Facultad de Ciencias de la Salud y del Deporte - Huesca

Universidad Zaragoza

Grado en Nutrición Humana y Dietética

TRABAJO FIN DE GRADO

EL PAPEL DE LA NUTRIGENÉTICA Y LA NUTRIGENÓMICA EN LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

THE ROLE OF NUTRIGENETICS AND NUTRIGENOMICS IN CANCER PREVENTION. BIBLIOGRAPHICAL REVIEW.

Autora: Ariadna Fuertes Pascual

Directora: Patricia Meade Huerta

Área: Bioquímica y Biología Molecular

Huesca, junio de 2022

ÍNDICE

1. RESUMEN 2
2. INTRODUCCIÓN 3
3. OBJETIVOS 8
4. MATERIAL Y MÉTODOS 9
5. RESULTADOS 10
5.1. Nutrientes 11
5.1.1. Vitaminas 11
Vitamina A 11
Vitamina C 12
Vitamina D 13
Ácido fólico 13
5.1.2. Ácidos grasos poliinsaturados 14
5.1.3. Polifenoles 16
Galato de epigalocatequina (EGCG) 17
Curcumina 17
Resveratrol 18
Isoflavonas 18
5.1.4. Prebióticos, probióticos y fibra dietética 19
5.2. Cáncer de mama 20
5.3. Cáncer de colon 24
6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES 29
7. BIBLIOGRAFÍA 35

1. RESUMEN

El cáncer es una enfermedad genética multifactorial cuya incidencia va en aumento y en la que se deben tener en cuenta muchos aspectos a la hora de su estudio, uno de ellos es el factor dietético. A medida que avanzan las investigaciones se ve más clara la conexión entre el genoma y la dieta. Por ello, estudiando el perfil genómico de los pacientes y su ingesta, se puede obtener gran información, y por tanto, intervenir en la prevención y/o desarrollo de enfermedades, en este caso del cáncer.

El objetivo del presente trabajo es analizar la conexión entre la dieta y el aumento o la disminución del riesgo de padecer cáncer, destacando aquellos factores que favorezcan su prevención. Para ello, se ha realizado una revisión bibliográfica de los estudios científicos publicados hasta la fecha centrados en el efecto dietético sobre la carcinogénesis (nutrigenómica) y sobre la predisposición genética a desarrollar cáncer (nutrigenética).

Se ha podido comprobar que ciertos micronutrientes ayudan a preservar la estabilidad del ADN, evitando así la generación y proliferación de neoplasias. Cabe destacar el papel protector de las vitaminas A, D, E y ácido fólico frente al daño causado por especies reactivas de oxígeno (ROS), la labor antioxidante de los ácidos grasos omega-3 o distintos tipos de polifenoles, y la preservación de la microbiota intestinal por el consumo de probióticos, prebióticos y fibra.

Palabras clave: Cáncer, Prevención, Genética y Nutrición.

2. INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) "Cáncer es un término genérico que designa un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo. Una característica definitoria del cáncer es la multiplicación rápida de células anormales que se extienden más allá de sus límites habituales y pueden invadir partes adyacentes del cuerpo o propagarse a otros órganos, proceso denominado metástasis".

Hoy en día, podemos afirmar que el cáncer es una de las enfermedades más comunes y una de las principales causas de muerte en todo el mundo, con casi 10 millones de fallecimientos en el año 2020 (1). En ese año los tipos de cáncer más comunes fueron de mama, de pulmón, colorrectal y de próstata (Figura 1).

Estos datos varían ligeramente si se clasifican por sexos. En el caso de las mujeres, el más común es el cáncer de mama (25,8%), seguido del colorrectal (9,9%); en cambio, en el caso de los hombres el cáncer de pulmón (15,4%) se encuentra a la cabeza, seguido muy de cerca por el de próstata (15,1%) (2).

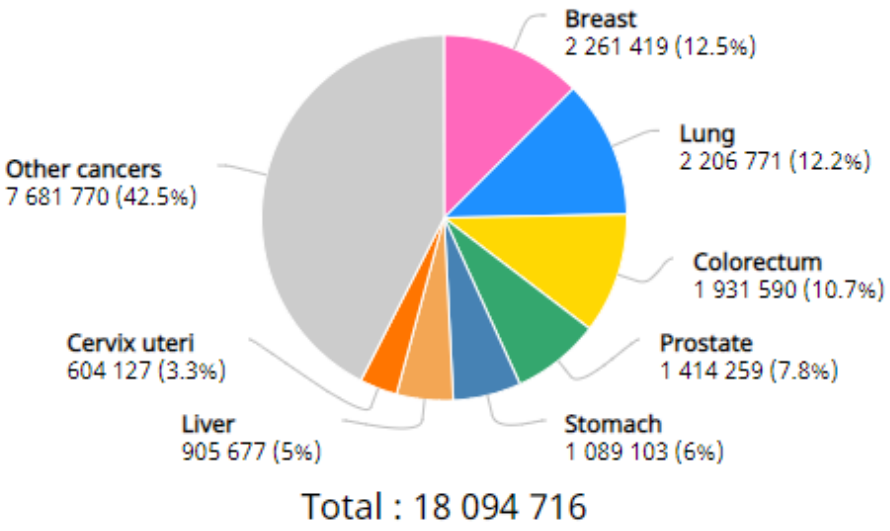

Figura 1. Número estimado de nuevos casos en 2020 IARC (2)

A pesar de ello, los cánceres que causan mayor número de fallecimientos son, en orden descendente, pulmonar, colorrectal, hepático, gástrico y de mama, principalmente (1).

El cáncer es una enfermedad multifactorial, y entre el 30% y el 50% de los casos se podrían evitar. Para ello, se deben disminuir los factores de riesgo, como el consumo de tabaco y/o alcohol, la inactividad física, la contaminación del aire y una dieta poco saludable (1). Incluso, algunos estudios afirman que

tan solo el 5% de los casos de cáncer son heredados, por tanto, el 95% restante se originaría por exposición a factores de riesgo (3). Los compuestos naturales de la dieta pueden influir en el riesgo de cáncer y el comportamiento del tumor; se sabe que alrededor del 30-40% de los casos de cáncer están influenciados por la dieta (4).

La enfermedad se inicia en el momento en el que hay una mutación en el ADN de una única célula. Si dicha célula alterada genéticamente está en contacto prolongado y continuo con el agente carcinógeno (factor de riesgo), se transforma en una célula maligna que empieza a multiplicarse descontroladamente, así el cáncer estaría presente en el organismo y empezarían las primeras manifestaciones clínicas propias de la enfermedad.

Durante la replicación, las células necesitan contrarrestar las alteraciones en el ADN originadas por agentes tanto endógenos como exógenos. El éxito de este proceso es crucial para preservar la estabilidad genómica. Para resolver o reducir estos problemas, las células usan caminos de detoxificación como mecanismos de vigilancia llamados puntos de control, los cuales sirven para detectar el problema y coordinarse para repararlo antes de continuar con el ciclo celular (3).

La variación genética es la base principal de la divergencia entre personas en respuesta a la dieta (5). Las más frecuentes en humanos son los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, *single nucleotide polymorphism*), es decir, polimorfismos que producen una variación en un único par de bases (6), los cuales son importantes en la heterogeneidad genética de la población humana. Hasta el momento se han identificado miles de regiones genéticas (más de 16.000 SNP). Un SNP no siempre está relacionado con un trastorno específico, ya que, la mayoría se encuentran en una parte del genoma que no tiene una función crítica; pero sí que se ve afectado negativamente por la presencia de agentes tóxicos o positivamente por agentes quimio-preventivos (5).

Gran evidencia respalda el papel clave de los factores genéticos en el desarrollo del cáncer. Estos factores genéticos, como la inestabilidad del ADN y las alteraciones genéticas se ven afectados por la nutrición (5). Una dieta inadecuada puede incrementar la mutación genética y las alteraciones cromosómicas en la población humana de forma similar al aumento causado por la exposición a la radiación, los mutágenos o los carcinógenos (3). Se ha visto que los nutrientes pueden interactuar con el genoma y modular la expresión génica, manipulando la respuesta metabólica individual y disminuyendo así la predisposición a la enfermedad (7).

Existen unas recomendaciones dietéticas diarias (RDA) de micronutrientes tradicionalmente definidas para prevenir los síntomas de enfermedades deficitarias. Estas pretenden cubrir las necesidades del 95% de la población sana; sin embargo, para la realización de recomendaciones individualizadas, la complejidad aumenta y se requiere de información de subgrupos con perfiles genéticos diferentes y sus interacciones con las dietas (8).

En los últimos años en el campo de la Nutrición ha surgido una nueva área que se encarga del estudio de la interacción gen-nutriente, la Genómica Nutricional. Esta explora las interacciones funcionales de los alimentos y sus componentes con el genoma a nivel molecular, celular y sistémico, con el objetivo de prevenir o tratar enfermedades a través de la dieta (7), basándose en los siguientes principios (9):

- Hay acciones de los componentes de la dieta sobre el genoma humano, que directa o indirectamente, pueden alterar la expresión o estructura de los genes.
- En algunos individuos y bajo ciertas circunstancias, la dieta puede ser un factor de riesgo para una enfermedad.
- Algunos genes regulados por la dieta, o sus variantes comunes, pueden jugar un papel importante en el inicio, incidencia, progresión y/o severidad de las enfermedades crónicas.
- El grado en el cual la dieta influye sobre el binomio salud-enfermedad puede depender de la constitución genética individual.
- Cualquier intervención dietética basada en el conocimiento de las necesidades nutricionales, el estado nutricional, y el genotipo será útil para prevenir, mitigar, o curar las enfermedades crónicas.

La Genómica Nutricional se subdivide en dos ramas: Nutrigenética y Nutrigenómica. La Nutrigenética se encarga del estudio de la influencia de las variaciones genéticas (polimorfismos) en la respuesta del organismo a los nutrientes. Tiene como objetivo caracterizar cómo las distintas variantes del genoma humano influyen en la respuesta del organismo a los nutrientes, aumentando o disminuyendo el riesgo a padecer enfermedades relacionadas con la nutrición. Por otra parte, la Nutrigenómica se centra en el estudio de los nutrientes sobre la expresión de los genes. Su objetivo principal es entender cómo los nutrientes que incorporamos con la dieta influyen en la homeostasis celular, alterando la actividad génica, la producción de proteínas y/o la producción de metabolitos (Figura 2) (7).

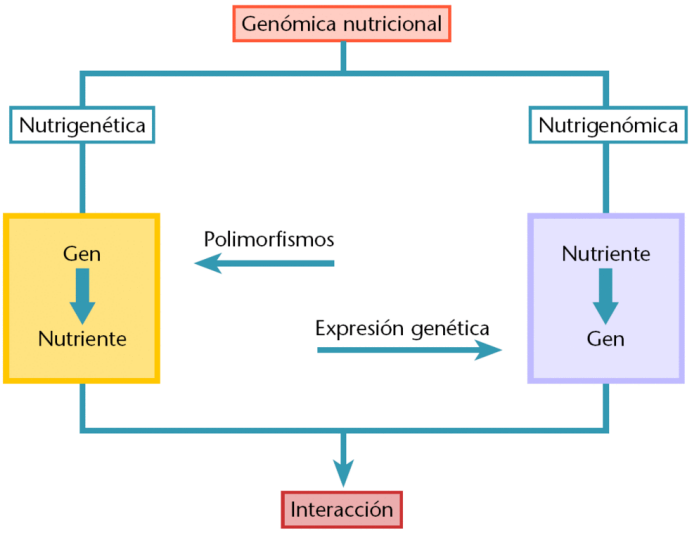

Figura 2. Genómica Nutricional e interacción nutriente-gen (8)

Por otra parte, la Genómica Nutricional tiene su base en el estudio de otras "ómicas", que son la transcriptómica, proteómica, epigenómica (o epigenética) y metabolómica (9). La epigenética hace referencia a todos los procesos que modifican la expresión de los genes, sin alterar su secuencia. Por ello, es excepcionalmente importante, ya que explica cómo nutrientes y compuestos bioactivos de la comida pueden causar una activación o desactivación de los genes sin provocar ningún cambio en la secuencia de ADN (3). La transcriptómica se encarga del estudio completo de moléculas de ARN mensajero, la proteómica del conjunto total de moléculas proteicas, y, la metabolómica del conjunto completo de metabolitos y macromoléculas presentes en una célula, tejido u órgano (7).

Los cambios proteómicos y metabolómicos están interconectados, y además pueden ser usados para realizar un seguimiento en las alteraciones bioquímicas de diferentes tipos de cáncer (4).

La Nutrigenética está involucrada en el manejo del mecanismo de las variaciones genéticas que definen el riesgo de los individuos a las enfermedades, las ingestas diarias recomendadas de nutrientes, la respuesta metabólica celular y el comportamiento frente a los componentes dietéticos bioactivos con el objetivo principal de aclarar el impacto de la variabilidad génica en la interacción entre nutrientes y enfermedades. Por el contrario, la Nutrigenómica está dirigida a revisar y estudiar el impacto del genoma de la nutrición, interesándose por el efecto funcional de los componentes de los alimentos a través del estudio de las ciencias ómicas.

Ambas, exploran la interacción entre nutrientes y genes. Sin embargo, son claramente distintas en cuanto a los mecanismos de interacción nutriente-gen que determinan el desarrollo de enfermedades. La Nutrigenómica también caracteriza el impacto de todos los aspectos de los nutrientes en base a la alimentación, limitación dietética o suplementación nutricional sobre la expresión génica. Esto dirigirá el interés al efecto de los nutrientes en todo el genoma sobre el transcriptoma, el proteoma y el metaboloma en células, tejidos u órganos. Esta información puede ser útil para entender cómo los nutrientes pueden afectar las vías metabólicas y cómo se pueden inhibir estas regulaciones en la fase temprana de las enfermedades relacionadas con la dieta y dependientes de esta (Figura 3) (5).

En el futuro, se establecerá una dieta tras una prueba particular basada en el estudio de los SNP del individuo para un asesoramiento dietético personalizado. Este importante progreso será posible gracias a los avances en las ciencias "ómicas" nombradas con anterioridad, y que llevarán a lo que llamamos nutrición personalizada. Además, esto implica el uso de las herramientas genómicas pertinentes para evaluar el efecto de un estímulo nutricional, mediante la evaluación de patrones que llevaría a la identificación de dianas moleculares relacionadas con la prevención y el retraso de la progresión de enfermedades como el cáncer (4).

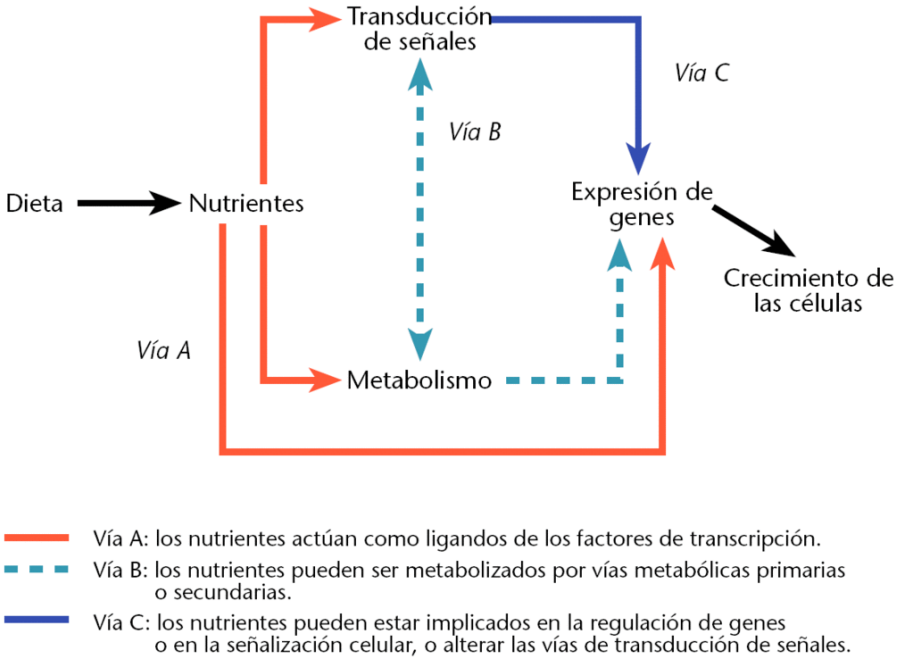

Figura 3. Destino y papel de los nutrientes en las células (8)

3. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo fin de grado es analizar la conexión entre la dieta y el cáncer.

Objetivos específicos:

- Describir el efecto de la interacción de los nutrientes o los componentes de estos con el genoma y su relación con la formación de neoplasias.
- Evaluar el efecto de los nutrientes o los componentes de estos sobre la prevención y el desarrollo del cáncer de mama.
- Evaluar el efecto de los nutrientes o los componentes de estos sobre la prevención y el desarrollo del cáncer de colon.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Con la finalidad de alcanzar el objetivo de este estudio, se realizó una revisión bibliográfica de la literatura científica disponible. Se consultaron revisiones sistemáticas y revisiones científicas, así como artículos científicos originales. Las diferentes bases de datos consultadas fueron *Pubmed*, *Medline* o *Google Scholar*, además de la biblioteca de la Universidad de Zaragoza (*AlcorZe*).

Inicialmente se llevó a cabo la búsqueda de revisiones sistemáticas publicadas en los últimos 10 años. Con términos Mesh como " nutrigen* AND cancer ", " diet AND cancer prevent* ", " cancer AND nutri* ". Se obtuvieron artículos de interés general que sirvieron de ayuda para ordenar el trabajo y recabar los nutrientes más estudiados y de los que se disponía mayor información en relación con el cáncer.

Por otra parte, para la obtención de datos más específicos o de diferentes ensayos clínicos, sobre todo para los apartados de cáncer de mama y cáncer de colon, se acabó sobrepasando el límite de 10 años de antigüedad.

El criterio de selección de los artículos se basó en el criterio personal de la autora y la directora de este trabajo de fin de grado.

Además, se utilizaron páginas web oficiales como la OMS (Organización Mundial de la Salud), el IARC (*International Agency for Research on Cancer*) o el Instituto Nacional del Cáncer para la obtención de definiciones, características u otras palabras técnicas relacionadas con el cáncer o la genética.

5. RESULTADOS

La dieta es una mezcla de sustancias protectoras, cancerígenas y mutagénicas, la mayoría de ellas son metabolizadas por enzimas en el proceso de biotransformación. Los polimorfismos genéticos cambian la expresión de las proteínas, es decir la función de estas enzimas, pudiendo modificar el riesgo de desarrollar cáncer.

Hay más de 25.000 bioactivos diferentes presentes en los alimentos ingeridos por el ser humano, y de estos, más de 500 han demostrado ser posibles agentes predisponentes en la patogénesis del cáncer. Estos compuestos bioactivos pueden provenir de diferentes fuentes alimentarias tanto vegetales (fitonutrientes) como animales (zoonutrientes). Se clasifican según la interacción con determinados polimorfismos genéticos y cómo se afectan entre sí cuando están presentes en alimentos cancerígenos y anti-cancerígenos (Figura 4).

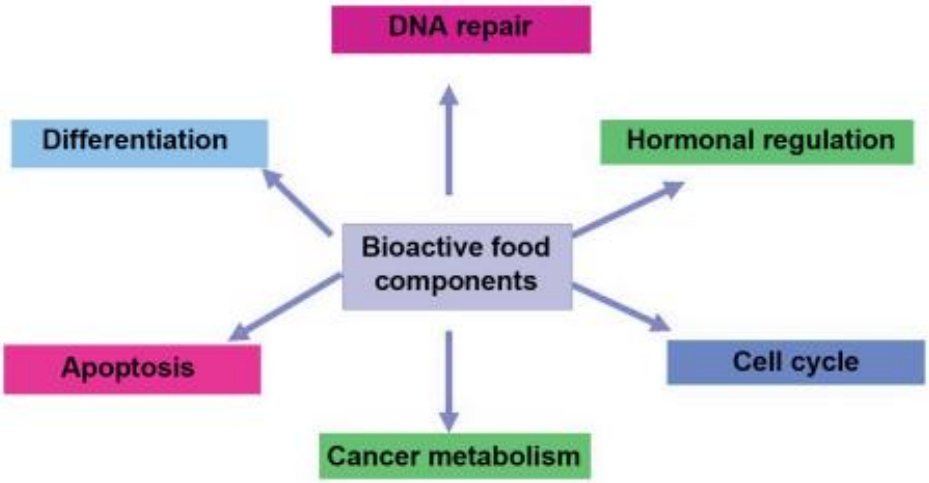

Figura 4. Influencia de los componentes bioactivos de la dieta asociados a procesos cancerígenos (10)

Una dieta que contenga micronutrientes protectores (anti-carcinógenos y anti-mutágenos) puede modular el riesgo de desarrollar cáncer, especialmente en individuos genéticamente susceptibles. Además, también se debe tener en cuenta que las interacciones entre los diferentes tipos de alimentos afectan a la respuesta general del organismo (5).

El patrón general indica que la comida vegetariana, exceptuando el azúcar y las bebidas alcohólicas, suele estar asociada con la prevención del cáncer. Mientras que los alimentos de origen animal se asocian con frecuencia con el aumento del riesgo de cáncer. De hecho, la primera recomendación de la WCRF (*World Cancer Research Fund international*) para reducir el cáncer indica elegir una dieta basada en plantas, rica en variedad de verduras, frutas, legumbres y alimentos amiláceos mínimamente procesados (3).

5.1. Nutrientes

5.1.1. Vitaminas

Como se ha mencionado anteriormente, una de las consecuencias del daño oxidativo a los nucleótidos es la generación de una mutación o bien, la alteración en la expresión de un gen. Por esta razón, la célula tiene sistemas que le permiten por un lado prevenir que el daño ocurra, y por otro, una reparación rápida y eficaz. Sin embargo, una frecuencia elevada en el daño oxidativo de nucleótidos libres o en el ADN hacen que los sistemas de protección fallen (11).

El Instituto Nacional del Cáncer define a las especies reactivas de oxígeno (ROS) como tipos de moléculas inestables que contienen oxígeno y que reaccionan fácilmente con otras moléculas de la célula (12). Estas reacciones se traducen en daños celulares que ocasionan mutaciones, estas, activan a los oncogenes y producen la inactivación de genes supresores de tumores y, en consecuencia, el inicio de la neoplasia (11).

En los alimentos existen inhibidores naturales de los agentes oxidantes, los cuales son importantes en la prevención del cáncer. Se ha visto que la ingesta diaria de antioxidantes no solo protege contra el cáncer, sino también frente a enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas. Algunas vitaminas como la A, C, E, D y B9, esta última más conocida como ácido fólico, presentan un papel muy importante en la detoxificación de ROS (3).

Vitamina A

La vitamina A es una vitamina liposoluble que se encuentra en productos de origen animal; también la podemos encontrar en forma de precursores, conocidos como provitamina A, presentes en alimentos de origen vegetal como el betacaroteno.

Entre las diversas funciones que se le atribuyen podemos destacar el poder antioxidante, protegiendo contra el estrés oxidativo y el daño del ADN, pero también a nivel celular ya que modula el crecimiento de las células. Algunos estudios realizados en animales han demostrado que la vitamina A o sus

análogos, los retinoides, tienen la capacidad de reducir la carcinogénesis de pulmón, cabeza y cuello; se demostró la inhibición de la lesión premaligna a través de la regulación de genes involucrados en el crecimiento y diferenciación celular (13).

Los efectos asociados a la vitamina A se completan principalmente a través del ácido transretinoico (ATRA), que se dirige a una amplia gama de receptores nucleares donde sus elementos de respuesta son capaces de activar las cascadas de cinasas (tipo de enzimas que añaden fosfatos a otras moléculas, como azúcares o proteínas, haciendo que dichas moléculas se vuelvan activas o inactivas (12)). Por ejemplo, se ha visto que la metilación del promotor del receptor del ácido retinoico (RAR) se puede utilizar como marcador diagnóstico predictivo para las células cancerosas pulmonares (14).

En la actualidad la asociación entre vitamina A (incluidos el retinol y los carotenoides) y el cáncer sigue siendo controvertida, debido a que no se puede confirmar que los efectos preventivos se deban realmente a los carotenoides ya que, los mismos alimentos contienen otras sustancias como el folato o la vitamina C que podrían interferir en dichos resultados (13,14).

Vitamina C

A la vitamina C se le atribuyen propiedades anticancerígenas debido a su función antioxidante. El ácido ascórbico produce pequeñas cantidades de peróxido de hidrógeno, las cuales generadas a partir de altas dosis de vitamina C pueden ser letales para las células cancerosas debido a sus bajas cantidades de mecanismos enzimáticos y no enzimáticos de procesamiento de peróxido de hidrógeno. Por lo que, la acumulación de este, a través de la inducción de la apoptosis, puede conducir eventualmente a la lisis de células tumorales (15). Estos fueron los resultados obtenidos de varios estudios realizados en cáncer de lengua y laringe.

A parte de la participación de la vitamina C en el estrés oxidativo, se ha demostrado que este principio activo inhibe la formación de compuestos cancerígenos de N-nitrosamina y modula la respuesta inmune.

Estos mecanismos moduladores pueden explicar la relación inversa entre la variación en la cantidad de ácido ascórbico ingerido y sus efectos en diferentes tipos de cáncer como pulmón, estómago, laringe, cabeza y cuello, mama y colon. Aunque actualmente las dosis dependen del tipo de cáncer, por ejemplo, en melanoma altas dosis indujeron apoptosis, mientras que bajas promovieron la proliferación celular (13).

Los estudios epidemiológicos revelaron que la vitamina C puede reducir el riesgo de tumores malignos. Aunque la evidencia indica que su suplementación no tiene efectos en la reducción de cáncer (3). A pesar de ello, no se debe olvidar que estos beneficios se obtienen en combinación con otros compuestos, los cuales obtenemos siguiendo una dieta saludable rica en frutas y verduras (13).

Vitamina D

Otro tipo de vitamina que se ha asociado con un bajo riesgo de desarrollar cáncer es la vitamina D, conocida por su relación con el metabolismo óseo.

Diversos estudios han demostrado que esta vitamina tiene propiedades protectoras frente a diversos tipos de cáncer; especialmente los de boca, cabeza y cuello, mama, ovario, próstata y colon (13). Aunque otros respaldan que la vitamina D no responde igual ante todos los tipos de cáncer, siendo el de colon el más convincente.

La obtención de estos beneficios depende del momento, duración, exposición, especificidad del tejido, factores del estilo de vida y los polimorfismos genéticos.

El gen relacionado con la vitamina D estudiado con mayor frecuencia es el receptor de vitamina D (VDR) (16). El VDR es un factor de transcripción que dirige genes con funciones clave en los procesos celulares relacionados con el metabolismo, la inflamación, el crecimiento y la diferenciación celular (13).

Dicho receptor podría estar asociado a una mayor susceptibilidad de desarrollar cáncer o a un curso más agresivo de la enfermedad. Más de 470 SNP se han descubierto en este gen, aunque la mayoría son de baja frecuencia alélica (alelo poco común en la población).

Se ha visto que marcadores como el Índice de Masa Corporal (IMC) y la ingesta o el gasto energético pueden influir en la relación entre el VDR y el riesgo de desarrollo de neoplasias, de tal manera que este riesgo aumentaba hasta el doble en los casos de personas obesas. También se observó un incremento de hasta 2,5% en los sujetos que presentaban un consumo bajo de calcio o grasa (16).

Aunque se haya demostrado esta asociación indirecta entre la vitamina D y la prevención y/o progresión del cáncer, estudios demuestran que la suplementación con vitamina D3 no reduce la incidencia de aparición de esta enfermedad en sujetos que al inicio de este no presentaban deficiencia de dicha vitamina (17).

Ácido fólico

Actualmente el ácido fólico o mejor dicho el folato, su forma natural presente en los alimentos, está en intenso debate sobre sus efectos pro o anticancerígenos (13).

El cuerpo humano necesita folato para sintetizar, reparar y metilar el ADN, así como para actuar como cofactor (3). Por lo que, tanto su exceso como su déficit pueden causar la perturbación de estos procesos acelerando los mecanismo de envejecimiento y los procesos cancerígenos (13).

Aunque algunos estudios indican que su acción en el cuerpo depende independientemente de los sujetos, ya que se ha visto que en unos puede inhibir el desarrollo de masas malignas, mientras que en otros puede contribuir a su progresión. Varios estudios relacionan el estado del folato con varios tipos de cáncer como linfoma, leucemia, cáncer colorrectal, de mama y de próstata.

Un gen importante implicado en el metabolismo del ácido fólico es el de la enzima metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR). El polimorfismo C677T a nivel de este gen induce al aumento en la producción de la homocisteína, lo que hace que aumente el riesgo cardiovascular (18), y a la hipometilación del ADN, pudiendo activar oncogenes y secuencias repetitivas, incrementando la inestabilidad cromosómica (19). Estos efectos están asociados con un mayor riesgo de desarrollar cáncer colorrectal, de mama o leucemia.

Respecto a su uso como agente terapéutico, el ácido fólico se ha utilizado en combinación con otros compuestos como paliativo de los efectos secundarios causados por la quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón. Sin embargo, no se han demostrado efectos significativos en la prevención de adenomas, aunque sí que se valora su estudio como efecto adyuvante (13).

5.1.2. Ácidos grasos poliinsaturados

El concepto de mediadores inflamatorios en biología del cáncer revela un vínculo claro entre la inflamación y la oncogénesis. El microambiente del tumor contiene varios mediadores inflamatorios que son esenciales para el desarrollo, la progresión, la invasión y la metástasis tumoral. Los nutrientes de la dieta pueden interactuar y provocar la supresión de la señalización de mediadores inflamatorios relacionados con el cáncer (4).

Los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA, por sus siglas en inglés) son unos de los nutrientes más influyentes en los procesos inflamatorios, los cuales son esenciales para la homeostasis celular. Ya que, una producción desequilibrada de lípidos metabólicos pro y antiinflamatorios puede activar la proliferación tumoral (Figura 5) (13).

Los efectos anticancerígenos atribuibles a los ácidos grasos omega-3, DHA (ácido docosahexaenoico) y EPA (ácido eicosapentaenoico) concretamente, incluyen interacciones directas en el cambio de la composición de las membranas celulares y su función, activando o suprimiendo moléculas de señalización, interactuando directamente con el ADN y con las proteínas que afectan al procesamiento de los factores de transcripción. También, se ha estudiado que debido a su alto contenido en dobles enlaces, en lugar de ser prooxidantes, el EPA y el DHA pueden actuar como eliminadores de especies reactivas de oxígeno (ROS), lo que parece ser un mecanismo clave para inducir la apoptosis de ciertas células tumorales (20).

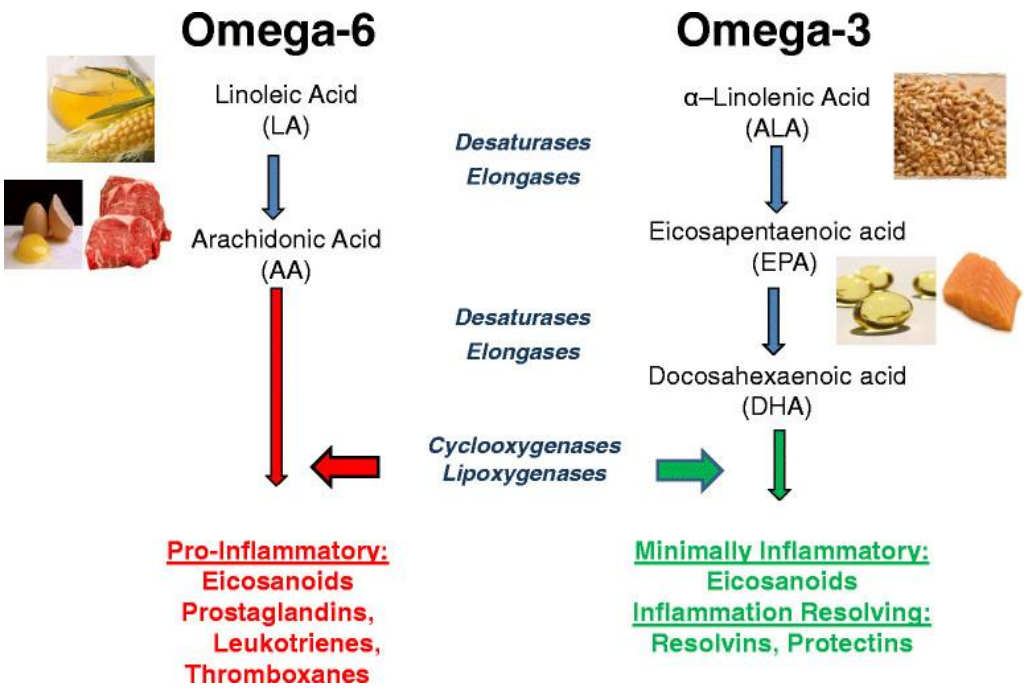

Figura 5. Efectos de los ácidos grasos omega-6 y omega-3 en la respuesta inflamatoria (21)

Las grasas poliinsaturadas (omega-3 y 6) se oxidan formando eicosanoides (tromboxanos y prostaglandinas). Estos compuestos están involucrados en el crecimiento y la diferenciación celular, la modulación inmune y en el proceso antiinflamatorio.

En la síntesis de eicosanoides la ciclooxigenasa-2 (COX-2) actúa como enzima clave, debido a que ha demostrado ser un marcador de carcinogénesis. Los estudios demuestran que niveles elevados de esta enzima aumentan el riesgo de padecer cáncer; de la misma forma, la utilización de supresores de dicha enzima se asocia con una disminución de riesgo oncológico.

La sobreproducción de COX-2 se da cuando se produce un desajuste dietético debido al exceso de ácidos grasos omega-6 no equilibrados con la cantidad adecuada de omega-3 (balance adecuado 4:1), ya que este último tiene un efecto inhibitorio sobre la enzima (22).

Varios estudios demuestran que el consumo de grasas marinas, es decir, presentes en pescados (sobre todo azules) y aceites de los mismos, se relaciona con una disminución de desarrollar cáncer de mama o próstata (22).

5.1.3. Polifenoles

Los polifenoles son un tipo de fitoquímicos, sustancias químicas no nutritivas presentes en las plantas que se sintetizan como un sistema de defensa y son responsables del color, sabor y aroma de las frutas y verduras (4). Son considerados la principal fuente antioxidante de nuestra dieta (3).

Hay más de 800 tipos diferentes de polifenoles los cuales se clasifican principalmente en ácidos fenólicos, flavonoides y no flavonoides (Figura 6) (4).

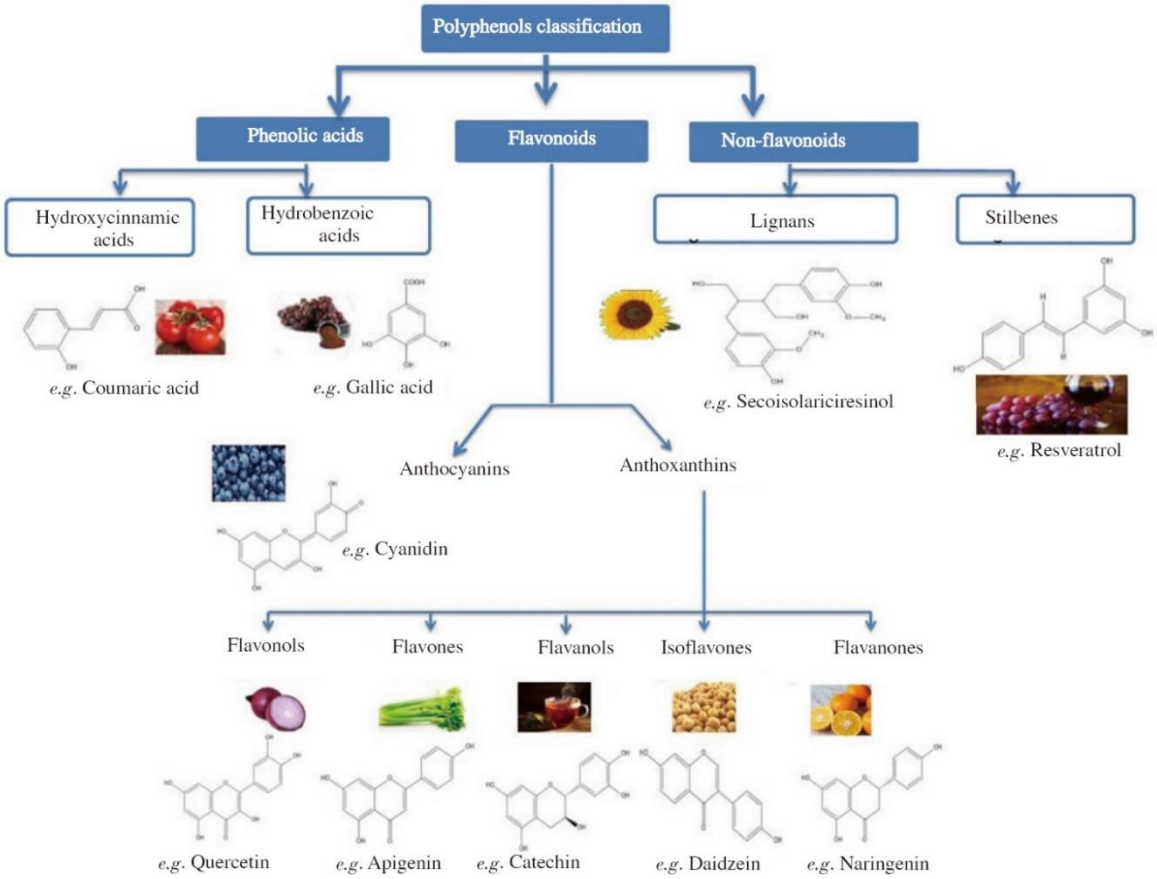

Figura 6. Clasificación de los polifenoles según la *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine 2021*

Varios estudios han demostrado que los polifenoles dietéticos tienen potenciales beneficios para la salud, incluida la prevención del cáncer. Se debe a que estos compuestos tienen la capacidad de inhibir

la ADN metiltransferasa (22), una enzima que interviene en la epigenética de los organismos, encargada de metilar zonas del ADN (23).

Se ha visto que diversos polifenoles tienen efectos importantes en la prevención del cáncer, como las antocianinas presentes en los frutos rojos, el ácido cafeico propio del café, la naringenina en los cítricos o incluso los propios alimentos como el aceite de oliva virgen extra. No obstante, en este trabajo se analizará el papel del galato de epigalocatequina, la curcumina, el resveratrol y las isoflavonas como agentes quimiopreventivos, por ser los compuestos más estudiados.

Galato de epigalocatequina (EGCG)

Artículos científicos acerca de los polifenoles presentes en el té sugieren que el galato de epigalocatequina (EGCG) es el componente bioactivo principal, sobre todo en el té verde (3). El EGCG ha demostrado tener la capacidad de inducir el proceso de apoptosis, principal protector contra la tumoro génesis, y, por tanto, la detención del ciclo celular en muchas células cancerosas (cáncer de próstata, mama y cuello uterino, entre otros) sin provocar ningún efecto sobre las células normales. Asimismo se le atribuye un efecto antioxidante, ya que sustancias como la quinona, producida por la oxidación del EGCG, en dosis superiores a 50 µg tiene efectos prooxidantes, lo que lleva a la activación de la autofagia y efectos antitumorales significativos (4).

No obstante, para el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos (NCI) los resultados de los estudios publicados que relacionan el consumo de té con un menor riesgo de padecer cáncer han sido inconsistentes. Esto se debe a que, a pesar de que sí se aprecia una reducción del riesgo hay muchas variables que difieren como los métodos de preparación, las clases y producción del té, la biodisponibilidad individual, el consumo concomitante de tabaco y/o alcohol, entre otras (3).

Curcumina

Otro polifenol importante en la prevención de cáncer es la curcumina, presente en especias como la cúrcuma y responsable de la pigmentación del curri. Este componente bioactivo de la dieta parece tener propiedades antiinflamatorias, antioxidantes, antiangiogénicas y anticancerígenas, por ello es usado como agente terapéutico en la medicina de países como India y China (24).

Su función anticancerígena se debe a su papel como potente agente hipometilante de ADN eficaz en la inactivación de protooncogenes y genes prometastásico; su rol antiinflamatorio, importante debido a que la inflamación está asociada con alteraciones epigenéticas, y su tarea de modificación de histonas relacionada con el silenciamiento (inhibición de la expresión) de los genes (22).

Un problema con el uso de la cúrcuma es su inestabilidad e insolubilidad en agua, lo que conduce a una baja biodisponibilidad. Este problema se puede mejorar utilizándola en combinación con la fosfatidilcolina, presente en la soja y la yema del huevo, aumentando de esta forma la quimioprevención o terapia cancerígena (24).

Resveratrol

El resveratrol es otro compuesto fenólico presente en la piel de las uvas rojas, vino y algunas bayas azules.

Tiene una importante actividad en la prevención de cáncer debido a su papel antioxidante, antiinflamatorio y modulador de apoptosis. Por ello, es considerado un fármaco epigenético capaz de ejercer su actividad anticancerígena modificando el estado de metilación de varios genes relacionados con varios tipos de cáncer (pulmón, piel, próstata y mama) y, por tanto, representa un potencial agente quimiopreventivo válido (10,22).

Isoflavonas

Las isoflavonas pertenecen al grupo de compuestos flavonoides, la clase más grande de polifenoles. Estas se encuentran en varias plantas como la soja y el haba (10). Varias investigaciones atribuyen a estos compuestos propiedades antiangiogénicas y anticancerígenas, aunque el más estudiado por el momento es la genisteína, fitoestrógeno presente principalmente en la soja (22).

La genisteína induce la expresión de los genes supresores de tumores (p16 y p21) al alterar la metilación en diferentes zonas del ADN como histonas y promotores. Por ello, se le otorga un importante papel en la prevención de cáncer de próstata, colon, esófago y mama (24). De este último, se darán más detalles en apartados posteriores.

Está claro que estos fitoquímicos naturales actúan como moléculas de señalización clave. Aunque, a pesar del aumento de investigaciones, los resultados siguen sin ser concluyentes y solo unos pocos casos se implementan en ensayos clínicos, siendo útiles como base para desarrollar nuevos agentes antitumorales, con efectos farmacológicos y biológicamente activos (4).

5.1.4. Prebióticos, probióticos y fibra dietética

La microflora intestinal está formada por 100 billones de bacterias de aproximadamente 400 especies distintas, de las cuales el 95% se encuentran en el intestino grueso (25).

La regulación de la composición del microbioma ofrece la posibilidad de prevención de enfermedades mediante el control de la afectación de las mucosas y del sistema inmune. Las infecciones son la causa de hasta el 15% de las neoplasias malignas a nivel mundial, por ejemplo la bacteria *Helicobacter pylori* y su relación con el adenocarcinoma gástrico o el virus del papiloma humano y su asociación con el cáncer de cuello de útero (13).

Se han propuesto tres mecanismos principales por los cuales las infecciones pueden causar cáncer (13):

- El agente infeccioso se vuelve persistente en el huésped, induciendo un estado de inflamación crónico.
- El agente infeccioso puede transformar directamente las células insertando oncogenes activos en el genoma del huésped o inhibiendo genes supresores de tumores.
- El agente infeccioso puede inducir inmunosupresión y, en consecuencia, reducir la inmunovigilancia.

De esta forma, la prevención de la carcinogénesis a través de la microbiota debe centrarse en al menos uno de estos tres mecanismos.

La ingesta de probióticos y prebióticos sirve de apoyo nutricional a las bacterias benignas que forman la microbiota. Los prebióticos son productos alimenticios no digeribles que estimulan el crecimiento de bacterias simbióticas ya presentes en el colon; en cambio, los probióticos se definen como aquellos alimentos o suplementos que contienen microorganismos vivos (25).

Varios estudios se centran en el efecto del consumo de prebióticos y probióticos de lácteos (fermentados o no) sobre el cáncer, los resultados tanto *in vitro* como *in vivo* indican que las bacterias probióticas reducen el riesgo, la incidencia y el número de tumores de colon, hígado y vejiga. Este efecto protector se puede atribuir a múltiples factores como la mejora del sistema inmunológico del huésped, la modulación del estrés oxidativo y la inflamación, y el mantenimiento de las poblaciones de bacterias beneficiosas (13).

La fibra dietética tanto soluble como insoluble también tiene un papel importante en la regulación del tránsito intestinal además de ser un potente anticancerígeno. La fibra soluble al entrar en contacto con el agua forma una solución viscosa que arrastra consigo agentes neoplásicos. Mientras que la fibra

insoluble acelera el tránsito intestinal por lo que limita el tiempo de contacto de las sustancias cancerígenas con la mucosa del colon (26).

También es importante destacar que, además de la propia fibra, los gases y los ácidos grasos de cadena corta que se generan en su fermentación colónica, son capaces de estimular el crecimiento del número de microorganismos del colon (26). Los cambios no son sólo físicos sino también a nivel del genoma, ya que implica una transferencia de genes a través de la transducción o conjugación bacteriana (27).

Por todos estos motivos se puede afirmar que una microbiota sana previene el riesgo de padecer varios tipos de cáncer, sobre todo en la protección frente a la neoplasia colorrectal.

En los puntos posteriores se tratan con más detalle el cáncer de mama y de colon. Debido a que el cáncer de mama es de los más comunes junto con el colorrectal, además de ser este último también uno de los tipos de cáncer que mayor número de fallecimientos causa.

5.2. Cáncer de mama

A pesar de los importantes avances en la investigación y las mejoras clínicas, el cáncer de mama aún representa un serio desafío para la salud pública tanto en términos epidemiológicos como económicos (28). Siendo este el cáncer más común entre mujeres y una importante causa de mortalidad.

En los últimos años la genética y la genómica han contribuido en el diagnóstico y pronóstico del tumor, allanando el camino hacia métodos más personalizados.

A continuación se muestra una selección de los estudios más representativos sobre la dieta y el riesgo de padecer cáncer de mama.

Hasta hace poco tiempo la mayoría de los estudios realizados en animales (más concretamente roedores) habían demostrado que los fitoestrógenos de la soja pueden actuar como el estrógeno endógeno del organismo, estimulando el crecimiento de los senos y por consecuente el crecimiento de las células cancerosas. Por ello, el consumo de soja estaba contraindicado en mujeres con alto riesgo de sufrir cáncer de mama (3). Sin embargo, estudios recientes han demostrado que los roedores procesan la soja de manera diferente a las personas y por tanto, no se han observado los mismos resultados en estudios realizados en seres humanos (29).

Concretamente, un estudio publicado en marzo de 2022 expone que el motivo principal de esta correlación es que las isoflavonas de la soja imitan la acción del estrógeno en los órganos al unirse y activar el receptor de estrógeno, disminuyendo la producción de dicha hormona, la cual está directamente relacionada con el cáncer de mama, sobre todo de tipo hormonal (30). Además también se ha asociado al papel concomitante que tienen las isoflavonas y las proteínas de la soja en la reducción de estrés oxidativo y la inflamación (31).

La mayoría de los estudios que avalan la correlación inversa entre el riesgo de padecer cáncer de mama y el consumo de soja se han realizado en países asiáticos, donde el consumo de soja y derivados de esta se incluyen en su patrón dietético habitual. Además, esta afirmación podría responder a la pregunta de por qué las tasas de mortalidad por cáncer de mama en estos países son menores.

Un estudio realizado en 200 mujeres chinas con cáncer de mama histológicamente confirmado y 420 controles, evaluó su ingesta en el último año mediante un cuestionario cuantitativo de frecuencia de consumo. Posteriormente se calcularon las ingestas diarias y se analizó el riesgo después de ajustar los factores desencadenantes. Se llegó a la conclusión de que la ingesta elevada de proteínas animales y carne roja aumentaba el riesgo de padecer cáncer de mama, mientras que un alto consumo de ácidos grasos poliinsaturados, betacarotenos, soja y productos elaborados parecía ser un factor protector frente a este tipo de cáncer (32).

Existe cada vez más evidencia de que consumir alimentos elaborados a base de soja como el tofu, el tempeh, el edamame, el miso o la bebida de soja puede reducir el riesgo de cáncer de mama. Esto podría deberse a que estos alimentos constituyen excelentes fuentes de proteína y su consumo remplaza otros alimentos menos saludables tales como grasas animales y carnes rojas o procesadas (29). De hecho, un metaanálisis realizado este año demuestra que las mujeres tanto pre como postmenopáusicas con alto consumo de soja tienen un menor riesgo de ser diagnosticadas con cáncer de mama en comparación con las mujeres que no incluyen la soja en su dieta (30).

Varios estudios han demostrado una asociación inversa entre la vitamina D y la ingesta de calcio frente a la densidad mamaria, al igual que ocurre frente a la alta exposición a la luz solar y el riesgo de cáncer de mama (28).

Knight et al., en el año 2007, realizó uno de los estudios más representativos, un estudio caso-control realizado en 972 mujeres recién diagnosticadas de cáncer de mama frente a 1.135 controles sanos. Encontraron pruebas que respaldan una asociación inversa entre las variables relacionadas con la vitamina D y el cáncer de mama en mujeres de hasta 69 años, con evidencia consistente de que la reducción del riesgo estaba asociada con la exposición solar y la incorporación a la dieta de fuentes dietéticas de vitamina D como la leche, pescados como el salmón o el atún y el aceite de hígado de

bacalao. Sin embargo, la relación observada dependía del momento de la exposición, la cual resultó ser de mayor protección durante la adolescencia, más concretamente entre los 10 y los 19 años (33).

Un estudio de la salud de la mujer realizado en EEUU analizó la asociación entre la ingesta de vitamina D y el riesgo de padecer cáncer de mama en un gran estudio de cohortes prospectivo. En él, participaron un total de 34.321 mujeres postmenopáusicas que completaron un cuestionario relacionado con su alimentación y el uso de suplementos dietéticos. Se realizó un seguimiento durante 18 años para determinar la incidencia de cáncer de mama. Para el cálculo de los riesgos relativos de cáncer de mama se valoró la ingesta dietética, los suplementos y el consumo total de vitamina D (dieta y suplementos). Como resultados se obtuvo que una ingesta de vitamina D superior a 800 UI/día parecía estar asociada a una disminución del riesgo de cáncer de mama (34).

Según el comité científico de la Asociación Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) la Ingesta Nutricional de Referencia (INR) para vitamina D en mujeres postmenopáusicas (mayores de 50 años) sería de 12,5 µg/día para mujeres comprendidas entre los 50 y los 69 años, y de 15 µg/día para mujeres mayores de 70 años (Figura 7) (35). Comparando los datos de la AESAN con el estudio anterior, se observa como factor protector en el cáncer de mama que la ingesta de vitamina D en mujeres postmenopáusicas debería incrementarse a 20 µg/día, el equivalente en microgramos de 800 UI/día.

Un estudio de cohortes sueco examinó la asociación entre el consumo de carotenoides dietéticos y el riesgo de padecer cáncer de mama. En el estudio participaron 36.664 mujeres sanas, los datos fueron recogidos mediante cuestionarios de frecuencia de consumo a lo largo de casi 9 años y medio. Durante ese periodo 1.008 mujeres fueron diagnosticadas con cáncer de mama. Los resultados asociaron inversamente el consumo de α- caroteno y β-caroteno con el riesgo de padecer dicho cáncer, sobre todo en mujeres fumadoras y que no complementaban su alimentación con suplementos dietéticos (36).

La revista americana de nutrición clínica (*The American Journal of Clinical Nutrition*) publicó en 2012 un análisis combinado de 18 estudios de cohortes prospectivos que examinaban las asociaciones entre la ingesta de carotenoides y el riesgo de cáncer de mama, analizando datos de un total de 1.028.438 mujeres. Cada estudio evaluó la ingesta dietética habitual mediante un cuestionario de frecuencia de consumo autoadministrado, se evaluó el consumo de los principales carotenoides (α- caroteno, β-caroteno, β-criptoxantina, luteína y licopeno) procedentes exclusivamente de fuentes alimentarias. Se observó un riesgo moderadamente menor de desarrollar cáncer de mama relacionado con la ingesta de α- caroteno, β-caroteno y la luteína, aunque estos datos deberían interpretarse con cautela debido a que no está claro si las asociaciones observadas se deben realmente a estos tipos de carotenoides o a otras sustancias presentes en los mismos alimentos como sería el caso de la vitamina C o el folato (37).

Edad	Sexo	Condición	Vitamina D		
			Comité Científico AESAN (2019)	FESNAD (2010)	EFSA (2017)
Valor de referencia :			INR	IDR	AI
Unidades :			µg/día	µg/día	µg/día
0-6 meses	*-*	*-*	*10*	*8.5*	*-*
7-12 meses	*-*	*-*	*10*	*10*	*10*
1-3 años	*-*	*-*	*10*	*7.5*	*15*
4- años	*-*	*-*	*10*	*5*	*15*
6-9 años	*-*	*-*	*10*	*5*	*15*
10-13 años	*Hombre*	*-*	*10*	*5*	*15*
	Mujer		*10*	*5*	*15*
14-19 años	*Hombre*	*-*	*12.5*	*5*	*15*
	Mujer		*12.5*	*5*	*15*
20-29 años	*Hombre*	*-*	*12.5*	*5*	*15*
	Mujer		*12.5*	*5*	*15*
30-39 años	*Hombre*	*-*	*12.5*	*5*	*15*
	Mujer		*12.5*	*5*	*15*
40-49 años	*Hombre*	*-*	*12.5*	*5*	*15*
	Mujer		*12.5*	*5*	*15*
50-59 años	*Hombre*	*-*	*12.5*	*5*	*15*
	Mujer		*12.5*	*5*	*15*
60-69 años	*Hombre*	*-*	*12.5*	*7.5*	*15*
	Mujer		*12.5*	*7.5*	*15*
>70 años	*Hombre*	*-*	*15*	*10*	*15*
	Mujer		*15*	*10*	*15*
-	*Mujer*	*Embarazo*	*15*	*10*	*15*
-	*Mujer*	*Lactancia*	*15*	*10*	*15*

Figura 7. INR de la vitamina D según el comité científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) (35)

Un estudio francés evaluó la importancia de una adecuada ingesta de ácido fólico, y el posible efecto de factores asociados con el metabolismo del folato como son la ingesta de alcohol y las vitaminas B2 y B12, en la prevención de cáncer de mama. En él, participaron 62.739 mujeres postmenopáusicas que completaron un cuestionario de frecuencia de consumo, se les hizo un seguimiento a lo largo de 9 años durante los cuales se registraron 1.812 casos confirmados de dicha patología. Los resultados muestran una asociación inversa entre la ingesta de folato y el cáncer de mama postmenopáusico. Las mujeres del quintil más alto tuvieron una reducción del riego de un 22% en comparación a las del quintil más bajo.

Además, la evidencia respaldó que el efecto protector del folato podría verse incrementado por la ingesta de vitamina B12. Por el contrario, no hubo evidencia para apoyar la modificación del efecto por la ingesta de alcohol o vitamina B2 (38).

El Estudio de Salud de las Enfermeras (conocido como NHS por sus siglas en inglés) fue un estudio que comenzó en 1976, en el que participaron 121.700 enfermeras de entre 30 y 55 años. Cada dos años se les enviaban cuestionarios que debían cumplimentar sobre su historial médico y estilo de vida. El objetivo del estudio era actualizar información sobre posibles factores de riesgo para enfermedades crónicas importantes. Finalizó 20 años después con una la tasa de seguimiento de 95% años-persona.

A este estudio en 1980 se sumaron los cuestionaros de frecuencia alimentaria que contaban con 16 ítems para la obtención de información dietética, con el paso de los años se amplió hasta 126 ítems. En los cuestionarios se especificaba para cada alimento la unidad o tamaño de porción de uso común y la frecuencia de consumo promedio durante el año anterior marcadas como 9 respuestas posibles, que iban desde “nunca” hasta “6 o más veces al día”.

Uno de los muchos análisis realizados fue la evaluación de la ingesta de folato y el riesgo de padecer cáncer de mama. Este se realizó en 1980 y participaron un total de 88.818 mujeres. Los resultados obtenidos informaron de una reducción del 14% en el riesgo de padecer cáncer de mama entre las mujeres del cuartil más alto respecto al más bajo de ingesta de folato. Además, se observó que la prevención fue aún mayor para mujeres que consumían más de 15 g de alcohol diarios (39,40).

5.3. Cáncer de colon

Como se ha hecho mención en apartados anteriores según la IARC en el año 2020 se diagnosticaron 1.131.590 nuevos casos de cáncer colorrectal, lo que lo situó con un 10,7% de diagnósticos totales en la tercera posición. Además, de obtener el segundo puesto en el tipo de cáncer que más muertes causó.

En la Figura 8 se puede ver la influencia de determinados sustratos promotores de la carcinogénesis, como sería el caso de las aminas heterocíclicas o las N-nitrosaminas, además de otros componentes dietéticos que desencadenan mecanismos preventivos en el cáncer de colon, como el galato de epigalocatequina (EGCG), ácidos grasos omega 3 y la curcumina, entre otros.

El Instituto Nacional del Cáncer informó de un incremento en los casos de cáncer colorrectal en adultos jóvenes, y una de las principales causas era una alimentación poco saludable. Asimismo, se llegó a la conclusión de que el sobrepeso o la obesidad aumentaban aún más las posibilidades, ya que se determinó que la mitad de los adultos que padecían este tipo de cáncer tenían sobrepeso y el 17% eran obesos (12).

Por lo que, debido a esta elevada incidencia y a su relación directa con la dieta, a continuación se muestra una selección de los estudios más representativos que relacionan la dieta y el riesgo de padecer cáncer colorrectal.

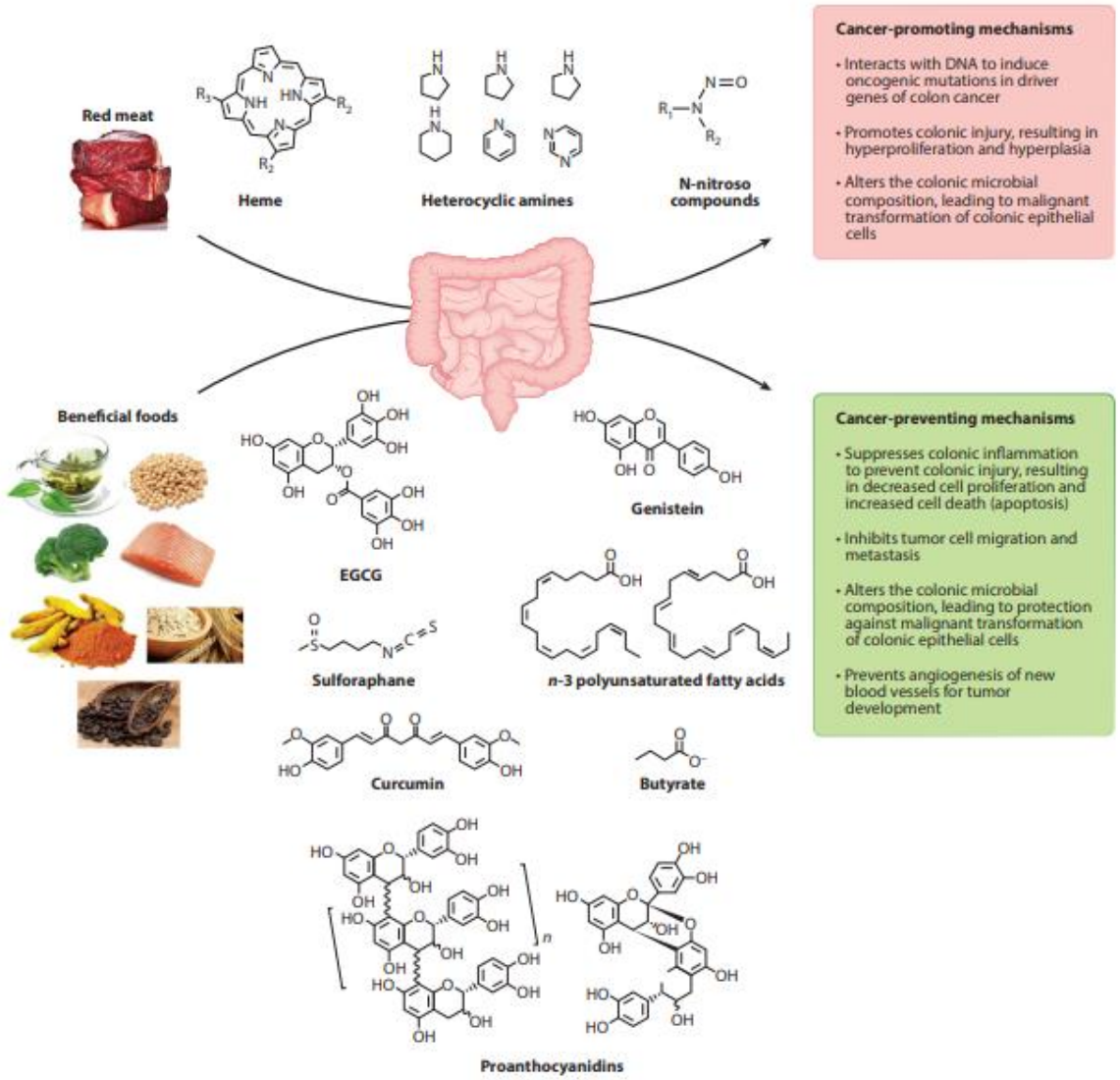

Figura 8. Componentes dietéticos promotores o preventivos en el cáncer colorrectal (41)

Un estudio de cohortes realizado en países escandinavos en 2012 donde participaron 108.081 personas, demostró el papel protector que tiene la ingesta de al menos 2 g diarios de fibra en el cáncer de colon independientemente del sexo. Sin embargo, no se obtuvieron los mismos resultados en cuanto a la prevención de cáncer de recto (42).

Asimismo, se evidenció el papel protector de la fibra alimentaria en otro estudio caso-control prospectivo realizado en Reino Unido en 2011, donde participaron 579 casos y 1.996 controles. La ingesta de fibra se recogió mediante cuestionarios de frecuencia de consumo (43).

También se suma a esta evidencia uno de los estudios de cáncer más importantes de Europa, el proyecto EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*). Este estudio contó con 519.978 participantes de diez países europeos entre 25 y 70 años. Las ingestas se recogieron a través de la cumplimentación de cuestionarios dietéticos realizados entre 1992 y 1998. Las estimaciones del riesgo se obtuvieron a partir de la ingesta de fibra exclusivamente dietética. Como resultado se obtuvo que en poblaciones con una ingesta media-baja de fibra, una duplicación de la ingesta podría reducir el riesgo de padecer cáncer colorrectal en un 40% (44).

Varios estudios han asociado una relación inversa entre la ingesta de vitamina D y calcio con el riesgo de padecer cáncer de colon (3).

Uno de los artículos que respalda esta asociación es el *Estudio de Salud de las Enfermeras* ya mencionado anteriormente. En este caso, se basó en medir la ingesta de calcio y la vitamina D dietéticos, además de la vitamina D total (dietética y suplementos) a través de la realización de tres cuestionarios de frecuencia de alimentos esparcidos en 6 años. Doce años más tarde del inicio del estudio se documentaron 501 casos de cáncer colorrectal, más concretamente 396 de colon y 105 de recto. Como medida de exposición se utilizó el promedio de ingestas de los tres cuestionarios, las cuales se definieron como altas si estaban en el tercil superior, o ingestas bajas si se encontraban en el tercil inferior; con un intervalo de confianza del 95%. Los resultados de este trabajo no respaldan una asociación inversa entre la ingesta de calcio y el riesgo de cáncer colorrectal, pero sí que sugieren una asociación inversa entre la ingesta de vitamina D total y el riesgo de cáncer colorrectal (45).

Otro de los estudios que avala dicha afirmación es otro análisis prospectivo, esta vez realizado a 47.935 hombres entre 40 y 75 años sanos. En este caso, en los siguientes 6 años del inicio del estudio se detectaron 203 nuevos casos de cáncer colorrectal. Los resultados mostraron que la ingesta de calcio dietético y suplementación estaba inversamente asociada con el riesgo de padecer cáncer de colon. Se mostraron resultados similares en cuanto a la suplementación de vitamina D, en cambio dicha asociación fue más débil para la ingesta de vitamina D dietética (46).

La vitamina D y su asociación con el cáncer de colon también fue estudiada en el famoso estudio EPIC. En este caso, se midieron los niveles de vitamina D en sangre de 1.248 sujetos diagnosticados de cáncer colorrectal y se compararon con sujetos control. Ambos grupos fueron clasificados por sexo, edad y otras variables relevantes. Los resultados mostraron que una concentración sanguínea más alta de vitamina D estaba asociada inversamente con el riesgo de padecer esta patología independientemente

del sexo. De tal manera que, los sujetos que se encontraban en la quinta parte más alta de niveles séricos de esta vitamina mostraron un 40% menos de riesgo en comparación con aquellos que se encontraban en la parte más baja (47).

Como se ha mencionado anteriormente, el cuerpo humano necesita folato para sintetizar, reparar y metilar el ADN, así como para actuar como cofactor en reacciones biológicas que involucran folato. La evidencia epidemiológica muestra una relación entre una dieta baja en folatos y un aumento del riesgo de cáncer colorrectal (3).

Se ha demostrado que el déficit de ácido fólico está vinculado a un incremento del riesgo de padecer cáncer colorrectal. Sin embargo, no todos los individuos responden de la misma manera a esta deficiencia (48).

Un estudio realizado en Italia en el que participaron 1.953 casos y 4.154 controles, ambos grupos los componían pacientes hospitalizados que provenían de 6 regiones italianas diferentes. La información se recogió mediante cuestionarios de frecuencia realizados por entrevistadores entrenados. Entre los diferentes grupos de alimentos recogidos se contaron como fuentes de folatos las hojas verdes de los vegetales, las legumbres, los granos integrales y el hígado. Los estudios mostraron una correlación inversa entre la ingesta de ácido fólico y el desarrollo de cáncer de colon. Además, otras vitaminas del grupo B, como la B6, involucradas en las vías del folato, también mostraron un efecto protector frente a este tipo de cáncer (49).

Un estudio realizado en la Escuela Universitaria de Medicina de Shanghái analizó el papel de la suplementación de ácido fólico en hombres chinos mayores de 50 años. El estudio contó con 860 participantes a los cuales se les realizó previamente una colonoscopia para asegurar que no padecían cáncer colorrectal. Posteriormente los dividieron aleatoriamente en dos grupos de 430 participantes cada uno, un grupo fue suplementado con 1 mg de ácido fólico diario y al grupo control se le administró un multivitamínico ausente de esta vitamina. Después de tres años, se evaluó la cantidad de folato plasmático y se les realizó de nuevo una colonoscopia para determinar la presencia de adenoma colorrectal. Los resultados obtenidos mostraron 64 nuevos carcinomas en el grupo suplementado con ácido fólico y 132 en el grupo control como se puede observar en la Figura 9 (50). La conclusión obtenida de este estudio es que la suplementación con 1 mg/día de ácido fólico podría reducir la incidencia de cáncer colorrectal.

	No. (%) of participants			
	Folic acid (n = 430)	Control (n = 430)	RR (95% CI)	P
Any adenoma	64 (14.88%)	132 (30.70%)	0.49 (0.37–0.63) 0.74[a] (0.65–0.85)	<0.001
No. of adenomas ≥ 3	14 (3.26%)	20 (4.65%)	0.70 (0.36–1.77) 1.01[a] (0.87–1.16)	0.38
Left-sided adenoma	42 (9.77%)	78 (18.14%)	0.54 (0.38–0.76) 0.40[a] (0.33–0.49)	0.001
Right-sided adenoma	16 (3.72%)	29 (6.74%)	0.55 (0.30–1.00) 0.77[a] (0.55–1.09)	0.07
Advanced adenoma	8 (1.86%)	22 (5.17%)	0.36 (0.16–0.81) 0.67[a] (0.58–0.76)	0.01
CRCs	2 (0.47%)	2 (0.47%)	1.00 (0.14–7.07) 1.00[a] (0.87–1.15)	1.00

NOTE: The intention-to-treat population comprised all randomized participants with 3 years of follow-up data, including those participants who discontinued. P values are based on the χ^2 test.
[a]Adjustment for age, sex, clinical center, and duration of follow-up at baseline.

Figura 9. Resultados del estudio caso-control realizado en Shanghái sobre la suplementación de ácido fólico y riesgo de cáncer colorrectal (50)

6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En los últimos años se ha visto un aumento de la incidencia de cáncer, y se prevé que esta prevalencia siga creciendo. Por ello, se necesita una estrategia preventiva eficaz para frenar este ascenso de casos.

Se sabe que la dieta, y en consecuencia, la modificación de los hábitos alimentarios, es uno de los factores que puede desencadenar el proceso de carcinogénesis.

Por esta razón, en los últimos años se han llevado a cabo varios estudios que han evaluado los efectos biológicos de los alimentos, o de un componente bioactivo específico de estos, relacionándolos con el cáncer (Figura 10) y la predicción de la susceptibilidad individual en función de las interacciones nutriente-gen y gen-nutriente.

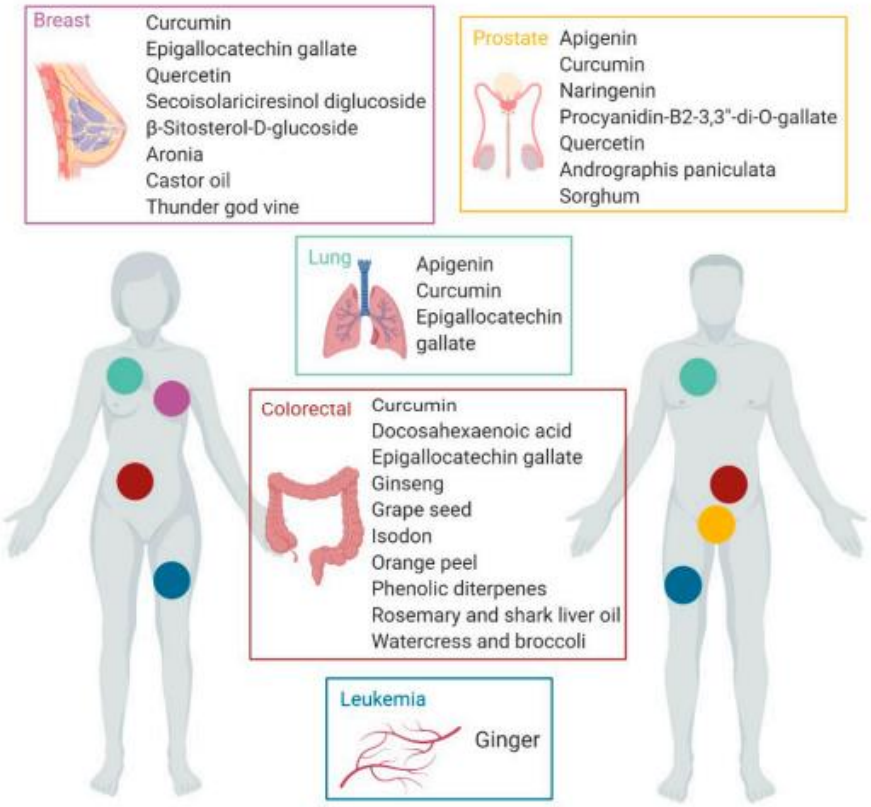

Figura 10. Compuestos alimenticios con efectos anticancerígenos probados (51)

En los alimentos existen inhibidores naturales de los agentes oxidantes los cuales son importantes en la prevención del cáncer. Algunas vitaminas presentan un papel muy importante en la prevención de neoplasias, ya que son compuestos que participan en la detoxificación de especies reactivas de oxígeno (ROS), lo que parece ser un mecanismo clave para inducir la apoptosis de las células tumorales.

Estudios han demostrado que el papel antioxidante de la vitamina A protege contra el estrés oxidativo y el daño del ADN, de tal manera que tanto dicha vitamina como sus análogos, los retinoides (concretamente el retinol y los carotenoides), tienen la capacidad de reducir la carcinogénesis de pulmón, cabeza y cuello. Además, la ingesta de α- caroteno y β-caroteno parece tener un papel protector bastante importante en la prevención de cáncer de mama, sobre todo en mujeres fumadoras.

Otra vitamina con importante papel antioxidante es la vitamina C, esta además modula la respuesta inmune de manera que su ingesta se ha asociado inversamente con diferentes tipos de cáncer, como el cáncer de estómago, pulmón, colon o laringe. Aunque no existe la misma evidencia en cuanto a su suplementación.

Ocurre algo similar en el caso de la vitamina D, donde sí que se ha demostrado un efecto protector en diferentes tipos de cáncer, siendo el de colon el más convincente ya que, varios estudios avalan que altas concentraciones sanguíneas de dicha vitamina disminuyen el riesgo un 40%. Además, varios estudios concuerdan en que la ingesta superior a 800 UI/día parece estar asociada a una disminución de riesgo en el cáncer de mama, mayor cantidad a los datos de Ingesta Nutricional de Referencia (INR) propuestos por la AESAN.

También se han estudiado los efectos del ácido fólico para sintetizar, reparar y metilar el ADN, llegando a la conclusión de que tanto su exceso como su déficit pueden causar perturbaciones acelerando el proceso de envejecimiento y por tanto la carcinogénesis. Estudios importantes como es el *Estudio de Salud de las Enfermeras*, indicó que las mujeres que tenían una ingesta mayor en folato obtuvieron una reducción del 14% en el riesgo de padecer cáncer de mama respecto a las que tenían una ingesta inferior; incluso se observó que esta fue aún mayor para las mujeres que consumían alcohol. También se vio una protección frente al cáncer de colon ya que, estudios concluyen que la suplementación de 1 mg/día de ácido fólico podría disminuir su incidencia.

Otro concepto importante que parece tener gran relevancia en la oncogénesis es la inflamación, ya que, el microambiente del tumor contiene mediadores inflamatorios que influyen en su desarrollo y progresión. Los ácidos grasos poliinsaturados omega-6 y omega-3 son uno de los nutrientes más influyentes en los procesos inflamatorios, siendo su relación óptima de consumo 4:1. Varios estudios demuestran que el consumo de pescados azules y aceites de los mismos se relaciona con la disminución de desarrollar cáncer de mama o de próstata.

Los polifenoles son considerados la principal fuente antioxidante de nuestra dieta. Estudios indican que tienen potenciales beneficios en la prevención de diversos tipos de cáncer, ya que, son compuestos que tienen la capacidad de inhibir la ADN metiltransferasa, una enzima encargada de metilar zonas del ADN.

El galato de epigalocatequina, polifenol presente en el té, ha demostrado tener la capacidad de inducir el proceso de apoptosis, principal protector contra la tumoro génesis sin provocar efectos sobre la células normales; además, se le atribuyen efectos antioxidantes. De esta forma, parece demostrar un efecto protector frente al cáncer de próstata, mama y cuello uterino, entre otros.

Otro polifenol importante en la prevención de cáncer es la curcumina. A este, se le atribuyen propiedades antiinflamatorias, antioxidantes, antiangiogénicas y anticancerígenas. Se encuentra en especias como el curri o la cúrcuma, esta última es mejor utilizarla en combinación con soja o huevo para obtener plenamente sus efectos quimiopreventivos, ya que, es una sustancia muy inestable en agua.

El resveratrol es otro compuesto fenólico que representa un potencial agente quimiopreventivo debido a su papel antioxidante, antiinflamatorio y modulador de la apoptosis. Se encuentra en la uvas, el vino o algunas bayas azules y se ha relacionado con la prevención de cáncer de pulmón, piel, próstata y mama.

Las isoflavonas pertenecen al grupo de flavonoides, la clase más grande de polifenoles. Se encuentran en varias plantas, pero la más estudiada hasta ahora es la genisteína, fitoestrógeno presente en la soja. Estudios recientes demostraron que, al contrario de lo que se creía, las isoflavonas de la soja imitan la acción de los estrógenos, disminuyendo la producción de dicha hormona la cual está directamente relacionada con el cáncer de mama.

Cada vez se demuestra más la importancia de la regulación de la composición de la microbiota intestinal ya que se ha asociado a la prevención de múltiples enfermedades mediante el control de la afectación de las mucosas y del sistema inmune. Pudiendo afirmar que una microbiota sana previene el riesgo de padecer varios tipos de cáncer, sobre todo frente a la protección de la neoplasia colorrectal.

Varios estudios han demostrado una relación entre el consumo de probióticos y prebióticos como apoyo del microbioma reduciendo el riesgo, la incidencia y el número de tumores de colon, hígado y vejiga. Estos efectos se pueden atribuir a múltiples factores como la mejora del sistema inmunológico del huésped, la modulación del estrés oxidativo y la inflamación.

Por otro lado, la fibra dietética también tiene un papel importante en la regulación del tránsito intestinal, además de ser capaz de estimular el crecimiento de los microorganismos del colon. Esta afirmación se respalda bajo uno de los estudios más importantes que relacionan nutrición y cáncer, el estudio EPIC,

cuyos resultados muestran que en personas que tienen una ingesta media-baja en fibra, una duplicación de su ingesta podría reducir el riesgo de padecer cáncer colorrectal hasta en un 40%.

A pesar de que algunos nutrientes sí que han demostrado tener efectos protectores claros frente a diferentes tipos de cáncer, como es el caso de las vitaminas A, C, D y B9 (ácido fólico), los ácidos grasos poliinsaturados, diversas clases de polifenoles, los probióticos, prebióticos y la fibra. Hay muchos otros nutrientes o componentes de estos que aún muestran efectos controvertidos. Esto se debe a diferentes causas: la falta de estudios, resultados divergentes, muestras no significativas, entre otras.

Por lo que, mientras se siguen investigando los posibles efectos preventivos de los componentes alimentarios y se obtengan resultados más reveladores, se deben seguir los consejos determinados hasta el momento. Como se ha mencionado anteriormente, la WCRF (*World Cancer Research Fund international*) como principal recomendación para reducir el cáncer indica elegir una dieta basada en plantas, rica en verduras, frutas, legumbres y alimentos amiláceos mínimamente procesados.

A continuación, se muestra una tabla en la que está recogida de forma resumida los datos más relevantes obtenidos en esta revisión, incluyendo por cada nutriente mencionado: su mecanismo de acción anticancerígeno, los tipos de cáncer que parece prevenir su consumo, las dosis estudiadas como preventivas y los alimentos en los que se encuentra.

NUTRIENTE	*ACCIÓN*	*TIPO DE CÁNCER*	*ALIMENTOS ASOCIADOS*	*DOSIS PREVENTIVA*
Vitamina A	Poder antioxidante, metilación ADN	Cabeza y cuello, pulmón, mama	Hígado, foie, zanahorias, espinacas, mantequilla, boniato…	
Vitamina C	Poder antioxidante, inhibe la formación de N-nitrosamina, modula la respuesta inmune	Lengua, laringe, pulmón, cabeza y cuello, estómago, mama, colon	Pimientos, papaya, kiwi, crucíferas, frambuesa, limón, pomelo, mango, naranja…	
Vitamina D	Modifica genes relacionados con el metabolismo, inflamación, crecimiento y diferenciación celular	Boca, cabeza y cuello, mama, ovario, próstata, colon	Pescados como atún, bonito, caballa o sardinas, huevo También los ricos en calcio: quesos, yogur, frutos secos, leche…	800 UI/día
Ácido Fólico (B9)	Reparación y metilación ADN	Linfoma, mama, próstata, colon	Soja, pipas de girasol, legumbres, acelgas, espinacas, cacahuetes, almendras…	1 mg/día
Ácidos Grasos Poliinsaturados	Antiinflamatoria, eliminan ROS, modulan la respuesta inmune	Próstata, mama	Grasas marinas, pescados azules, aceites de pescado, aceites vegetales (girasol, soja), nueces, piñones, cacahuetes…	Balance ω-6/ω-3 4:1

NUTRIENTE	***ACCIÓN***	***TIPO DE CÁNCER***	***ALIMENTOS ASOCIADOS***	***DOSIS PREVENTIVA***
EGCG	Poder antioxidante	Próstata, mama, cuello uterino	Té (sobre todo verde)	Dosis superiores a 50 µg
Curcumina	Antiinflamatoria, antioxidante, antiangiogénica		Especias como cúrcuma o curri	
Resveratrol	Antioxidante, antiinflamatoria	Pulmón, piel, próstata, mama	Uvas rojas, vino, bayas azules	
Isoflavonas	Antiangiogénica, reducción del estrés oxidativo y la inflamación	Próstata, colon, esófago, mama	Soja y derivados, haba	
Probióticos y Prebióticos	Regulación del microbioma, modulación de la respuesta inmune, el estrés oxidativo y la inflamación	Hígado, vejiga, colon	Alimentos fermentados como el yogur o la chucrut, granos integrales, plátanos, cebolla, ajo…	
Fibra	Regulación del tránsito, estimula el crecimiento bacteriano intestinal	Colon	Frutas (manzanas, plátanos, melocotones, ciruelas), verduras (lechuga, acelgas, espinacas), frutos secos, legumbres y granos integrales	5 raciones/día fruta y verdura

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Cáncer [Internet]. [cited 2022 Feb 11]. Available from: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer

2. Cancer today [Internet]. [cited 2022 Mar 14]. Available from: http://gco.iarc.fr/today/home

3. Nepomuceno JC. Nutrigenomics and Cancer Prevention [Internet]. Cancer Treatment - Conventional and Innovative Approaches. IntechOpen; 2013 [cited 2022 Mar 14]. Available from: https://www.intechopen.com/chapters/44354

4. Braicu C, Mehterov N, Vladimirov B, Sarafian V, Nabavi SM, Atanasov AG, et al. Nutrigenomics in cancer: Revisiting the effects of natural compounds. Semin Cancer Biol. 2017 Oct;46:84–106.

5. Elsamanoudy A, Mohamed Neamat-Allah M, Hisham Mohammad F, Hassanien M, Nada H. The role of nutrition related genes and nutrigenetics in understanding the pathogenesis of cancer. J Microsc Ultrastruct. 2016;4(3):115.

6. Polimorfismos de nucleótido único (SNPs) | NHGRI [Internet]. Genome.gov. [cited 2022 Apr 3]. Available from: https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Polimorfismos-de-nucleotido-%C3%BAnico

7. Pacheu D. Biología Molecular y Nutrición [Internet]. Available from: file:///C:/Users/fuert/OneDrive/Escritorio/CUARTO/Biolog%C3%ADa%20Molecular%20y%20Nutrici%C3%B3n%20Humana/Tema%201.pdf

8. Gómez Ayala AE. Nutrigenómica y nutrigenética. Offarm. 2007 Apr 1;26(4):78–85.

9. Xacur-García F, Castillo-Quan JI, Hernández-Escalante VM, Laviada-Molina H. Genómica nutricional: una aproximación de la interacción genoma-ambiente. Rev Médica Chile. 2008 Nov;136(11):1460–7.

10. DIVELLA R, DANIELE A, SAVINO E, PARADISO A. Anticancer Effects of Nutraceuticals in the Mediterranean Diet: An Epigenetic Diet Model. Cancer Genomics Proteomics. 2020 Jul 3;17(4):335–50.

11. Gomez-Quiroz L. Especies Reactivas de Oxígeno y Cáncer. In 2008.

12. El cáncer - Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. 2011 [cited 2022 Apr 3]. Available from: https://www.cancer.gov/espanol/cancer

13. Irimie AI, Braicu C, Pasca S, Magdo L, Gulei D, Cojocneanu R, et al. Role of Key Micronutrients from Nutrigenetic and Nutrigenomic Perspectives in Cancer Prevention. Medicina (Mex). 2019 Jun;55(6):283.

14. Retinoids and their biological effects against cancer - ScienceDirect [Internet]. [cited 2022 Apr 3]. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576913004104

15. The controversial place of vitamin C in cancer treatment - ScienceDirect [Internet]. [cited 2022 Apr 3]. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006295208006680?via%3Dihub

16. Davis CD, Milner JA. Nutrigenomics, Vitamin D and Cancer Prevention. J Nutr Nutr. 2011 May;4(1):1–11.

17. Virtanen JK, Nurmi T, Aro A, Bertone-Johnson ER, Hyppönen E, Kröger H, et al. Vitamin D supplementation and prevention of cardiovascular disease and cancer in the Finnish Vitamin D Trial: a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr. 2022 Jan 4;nqab419.

18. Prueba de homocisteína: Prueba de laboratorio de MedlinePlus [Internet]. [cited 2022 Apr 16]. Available from: https://medlineplus.gov/spanish/pruebas-de-laboratorio/prueba-de-homocisteina/

19. Comunicación TIROIDES | Endocrinología y Nutrición | Endocrinología y Nutrición [Internet]. [cited 2022 Apr 16]. Available from: https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-congresos-58-congreso-nacional-sociedad-espanola-28-sesion-tiroides-2584-comunicacion-la-hipometilacion-global-del-adn-27540

20. Deckelbaum RJ, Worgall TS, Seo T. n−3 Fatty acids and gene expression. Am J Clin Nutr. 2006 Jun 1;83(6):1520S-1525S.

21. Dietary sources and general metabolic pathway for omega-6 and omega-3... | Download Scientific Diagram [Internet]. [cited 2022 Apr 25]. Available from: https://www.researchgate.net/figure/Dietary-sources-and-general-metabolic-pathway-for-omega-6-and-omega-3-polyunsaturated_fig1_275836096

22. Nasir A, Bullo MirMH, Ahmed Z, Imtiaz A, Yaqoob E, Safdar M, et al. Nutrigenomics: Epigenetics and cancer prevention: A comprehensive review. Crit Rev Food Sci Nutr. 2020 Apr 27;60(8):1375–87.

23. Dpto. Bioquímica y Biología Molecular [Internet]. [cited 2022 Apr 29]. Available from: http://proteinasestructurafuncion.usal.es/moleculas/DNAMT/index.html

24. Hardy TM, Tollefsbol TO. Epigenetic diet: impact on the epigenome and cancer. Epigenomics. 2011 Aug 1;3(4):503–18.

25. Gimeno Creus E. Alimentos prebióticos y probióticos. Offarm. 2004 May 1;23(5):90–8.

26. Escudero Álvarez E, González Sánchez P. La fibra dietética. Nutr Hosp. 2006 May;21:61–72.

27. Hamaker BR, Tuncil YE. A perspective on the complexity of dietary fiber structures and their potential effect on the gut microbiota. J Mol Biol. 2014 Nov 25;426(23):3838–50.

28. Sellami M, Bragazzi NL. Nutrigenomics and Breast Cancer: State-of-Art, Future Perspectives and Insights for Prevention. Nutrients. 2020 Feb 18;12(2):512.

29. La soya y el riesgo de cáncer: lo que nuestra experta dice al respecto [Internet]. [cited 2022 May 12]. Available from: https://www.cancer.org/es/noticias-recientes/la-soya-y-el-riesgo-de-cancer.html

30. BOUTAS I, KONTOGEORGI A, DIMITRAKAKIS C, KALANTARIDOU SN. Soy Isoflavones and Breast Cancer Risk: A Meta-analysis. In Vivo. 2022 Mar 3;36(2):556–62.

31. Fan Y, Wang M, Li Z, Jiang H, Shi J, Shi X, et al. Intake of Soy, Soy Isoflavones and Soy Protein and Risk of Cancer Incidence and Mortality. Front Nutr. 2022 Mar 4;9:847421.

32. Dietary effects on breast-cancer risk in Singapore - PubMed [Internet]. [cited 2022 May 14]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1673746/

33. Knight JA, Lesosky M, Barnett H, Raboud JM, Vieth R. Vitamin D and Reduced Risk of Breast Cancer: A Population-Based Case-Control Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007 Mar 19;16(3):422–9.

34. Robien K, Cutler GJ, Lazovich D. Vitamin D intake and breast cancer risk in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study. Cancer Causes Control. 2007 Sep 1;18(7):775–82.

35. INR.pdf [Internet]. [cited 2022 May 22]. Available from: https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/seguridad_alimentaria/evaluacion_riesgos/informes_comite/INR.pdf

36. Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Dietary carotenoids and risk of hormone receptor-defined breast cancer in a prospective cohort of Swedish women. Eur J Cancer. 2010 Apr 1;46(6):1079–85.

37. Zhang X, Spiegelman D, Baglietto L, Bernstein L, Boggs DA, van den Brandt PA, et al. Carotenoid intakes and risk of breast cancer defined by estrogen receptor and progesterone receptor status: a pooled analysis of 18 prospective cohort studies123. Am J Clin Nutr. 2012 Mar;95(3):713–25.

38. Lajous M, Romieu I, Sabia S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. Folate, vitamin B12 and postmenopausal breast cancer in a prospective study of French women. Cancer Causes Control. 2006 Nov;17(9):1209–13.

39. Zhang S, Hunter DJ, Hankinson SE, Giovannucci EL, Rosner BA, Colditz GA, et al. A Prospective Study of Folate Intake and the Risk of Breast Cancer. JAMA. 1999 May 5;281(17):1632–7.

40. Kotsopoulos J, Kim YI, Narod SA. Folate and breast cancer: what about high-risk women? Cancer Causes Control. 2012 Sep 1;23(9):1405–20.

41. Hou TY, Davidson LA, Kim E, Fan YY, Fuentes NR, Triff K, et al. Nutrient-Gene Interaction in Colon Cancer, from the Membrane to Cellular Physiology. Annu Rev Nutr. 2016 Jul 17;36:543–70.

42. Intake of dietary fiber, especially from cereal foods, is associated with lower incidence of colon cancer in the HELGA cohort - PubMed [Internet]. [cited 2022 May 15]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21866547/

43. Dahm CC, Keogh RH, Spencer EA, Greenwood DC, Key TJ, Fentiman IS, et al. Dietary fiber and colorectal cancer risk: a nested case-control study using food diaries. J Natl Cancer Inst. 2010 May 5;102(9):614–26.

44. Bingham SA, Day NE, Luben R, Ferrari P, Slimani N, Norat T, et al. Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. Lancet Lond Engl. 2003 May 3;361(9368):1496–501.

45. Martínez ME, Giovannucci EL, Colditz GA, Stampfer MJ, Hunter DJ, Speizer FE, et al. Calcium, vitamin D, and the occurrence of colorectal cancer among women. J Natl Cancer Inst. 1996 Oct 2;88(19):1375–82.

46. Keamey J, Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Calcium, Vitamin D, and Dairy Foods and the Occurrence of Colon Cancer in Men. Am J Epidemiol. 1996 May 1;143(9):907–17.

47. Vitamin D and Colorectal Cancer [Internet]. [cited 2022 May 23]. Available from: https://epic.iarc.fr/highlights/vitamindcolorectal.php

48. Riscuta G, Dumitrescu RG. Nutrigenomics: Implications for Breast and Colon Cancer Prevention. In: Dumitrescu RG, Verma M, editors. Cancer Epigenetics: Methods and Protocols [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2012 [cited 2022 May 15]. p. 343–58. (Methods in Molecular Biology). Available from: https://doi.org/10.1007/978-1-61779-612-8_22

49. La Vecchia C, Negri E, Pelucchi C, Franceschi S. Dietary folate and colorectal cancer. Int J Cancer. 2002;102(5):545–7.

50. Gao QY, Chen HM, Chen YX, Wang YC, Wang ZH, Tang JT, et al. Folic Acid Prevents the Initial Occurrence of Sporadic Colorectal Adenoma in Chinese Older than 50 Years of Age: A Randomized Clinical Trial. Cancer Prev Res (Phila Pa). 2013 Jul 1;6(7):744–52.

51. Reglero C, Reglero G. Precision Nutrition and Cancer Relapse Prevention: A Systematic Literature Review. Nutrients. 2019 Nov 16;11(11):E2799.