

# EL PAPEL DE LA NUTRIGENÓMICA EN LA EXPRESIÓN DE GENES DE CÁNCER DE MAMA

Santiago Alférez Rayas\*

Luis Adolfo Torres González\*\*

Ma. Luisa Martínez Medel\*\*\*

Miguel Angel Guerrero Ramos\*\*\*\*

Sombras (fragmento)

\*Estudiante de la Licenciatura en  
Nutrición y Ciencia de los Alimentos,  
Universidad Iberoamericana León  
santiago.alferez.rayas@gmail.com

\*\*Coordinador del Cuerpo de  
Investigación en Tecnología y  
Ciencias Aplicadas, Universidad  
Iberoamericana León  
adolfo.torres@leon.uia.mx

\*\*\*Coordinadora de la Licenciatura  
de Ingeniería en Bionanotecnología,  
Departamento de Ciencias Básicas,  
Universidad Iberoamericana León  
marialuisa.martinez@leon.uia.mx

\*\*\*\*Cirujano Oncólogo, Hospital  
Regional de Alta Especialidad del  
Bajío (HRAEB)  
maguerrero@yahoo.com.mx

## Introducción

El Proyecto Genoma Humano (PGH) nació en un marco de revolución científica propuesto en la década de los ochenta con el objetivo de descifrar el conjunto de las instrucciones genéticas del ser humano, es decir, el mapa de los genes y sus marcadores funcionales basándose en el análisis de secuencias y en los niveles de transcripción o expresión de genes. El PGH inició formalmente en 1990 y finalizó en 2003, con la colaboración académica internacional. Este hecho ha marcado una nueva página en la historia científica, ya que abrió un amplio abanico de desarrollos biotecnológicos y biomédicos en el mundo. A partir de esta hazaña científica nace la nutrigenómica como ciencia que investiga la relación entre la dieta y la expresión de los genes (para la síntesis de proteínas específicas). Esta disciplina incluye la aplicación de la tecnología genómica para investigar fenómenos de alimentación y nutrición, y la influencia del genoma en los componentes de la dieta y la alimentación basados en la *expresión génica*, es decir, en el proceso por el cual la información almacenada del ácido desoxirribonucleico (ADN) se utiliza para dirigir la síntesis de un producto funcional específico como la proteínas o el ácido ribonucleico (ARN).

Esta ciencia implica entender qué genes son inducidos y cuáles inhibidos frente a un determinado nutriente, manteniendo un enfoque de investigación integral con la transcriptómica, la proteómica y la metabolómica, es decir, con todo el conjunto de redes y mecanismos de conexión entre proteínas, metabolitos y genes en los humanos.

De teorías básicas de nutrición se sabe que para un correcto funcionamiento celular es necesario que exista un equilibrio a nivel molecular y bioquímico. La homeostasis celular puede verse influida por agentes medioambientales como compuestos bioactivos de la dieta. Estos compuestos emitirán señales que serán detectadas por los sistemas sensores celulares, los cuales dirigirán la respuesta celular y en consecuencia se alteran determinadas funciones metabólicas e incluso la fisiología celular alterando también la expresión génica y proteica.

En investigaciones recientes de nutrición molecular se ha descubierto que la dieta

influye para la prevención de distintos tipos de cáncer. Las vitaminas y minerales que necesitamos en nuestra dieta son llamados nutrimentos inorgánicos, que a diferencia de los macronutrimentos, como las proteínas, lípidos e hidratos de carbono, son necesarios para que el metabolismo y bioquímica funcione en armonía y de los cuales necesitamos alrededor de 40 nutrimentos inorgánicos.

## La dieta influye para la prevención de distintos tipos de cáncer

Existe evidencia científica que demuestra que las deficiencias de algunas vitaminas y minerales conducen a daños en el ADN (Mac Gregor, 2000). El hecho de que algunos componentes de la dieta juegan un papel clave en la regulación de la expresión genética está fuera de dudas. El genoma humano es sensible al entorno nutricional, de forma que, algunos genes pueden modificarse en respuesta a los componentes de la dieta, ya sean de origen vegetal o de origen animal (Marti, 2005).

### Dieta y cáncer

El perfil genómico de cada persona se determina en el momento de la concepción. Todas las personas somos un tanto diferentes desde el punto de vista genómico y reaccionamos de manera distinta a los alimentos e incluso a los fármacos; esto nos confiere individualidad y es responsable de las características específicas entre cada individuo. Existen



muchos factores ambientales, pero el factor al que estamos expuestos de manera continua a lo largo de nuestra vida es la ingesta de alimentos; por ello, los hábitos dietéticos representan el factor ambiental más importante en la modulación de la expresión de genes, de ahí la gran importancia que tiene la nutrición con la genómica.

## El cáncer de mama es la segunda causa de muerte en mujeres entre 30 y 54 años

El gran vínculo que existe entre el cáncer y la dieta podría deberse a factores en los alimentos y en especial a la adición de potenciadores de sabor, colorantes y conservadores que cambian la naturaleza de los mismos y que a su vez nosotros consumimos, lo cual repercute directamente en nuestros genes provocando la modificación de su expresión génica y así contribuir a que se desarrollen ciertas enfermedades (Reszka, 2006).

La dieta es un factor ambiental que representa uno de los principales factores exógenos (factores que provienen del ambiente exterior), además de la actividad física, alta exposición a la radiación solar y componentes carcinogénicos en los alimentos. La alimentación que puede ser evaluada con dieta específica, representa una de las principales actividades del hombre a través de las cuales se proporcionan sustancias que son digeridas, absorbidas y metabolizadas por el organismo. Por ello se concluye que la dieta es uno de los principales factores exógenos o ambientales; los cuales son modificables a través de la conducta humana. Por lo tanto, esto permite

generar cambios y tener una conciencia preventiva del cáncer a través de la ingesta adecuada de los alimentos junto con la modificación de otros hábitos ambientales que pueden contribuir a la prevención de muchas enfermedades y no solo del cáncer (Lund, 2007).

Aunque el cáncer es el resultado de mutaciones a nivel celular en los cuales los genes reguladores de la división celular (oncogenes) están mutados y son originadas por la interacción con factores ambientales, se considera que la nutrición y la alimentación podrían tener un efecto sustancial en el riesgo de cáncer, para calcular dicha contribución es necesario considerar la interacción con otros factores de riesgo. Por ello, es importante atribuir que los componentes de los alimentos (macronutrientes, micronutrientes y nutrientes inorgánicos) son esenciales para la prevención del cáncer.

### **Expresión de genes de cáncer de mama y su relación con la suplementación de micronutrientes en la dieta**

La nutrigenómica como ciencia pretende proporcionar un conocimiento molecular (genómico) sobre los componentes de la dieta que contribuyen a la salud, mediante la alteración de la expresión génica según la constitución genética individual.

En México, el cáncer de mama a partir del año 2006 es la segunda causa de muerte en mujeres entre 30 y 54 años (Secretaría de Salud, 2001). El cáncer de mama constituye uno de los primeros ejemplos a la traducción de la investigación genómica a las aplicaciones en nutrición. Actualmente, las investigaciones se han orientado al

desarrollo de técnicas moleculares y análisis por microarreglos de ADN para detectar las diferencias de expresión entre miles de genes simultáneamente y así crear perfiles que indiquen el estado de avance de la propia enfermedad (Ferguson *et al.*, 2011).

La expresión de genes por microarreglos de ADN es un tema de vanguardia para investigar las redes complejas de genes y su relación con la nutrición. El cáncer de mama es una enfermedad compleja, caracterizada por la heterogeneidad de las alteraciones genéticas y la influencia de diversos factores ambientales. Por lo tanto, se convierte en uno de los primeros ejemplos para aplicaciones de la investigación genómica nutricional. Recientemente, se han publicado a nivel mundial algunos artículos que muestran los efectos de micronutrientes sobre la transcripción de genes asociados al cáncer de mama como es el caso del GPX. Por ejemplo, se han realizado investigaciones donde el selenio que está implicado en la defensa del organismo contra el estrés oxidativo y participa en varios procesos celulares (Jaworska *et al.*, 2012).

Un ejemplo de este aporte en nutrigenómica ha sido el que desarrolla el cuerpo

de investigación en Tecnología y Ciencias Aplicadas de la Universidad Iberoamericana León, el cual se ha dado a la tarea de realizar estudios sobre el efecto de ciertos micronutrientes en la modificación de la expresión de genes asociados a enfermedades crónicas. Para el caso de cáncer, se han realizado búsquedas de genes responsables del cáncer de mama, encontrándose alrededor de 80 genes involucrados en esta enfermedad. Asimismo, se han analizado sus respectivos niveles de expresión por microarreglos y su relación con el consumo de selenio. También se investiga la agrupación de las redes de genes mediante la aplicación del procedimiento matemático, Análisis de los Componentes Principales (PCA) para la expresión del gen o genes y de esta manera se construye una red de interacción entre los genes determinando la relación de la inhibición de estos genes con la suplementación de selenio o algún otro micronutriente (Torres *et al.*, 2012). Asimismo, se ha estudiado cómo algunos micronutrientes tienen un efecto específico para la prevención del cáncer de mama, por ser un poderoso antioxidante, además de que está correlacionado fuertemente con determinado grupo de genes, como se observa en la Tabla I.

### Genes y cáncer de mama

Estudio	Genes	Resultados
Jaworska, K. <i>et al.</i>	GPX1 GPX4	Identificación de genes relacionados con el metabolismo del selenio, incluyendo la glutatión peróxidasa (GPX) y tiorredoxina reductasas (TXNRD) que a su vez están involucrados con el cáncer de mama.
Lubiński, J. <i>et al.</i>	TXNRD2 BRCA1 TP53	

Tabla I. Principales genes que responden al metabolismo del selenio

Entre los avances más recientes de esta investigación está la revisión de algunos genes responsables del cáncer de mama en bases de datos internacionales. Se han identificado numerosos factores involucrados en la carcinogénesis mamaria. La mayoría corresponden a alteraciones genómicas, como cambios en los niveles de expresión de los genes BRCA1, BRCA2, ERBB2, GPX1, GPX4, y activación de oncogenes como el TP53 e inactivación de genes supresores de tumores en cánceres esporádicos.

### Conclusión

La relación entre la dieta y el cáncer de mama es un tema complejo que requiere ser abordado desde distintos enfoques y con una visión integradora interdisciplinaria. Dado que las alteraciones que desencadenan el cáncer ocurren a nivel de ADN y de otros procesos moleculares, el avance en las técnicas genómicas y de la nutrición molecular permitirá entender cómo los componentes que aporta la dieta participan en los diferentes estados de la carcinogénesis.

La investigación en nutrición ha pasado de la epidemiología a la biología molecular y la genómica. La nutrigenómica se ha convertido en un campo multidisciplinario de la ciencia nutricional, que compromete investigaciones que tienen como objetivo saber cómo la dieta puede influir en la salud del individuo. Existen en la actualidad estudios que comprueban con fundamento científico que los compuestos bioactivos como el selenio pueden interactuar con los genes que afectan a los factores de transcripción, expresión de proteínas y producción de metabolitos. Estas nuevas tecnologías de expresión nos permitirán comprender las intrincadas redes de interacción entre genes y nutrientes, orientándonos cada vez más hacia el concepto de las dietas de diseño individual.

El consumo de selenio y otros micronutrientes en pacientes con cáncer de mama podría contribuir de forma benéfica por la propia modificación de su expresión génica. La investigación de nutrigenómica basada en el análisis de microarreglos podría resolver significativamente algunos problemas de salud en México. ■

### REFERENCIAS ■

- Ferguson, L.R. y Karunasinghe, N. (2011). "Nutrigenetics, nutrigenomics, and selenium". *Frontiers in genetics*, Vol. 2, No. 15, p. 15.
- Jaworska, K. et al. (2012). "Selenium and genotypes as marker of risk in BRCA1 mutation carriers". *Hereditary Cancer in Clinical Practice*, No. 10 (Suppl 1):A8, Annual Conference on Hereditary Cancers Szczecin, Poland.
- Lubinski, J., et al. (2012). "Prospective observation of breast/ovarian cancer risk in BRCA1 carriers depending on serum selenium level optimized with diet". *Hereditary Cancer in Clinical Practice*. No. 10 (Suppl 1):A11", Annual Conference on Hereditary Cancers Szczecin, Poland.

Lund, E. (2007). "Cohort profile: The Norwegian Women and Cancer Study – NOWAC – Kvinner og kreft". *Int. J. Epidemiol.*, Vol. 37, No. 7, pp. 36-41.

Mac Gregor, J.T., Wehr, C.M., Hiatt, R.A., Peters, B. y Tucker, J.D., Langlois R.G., Jacob R.A., Jensen R.H., Yager J.W., Shigenaga M.K., Frei B., Eynon B.P., Ames B.N., (2000). "Spontaneous genetic damage in man: evaluation of interindividual variability, relationship among markers of damage, and influence of nutritional status". *Mutat Res.*, Vol. 377, No. 1, pp. 125-135.

Marti, A., Moreno-Aliaga, Ma. J., Zulet, Ma. A. y Martínez, J. A. (2005). "Avances en nutrición molecular: nutrigenómica y/o nutrigenética" en *Nutr. Hosp.* Vol. 337, pp.125-135.

Secretaría de Salud, (2001) [citada 2012]. "Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas" [database Internet]. Disponible en: <http://www.dgepi.salud.gob.mx/diveent/RHNM.htm>.

Reszka Edyta (2006). "Genetic polymorphism of xenobiotic metabolising enzymes, diet and cancer susceptibility" en *British Journal of Nutrition*, October, vol. 96, No. 04, pp. 609-619.

Torres-Glez, L.A., Alférez-Rayas, S. (2012). "The role of nutrigenomics in gene expression microarray of breast cancer and selenium intake", Congress International of Nutrigenomics INCON 2012, AMMFEN 2012.

