regiones promotoras y su relación con la expresión genética. La NNK (cetona nitrosamina derivada de nicotina), presente en el tabaco, induce la acumulación de enzimas que metilan al ADN (las DNMT), lo que favorece la hipermetilación.



Otro camino propuesto para luchar contra las aberraciones epigenéticas es su prevención mediante el uso de compuestos bioactivos alimenticios (Figura 3). Existen diferentes alimentos ricos en dichos compuestos: el hígado de pescado es rico en retinoides; el té verde, en compuestos polifenoles; las espinacas, papas y espárragos son una buena fuente de folatos, entre muchos otros alimentos. Estos compuestos son anticancerígenos en potencia porque pueden influir en la metilación del ADN y la acetilación de histonas.

No se conoce exactamente la forma en la que actúan pero, al parecer, la dosis y el periodo de exposición a ellos es importante, por ejemplo, durante la gestación. Este fenómeno fue estudiado por Waterland y Jirtle (2003) en ratones gestantes cuya alimentación era deficiente en ácido fólico y vitamina B12, ambos compuestos donadores de grupos metilo. Estas hembras tenían hijos de menor talla y susceptibles a enfermedades como la obesidad o el cáncer. Al analizar las secuencias de ADN de los ratones hijos, se observaron cambios en la metilación de ciertos genes. De igual manera, Poirier (1994) evidenció la relación entre una dieta deficiente en compuestos donadores de grupos metilo, como los folatos, y el cáncer de hígado en ratas.

Retinoides como compuestos bioactivos

Los retinoides son compuestos derivados de la vitamina A, presentes en alimentos como el aceite de pescado o el hígado. Estos compuestos tienen la capacidad de regular algunos mecanismos epigenéticos afectados en el cáncer. Se ha observado que al administrar retinoides a ratones disminuye la expresión de las enzimas DNMT y se genera hipometilación del ADN. Pacientes con cáncer colorrectal cuya dieta incluyó dosis notables de vitamina A presentaron en su mayoría la reexpresión de genes importantes en el transporte de retinoides en la célula, uno de los cuales es un gen de supresión tumoral. La desmetilación del promotor de este último gen también se observó en cultivos celulares de cáncer de mama que fueron tratados con ácido retinoico, junto con la disminución en la expresión de las DNMT. El ácido retinoico se emplea como tratamiento de leucemia debido a su efecto en la diferenciación celular.

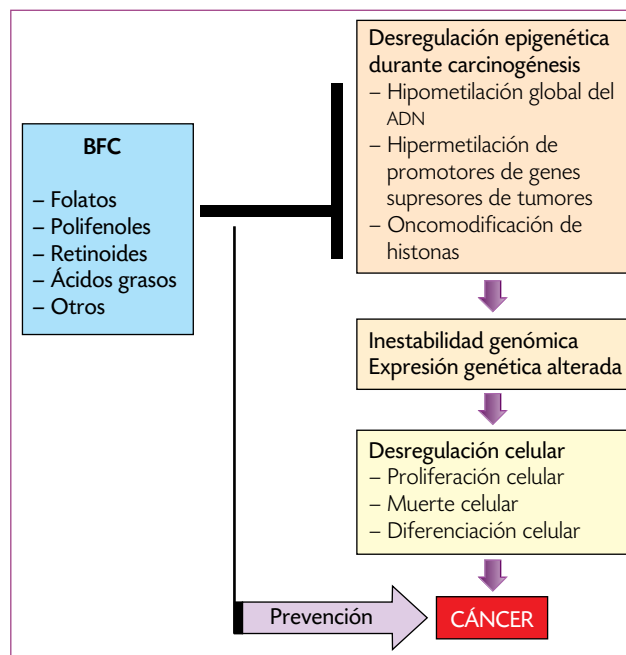


Figura 3. Uso de compuestos bioactivos alimenticios para la prevención del cáncer. Esquema tomado y traducido de Ong *et al.* (2011).

Sin embargo, se ha observado resistencia a los efectos de los retinoides en ciertos tipos de cáncer, como el de pulmón. García-Regalado y colaboradores (2013) han dilucidado una de las vías involucradas en dicha resistencia, en la cual el ácido retinoico promueve sobrevivencia y potencia la invasividad celular. Actualmente, este mismo grupo de investigadores intenta determinar los efectos que pueden tener los retinoides sobre los mecanismos epigenéticos en cultivos de células de cáncer, para establecer la relación entre este tipo de modificación epigenética y la resistencia a retinoides.



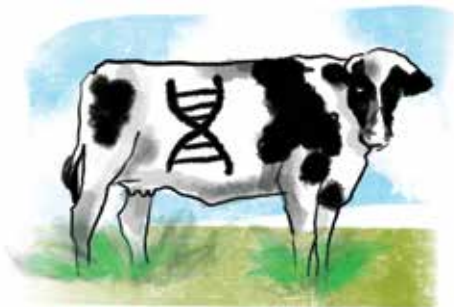
Conclusión

La alimentación es un elemento ambiental clave en la correcta regulación epigenética de las células. La carencia de compuestos presentes en cierto tipo de alimentos es un factor de riesgo para desarrollar diferentes formas de la enfermedad. Se sabe que la reconstitución de estos componentes alimenticios puede ayudar a la prevención y que su administración en determinados tiempos y concentraciones funciona como un tratamiento ya probado en algunos tipos de cáncer.

Sin embargo, existen cánceres resistentes a estos tratamientos. Determinar la razón de la resistencia a los compuestos bioactivos alimenticios es un objetivo de distintos grupos de investigación. Esta información puede ser clave para la generación de un código epigenético mediante el cual se puedan determinar patrones y mecanismos de herencia asociados a estados como la enfermedad o el desarrollo.

Guiebeu Ballesteros Ávila es estudiante de la primera generación de la licenciatura en Biología Molecular por la Universidad Autónoma Metropolitana. Actualmente realiza un intercambio estudiantil en la Universidad de São Paulo, Brasil.
guie.ballesteros@gmail.com

Leticia Arregui Mena es bióloga egresada de la Universidad Nacional Autónoma de México. Realizó su maestría y doctorado en Ciencias con especialidad en Neurobiología Celular y Molecular en el Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional. Es miembro del Sistema Nacional de Investigadores. Labora en la Universidad Autónoma Metropolitana desde el 2008. Sus líneas de investigación son: terapia génica, enfermedades neurodegenerativas y análisis del efecto de nuevos fármacos sobre líneas celulares de cáncer.
arregui@correo.cua.uam.mx



Nohra E. Beltrán Vargas es ingeniera biomédica, con estudios de maestría y doctorado en Ciencias (Ingeniería Biomédica) por la Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa. Es profesora-investigadora en la UAM desde 2007 y profesora de tiempo completo en la unidad Cuajimalpa desde 2010. Es miembro del Sistema Nacional de Investigadores. Sus áreas de investigación actuales se centran en la fisiopatología celular y tisular, los cultivos celulares e ingeniería de tejidos y biomateriales aplicados a la medicina.
nbeltran@correo.cua.uam.mx

Claudia Haydée González de la Rosa es médico cirujano egresada de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Realizó su maestría y doctorado en Ciencias en el Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, con la especialidad en Biomedicina Molecular. Es profesora titular de tiempo completo en la Universidad Autónoma Metropolitana desde el 2007. Sus líneas de investigación actuales se centran en la búsqueda de biomarcadores tumorales y en el análisis de vías de señalización alteradas en el cáncer.
cgonzalez@correo.cua.uam.mx

Lecturas recomendadas

- García-Regalado, A., M. Vargas, A. García-Carrancá *et al.* (2013), "Activation of Akt pathway by transcription-independent mechanisms of retinoic acid promotes survival and invasion in lung cancer cells", *Molecular Cancer*, 12:44.
- Lin, R. K., Y. S. Hsieh, P. Lin *et al.* (2010), "The tobacco-specific carcinogen NNK induces DNA methyltransferase 1 accumulation and tumor suppressor gene hypermethylation in mice and lung cancer patients", *Journal of Clinical Investigation*, 120(2):521-532.
- Ong, T., F. S. Moreno y S. A. Ross (2011), "Targeting the epigenome with bioactive food components for cancer prevention", *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics*, 4(5):275-292.
- Poirier, L. (1994), "Methyl group deficiency in hepatocarcinogenesis", *Drug Metabolism Reviews*, 26(1-2):185-199.
- Waterland, R. y R. Jirtle (2003), "Transposable elements: Targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation", *Molecular and Cellular Biology*, 23(15): 5293-5300.