



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Impacto de la dieta Mediterránea y la genética en el desarrollo de cáncer colorrectal: una revisión narrativa.

Impact of Mediterranean diet and genetics on the development of colorectal cancer: a narrative review.

Autor

Irene Rubio Mairo

Director/es

Miguel M. Seral Cortés

Facultad Ciencias de la
Salud

Curso 2022/2023

ÍNDICE

1.	RESUMEN	3
2.	ABSTRACT	4
3.	INTRODUCCIÓN.....	6
4.	OBJETIVOS	9
5.	METODOLOGÍA.....	10
5.1.	Estrategia de búsqueda.....	10
5.2.1	Criterios de inclusión	12
6.	DESARROLLO.....	16
6.1.	Factores modificables que afectan al desarrollo de Cáncer Colorrectal.	16
6.1.1	Factores beneficiosos en el Cáncer Colorrectal.....	16
6.1.1.1	Efecto de la dieta Mediterránea en la prevención del Cáncer Colorrectal.	16
6.1.1.2.	Grupos de alimentos incluidos en la Dieta Mediterránea	16
6.1.2	Factores no beneficiosos con impacto en el Cáncer Colorrectal.	17
6.1.2.1	Carne roja y procesada.....	17
6.1.2.2	Tabaquismo y alcohol	17
6.1.2.3	Sedentarismo e Índice de Masa Corporal	18
6.2.	Factores no modificables en el desarrollo de Cáncer Colorrectal.	18
6.2.1	Impacto de la genética en el desarrollo del Cáncer Colorrectal.	18
6.2.2	Impacto del sexo y la edad en el Cáncer Colorrectal	19
6.2.3	Impacto de la etnia en el Cáncer Colorrectal.	19
7.	CONCLUSIÓN.....	21
8.	BIBLIOGRAFÍA	22
	ANEXOS	25

1. RESUMEN

Introducción: El cáncer colorrectal (CCR) es un problema de salud que afecta a millones de personas en todo el mundo. Se ha observado que la adherencia a ciertos patrones dietéticos saludables, como la dieta Mediterránea (DM), puede ayudar a prevenir esta enfermedad. Por otro lado, el desarrollo de CCR puede estar modulado por ciertas variantes genéticas, que confieren una mayor predisposición a la aparición de la enfermedad. Por lo tanto, sería de gran interés poder recopilar los hallazgos más recientes sobre el papel de los determinantes ambientales mencionados, así como otros factores de riesgo, y su influencia sobre el CCR.

Objetivo: Describir la influencia de la genética y la DM en el desarrollo del CCR, y determinar cómo, tanto en términos de asociación como en forma de interacción entre ambas variables, pueden modular en el riesgo de desarrollar CCR.

Metodología: Se ha realizado una búsqueda sistemática a través de las bases de datos: PubMed, Medigraphic, ScienceDirect y SciELO. Además, la búsqueda se complementó con información reunida en revistas científicas y sanitarias.

Desarrollo: El CCR se ve afectado por factores modificables y no modificables. Diversos estudios han afirmado como aquellos alimentos incluidos en la DM ayudan a prevenir el riesgo del CCR y como diferentes factores como sexo, etnia, edad, entre otros, influyen del mismo modo el riesgo de CCR. La genética tiene un impacto sustancial en el desarrollo de esta neoplasia debido a diferentes polimorfismos genéticos (rs3746444, rs2292832, rs2910164, rs2243250) que tienen un impacto con su desarrollo.

Conclusión: Se ha observado que grupos de alimentos típicos de la DM, así como el patrón dietético Mediterráneo en su conjunto, pueden prevenir el riesgo de desarrollar CCR. En términos de genética, se han mostrado variantes genéticas (rs3746444, entre otros) que predisponen al CCR, así como sexo, edad y etnia influyen en la aparición y desarrollo del CCR. La interacción DM-genética muestra resultados positivos y negativos en las poblaciones estudiadas.

Palabras Clave: "Cáncer colorrectal", "Variantes Genéticas", "Frutas y verduras", "Dieta mediterránea", "Factores de riesgo" e "Interacción".

2. ABSTRACT

Introduction: Colorectal cancer (CRC) is a health problem that affects millions of people worldwide. It has been observed that adherence to certain healthy dietary patterns, such as the Mediterranean diet (MD), may help prevent this disease. On the other hand, the development of CRC may be modulated by certain genetic variants, which confer a greater predisposition to the onset of the disease. Therefore, it would be of great interest to compile the most recent findings on the role of the aforementioned environmental determinants, as well as other risk factors, and their influence on CRC.

Objective: To describe the influence of genetics and DM on the development of CRC, and to determine how, both in terms of association and interaction between the two variables, they may modulate the risk of developing CRC.

Methodology: A systematic search was carried out using the following databases: PubMed, Mediagraphic, ScienceDirect and SciELO. Additionally, the search was complemented with information gathered from scientific and health journals.

Development: CRC is affected by modifiable and non-modifiable factors. Several studies have shown how foods included in the DM help prevent CRC risk and how different factors such as gender, ethnicity, age, among others, influence the risk of CRC in the same way. Genetics have a substantial impact on the development of this neoplasm due to different genetic variants (rs3746444, rs2292832, rs2910164, rs2243250) which have an impact in its development.

Conclusion: It has been observed that food groups typical of DM, as well as the Mediterranean dietary pattern as a whole, may prevent the risk of developing CRC. In terms of genetics, genetic variants (rs3746444, among others) have been shown to predispose to CRC, as well as sex, age and ethnicity influencing the onset and development of CRC. The DM-genetic interaction shows positive and negative results in the populations studied.

Key Words: "Colorectal cancer", "Genetic variants", "Fruits and vegetables",
"Mediterranean diet", "Risk Factors" and "Interaction"

3. INTRODUCCIÓN

El Cáncer Colorrectal (CCR) se define como un crecimiento anormal de naturaleza maligna originado tanto en el colon como en el recto. El colon conecta el intestino delgado con el recto compartiendo células, microbioma y microorganismos, por lo que, en términos de práctica clínica, la aparición del cáncer en estas dos ubicaciones es referido como CCR (1, 2).

Actualmente, el CCR es una de las enfermedades occidentales con mayor prevalencia y la 2ª causa de muerte por cáncer en todo el mundo (10% del total de cánceres mundiales) (3). La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) lo incluye como el tumor diagnosticado más frecuente en el año 2022 entre ambos sexos en España. Las personas más jóvenes también pueden verse afectadas, con una incidencia superior en hombres que en mujeres (2).

El CCR tiende a aparecer en la propia mucosa colorrectal sobre un pólipo preexistente y acaba malignizando, debido a una serie de factores de riesgo ambientales modificables y no modificables. Entre los factores modificables se encuentra fundamentalmente los estilos de vida (sedentarismo, consumo de alcohol y tabaco, dietas inadecuadas, etc.) (3), mientras que dentro de los determinantes no modificables se tienen en consideración las variaciones genéticas (1, 4), la exposición microbiana, la inmunidad del huésped etc. (5).

Tabla 1: Factores de riesgo modificables y no modificables para el CCR de mayor a menor impacto. (5)

FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES	FACTORES DE RIESGO NO MODIFICABLES
1.Consumo elevado de alcohol.	1.Edad.
2.Ingesta elevada de carnes rojas-procesadas.	2.Sexo masculino.
3.Ingesta baja de fibra.	3.Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII).
4.Obesidad.	4.Antecedentes familiares de 1er grado.
5.Sedentarismo.	5.Diabetes Mellitus (DM) Tipo I.
6.Tabaco.	

Para disminuir el riesgo de la aparición de CCR, la dieta Mediterránea (DM) se postula como un factor modificable determinante para el mantenimiento de la salud a través de los efectos beneficiosos de una alta adherencia a este patrón dietético. La DM se caracteriza por un alto consumo de alimentos ricos en fibra, grasas saludables como el aceite de oliva, pescado, frutas y verduras, y por disminuir significativamente el consumo de carnes rojas y procesadas. Los resultados del estudio MCC-Spain confirman que el patrón de la DM protege contra el CCR comparado con otras dietas menos saludables, favoreciendo así el estado óptimo de salud en general y también sobre el microbiota (6).

Las frutas, verduras, cereales, granos y legumbres son considerados fuentes de ingesta de fitoquímicos dietéticos (carotenoides, alcaloides, etc.). Esos fitoquímicos otorgan propiedades anticancerígenas por la modulación de diversas dianas moleculares y vías de señalización además de generar cambios epigenéticos a través de la metilación de ADN y cambios en el microARN (7).

Por otro lado, el **AOVE** es uno de los alimentos más característicos de la DM y reduce el riesgo de CCR en las poblaciones Mediterráneas gracias a sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias (7, 8).

Otro de los componentes estrellas es la **fibra** (cereales y semillas, legumbres, pan, frutas y verduras). Contribuye a mantener el estado saludable del microbioma intestinal gracias a sus efectos prebióticos para la salud (estimulación de crecimiento de bacterias saludables), lo que a su vez está asociado a un menor riesgo de CCR (9, 10).

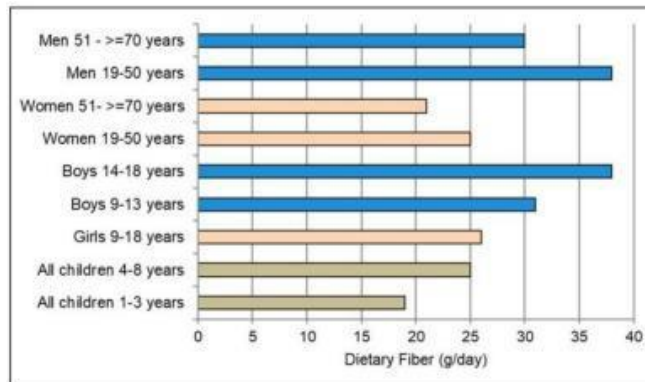


Figura 1: ingesta diaria recomendada de fibra por edad y sexo. Fuente: Serrano Luna L. et al. (10)

En el ámbito de la investigación clínica y epidemiológica, la relación entre la genética y la alimentación (DM) es un tema novedoso y relevante de estudio, todavía por profundizar. La información recogida en la presente revisión bibliográfica muestra como diversos estudios han asociado mayor adherencia a la DM con un riesgo menor de desarrollar CCR. En cuanto a las variantes genéticas, la literatura describe ciertas variantes que confieren una mayor predisposición genética al CRR, y que están asociadas con un mayor riesgo de desarrollar CCR (11). Por tanto, sería de gran interés profundizar en los últimos avances sobre los efectos de la adherencia DM como dieta saludable, las posibles variantes genéticas asociadas, tanto nuevas como conocidas, así como el efecto combinado, en forma de posible interacción, entre ambos determinantes de salud y su impacto en el desarrollo de CCR.

4. OBJETIVOS

El objetivo principal del estudio es describir la influencia de la genética y la dieta mediterránea en el desarrollo del cáncer colorrectal, y determinar cómo estos dos factores, tanto en términos de asociación, como en forma de interacción, pueden modular el riesgo de desarrollar CCR.

Como objetivos específicos se encuentran:

- Explorar la relación entre la dieta Mediterránea y el riesgo de cáncer colorrectal.
- Evaluar la asociación entre ciertas variantes genéticas y el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal.
- Determinar si la interacción entre la genética y la dieta mediterránea afecta al riesgo de cáncer colorrectal.
- Analizar cómo otros determinantes, como la edad, el género, etnia y otros factores de riesgo pueden influir en la relación entre la genética y la dieta Mediterránea en el desarrollo del cáncer colorrectal.

5. METODOLOGÍA

5.1. Estrategia de búsqueda

Para la realización de este trabajo se elaboró una revisión bibliográfica sobre la evidencia científica existente acerca de la relación que guardan el perfil genético de cada individuo y la adherencia a la dieta Mediterránea (DM) como factores predisponentes de desarrollo de cáncer colorrectal (CCR), así como su posible interacción entre ellas. La finalidad de este trabajo es proporcionar una visión general actualizada sobre cuáles son los factores genéticos predisponentes y los hábitos dietéticos que se asocian en mayor medida al desarrollo del CCR.

Se han considerado diversos estudios para conseguir obtener la mayor información posible sobre los avances en investigación relacionados con la genética y la fisiopatología del CCR, los conocimientos emergentes sobre los efectos de la DM en la prevención del desarrollo de CCR y los avances críticos y aplicaciones prácticas encaminadas a producir avances y mejoras en terapias efectivas para este tipo de cáncer

Para la realización de la estrategia de búsqueda, se emplearon las palabras clave: "Cáncer colorrectal/Colorrectal cancer", "Variantes Genéticas/Genetic variants", "Frutas y verduras/Fruits and vegetables", "Dieta mediterránea/Mediterranean diet", "Factores de riesgo/Risk factors" e "Interacción/interaction".

Así mismo se recopilaron datos procedentes de diversas fuentes de información destacando artículos y revistas científicos, libros y páginas web. Además, se realizó un cribado incluyendo aquellos artículos cuyo desarrollo se fundamentase a partir de estudios de cohortes y casos-control, observacionales y descriptivos, informes y ensayos clínicos que otorgasen la información necesaria para el desarrollo del tema en concreto. En cuanto al uso de las diferentes bases de datos científicas se han considerado PubMed (búsqueda con terminología Mesh), SciELO, Google Scholar, Science Direct y MediaGraphic, a partir de las cuales se han seleccionado los artículos y publicaciones relevantes a las hipótesis planteadas en el presente trabajo.

En cuanto a la búsqueda en la base de datos **Pubmed**, se utilizó la siguiente búsqueda con terminología específica por etiqueta del tema principal: ("Colorectal Neoplasms"[Majr]) AND "Diet, Mediterranean"[Majr]; ("Colorectal Neoplasms"[Majr]) AND "Inheritance Patterns"[Majr] ; ("Colorectal Neoplasms/genetics"[Mesh]) AND ("Colorectal Neoplasms/diet therapy"[Mesh] OR) ; "Colorectal Neoplasms/diet therapy"[Mesh]; ("Colorectal Neoplasms"[Majr]) AND "Gastrointestinal Microbiome"[Majr], ("Colorectal Neoplasms"[Majr]) AND "Colorectal Neoplasms/ethnology"[Majr], ("Colorectal Neoplasms"[Mesh]) AND "Cigarette Smoking"[Majr], (("Colorectal Neoplasms"[Majr]) AND "Sedentary Behavior"[Majr]) AND "Obesity"[Mesh]. Se obtuvieron un total de 538 artículos que cumplían los criterios de inclusión y exclusión. En cuanto la búsqueda en **Mediagraphic**, se emplearon las siguientes palabras clave: "[Revisión] + [cáncer colorrectal]"; "[Revisión] + [cáncer colorrectal] + [dieta mediterránea]", donde se obtuvieron un total de 100 artículos. En la base de datos **ScienceDirect** se encontraron un total de 164 artículos, utilizando el siguiente criterio de búsqueda: "[colorectal cancer] (and) [genetic] (and) [mediterranean diet]" aplicando los criterios de inclusión y exclusión expuestos previamente. Finalmente, en la base de datos **SciELO**, se encontraron un total de 76 artículos introduciendo las siguientes palabras clave: "(cancer colorrectal) AND (dieta); (colorectal cancer) AND (genetics) y "cancer colorrectal" AND "factores modificables".

Con el objetivo de realizar una búsqueda lo más ajustada al tema de interés, se empleó en su mayoría el operador booleano AND, lo que permitió obtener artículos que incluyesen y valorasen las posibles asociaciones existentes entre la DM y el perfil genético, y cómo ambos factores influyen de manera directa o indirecta en el desarrollo de CCR.

A parte de artículos encontrados en bases de datos, se seleccionaron artículos recogidos en revistas y páginas web cómo: "Revista Sociosanitaria", "Revista Europea de Nutrición", "Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)", "American Society of Clinical Oncology (ASCO)", "Vietnamese Journal for Medical Biotechnology (BMRAT)", "Revista Sanitaria de Investigación (RSI)". También se consideró incluir trabajos de Fin de Grado de años académicos previos, realizando una búsqueda en *Alcorze* (Biblioteca de Unizar) y en el repositorio

de la Universidad Autónoma de Madrid (UAM). Se encontraron 10 trabajos relacionados con el criterio de búsqueda: "[Cáncer colorrectal] AND [dieta] AND [genética o genes]".

5.2 Criterios de selección.

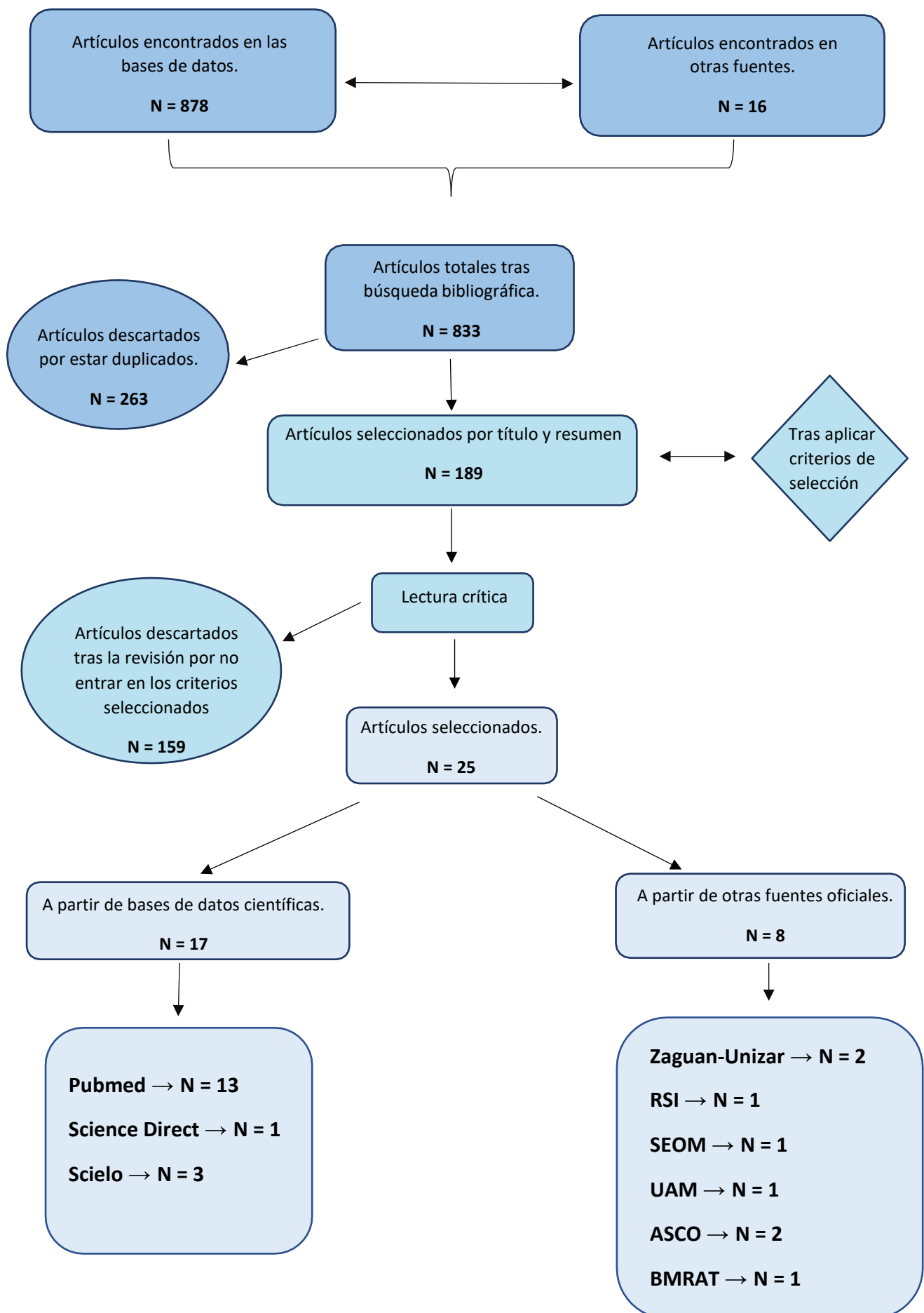
5.2.1 Criterios de inclusión

- Publicación en los últimos 10 años.
- Publicaciones con acceso a texto completo gratis.
- Publicaciones que aporten información sobre los efectos de la adherencia DM sobre el organismo en la prevención del CCR.
- Publicaciones que aporten información sobre los diferentes tipos de polimorfismos y secuencias de ADN relacionados con una mayor predisposición a desarrollar CCR.
- Idioma: inglés y español.
- Especie en ensayo: Humana.

5.2.2 Criterios de exclusión

- Publicaciones anteriores a 2013, superando los 10 años de relevancia científica.
- Publicaciones donde no se considere el impacto de la DM en su utilidad como prevención del CCR o que consideren otro tipo de dieta.
- Publicaciones donde la variabilidad genética no esté asociado con el desarrollo CCR o cuyas variantes aporten un factor protector frente al CCR.
- Especie de ensayo animal u otra distinta a la humana.

Se realizó una búsqueda específica en cada una de las bases de datos científicas anteriormente mencionadas, con el objetivo de obtener los artículos con mayor grado de evidencia científica y los más actualizados, dentro del tema de interés. La figura 5 muestra en un diagrama de flujo, la estrategia de búsqueda y el proceso de selección de los artículos considerados para el presente trabajo de revisión.



"RSI: Revista Sanitaria de Investigación, SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica, UAM: Universidad Autónoma de Madrid, ASCO: American Society of Clinical Oncology, BMART: Vietnamese Journal for Medical Biotechnology."

Figura 5: Diagrama de flujo de la estrategia de búsqueda y proceso de selección de los artículos considerados para la presente revisión bibliográfica.

6. DESARROLLO

6.1. Factores modificables que afectan al desarrollo de Cáncer Colorrectal.

6.1.1 Factores beneficiosos en el Cáncer Colorrectal.

6.1.1.1 Efecto de la dieta Mediterránea en la prevención del Cáncer Colorrectal.

Optar por una nutrición saludable y equilibrada como la DM, puede ser considerado como método de prevención y tratamiento para el CCR (6).

Un metaanálisis realizado por Yuan Zhong et al. analizó 13 estudios de cohortes prospectivos, donde 9 de ellos analizaron la asociación positiva de una adherencia elevada a la DM con la incidencia del CCR en la que se determinó una reducción del 10% del riesgo del CCR gracias a una alta adherencia a la DM (7).

Por otro lado, en un estudio de cohortes de 480,308 participantes y 11.6 años, donde aparecieron 4,355 casos de CCR (estudio EPIC), Bamia C. et al. (2013), observó una disminución entre el 8-11% del riesgo de CCR en aquellos con una mayor adhesión a la DM, con un impacto beneficioso en la probabilidad de desarrollar un CCR (12).

6.1.1.2. Grupos de alimentos incluidos en la Dieta Mediterránea.

En cuanto a la ingesta de frutas y verduras, un estudio realizado por Vogtmann E. et al., de 61,274 personas de entre 40-74 años, analizó que el aumento de la ingesta de fruta esta inversa y negativamente relacionado con el riesgo del CCR al contrario que la verdura, la cual no se asoció con el riesgo de CCR ni directa/indirecta ni positiva/negativamente (10). Además, el estudio Pan P et al. con una participación de casi 28 mil personas, observó que una alta ingesta de frutas y verduras redujo notoriamente el riesgo de CCR alrededor de un 30% (13).

Valorando el consumo de AOVE, un estudio realizado en el 2022 por Francesco Serra se concluyó que el AOVE y sus componentes bioactivos actúan en el receptor endocannabinoide tipo 1 (CB1), relacionado con el CCR, mediante el uso de mecanismo epigenéticos como la inhibición de la metilación del ADN, entre otros. Los resultados mostraron que el uso del AOVE parece generar una reducción de la metilación del receptor CB1 reduciendo el riesgo de CCR (8, 14).

Finalmente, en términos de ingesta de fibra, un estudio observacional mostró como la fibra protege contra el CCR, ya que disminuye el PH intraluminal reduciendo la capacidad mutagénica de ácidos biliares y aumentando la excreción (15). Además, un metaanálisis reciente mostró una disminución del 10% de incidencia de CCR por cada 10g complementarios al día de ingesta total de fibra dietética.

6.1.2 Factores no beneficiosos con impacto en el Cáncer Colorrectal.

6.1.2.1 Carne roja y procesada

Pan P. et al. realizó un metaanálisis que contó con medio millón de participantes entre 35 y 70 años de 10 países europeos seguidos durante 15 años. Confirma las fuertes asociaciones entre la carne roja y procesada con el CCR. Como resultado, el World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR) decretó que la carne roja y procesada eran factores contribuyentes a aumentar el riesgo de CCR (13).

6.1.2.2 Tabaquismo y alcohol

En el año 2021 se llevó a cabo un estudio retrospectivo multicéntrico por Lu-Ping Yang et al. con una participación de 46,166 pacientes con presencia de CCR. Los datos de la población de estudio se recopilaron desde el año 2000 hasta el 2018 con una media de edad de 61 años y con una participación de un 60.4% de hombres. El 23.2% eran pacientes fumadores frente al 76.8%

de no fumadores, aunque la mitad de los fumadores combinaban con ingesta de alcohol (16).

Además, según el análisis multicéntrico de Yang L. et al. los análisis de las alteraciones genéticas asociaron el tabaquismo con mutaciones BRAF, P53, APC y metilación del *promotor A1* en el CCR (16).

6.1.2.3 Sedentarismo e Índice de Masa Corporal

El estudio de casos-controles realizado por Ávila Díaz D et al. concluyó que un descenso de la actividad física unido a un incremento del Índice de Masa Corporal (IMC) pueden aumentar notoriamente el riesgo de CCR (17). Mostró que la actividad física tiene efecto protector al reducir el tránsito en el colon y los niveles de insulina por lo que personas con bajo nivel de actividad física también tendrían riesgo de desarrollar Diabetes Mellitus (DM).

Un metaanálisis de un estudio prospectivo realizado en el año 2018 por Carlos Núñez et al. con población de estudio de 226,584 participantes de 45 años o más donde el 61,5% contaban con un IMC superior a 25 kg/. El análisis confirma la asociación del IMC con un aumento del riesgo de cáncer de colon, no obstante, sin relación asociada con el cáncer de recto. Determinó que la probabilidad de CCR es menor en aquellos participantes que realizan ejercicio físico activo (18).

6.2. Factores no modificables en el desarrollo de Cáncer Colorrectal.

6.2.1 Impacto de la genética en el desarrollo del Cáncer Colorrectal.

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal de caracterización molecular en el año 2022 por Humberto C. et al., en pacientes de 60 años con CCR. Este estudio mostró que las variantes de riesgo de CCR en los genes APC, KRAS, BRAF y TP53, se encontraron en 21 de las 44 muestras, con una frecuencia del 47.7%. La variante más frecuente fue el rs4115 del gen APC,

mientras que el gen *KRAS* fue el más mutado con una proporción del 25%. En el gen *TP53* solo se identificaron 2 mutaciones correspondiendo el 4.5% (19).

Del mismo modo, en el año 2015 Liu X-X et al. realizaron un metaanálisis donde se incluyeron resultados de 15 estudios con el objetivo de evaluar la asociación del CCR con variantes genéticas del microARN (variantes rs2910164, rs2292832, rs11614913 y rs3746444). Los resultados recopilados de los estudios afirmaron que, en caucásicos, el rs3746444 está mayormente asociado con el riesgo de CCR mientras está vinculado con una disminución del riesgo de CCR en la población general. Los datos de 11 de esos 15 estudios resumen que el rs2910164 está relacionado con el CCR. El metaanálisis confirmó que ambas variantes, rs2292832 y rs2910164, aumentan la probabilidad de padecer un CCR. Por otro lado, el rs11614913 se caracteriza por reducir el riesgo de CCR en la población general (20).

6.2.2 Impacto del sexo y la edad en el Cáncer Colorrectal.

En cuanto al impacto del sexo en la aparición de CCR, las tasas de incidencia y de mortalidad indican que el sexo masculino tiene una probabilidad mayor (21). Aunque la mayoría de estudios exponen el sexo masculino con un mayor riesgo de CCR, el riesgo general para ambos sexos es bastante similar, según Anna L. Zisman (22). Esta revelación indica la necesidad de aumentar los estudios en esta línea para poder confirmar el impacto del género en la aparición este cáncer (2, 21, 22).

6.2.3 Impacto de la etnia en el Cáncer Colorrectal.

En cuanto a la influencia de la etnia, las personas de origen africano cuentan con las tasas más elevadas de CCR. El ensayo clínico de Kishore Guda et al. (2015) realizó una investigación de nuevos genes mutados en 103 CCR en afroamericanos frente a 129 CCR en caucásicos. se identificaron 20 genes mutados en CCR. 15 de esos genes se encontraron asociados sustancialmente

con los afroamericanos en lugar de los pacientes caucásicos. Los dos genes dominantes, el *receptor 6 de la efrina tipo A (EPHA6)* y *foliculina (FLCN)*, se encontraban mutados únicamente en los CCR afroamericanos con una proporción de 5,8% frente al 0% en Caucásicos. Las variaciones con predominancia en esos 15 genes suponía el 41% de todos los CCR en afroamericanos frente al 15% en caucásicos (23) (Anexo 1).

6.3. Interacción de la Dieta Mediterránea y la genética en el Cáncer Colorrectal.

El estudio de casos-contrroles llevado a cabo por Zamora-Ros R. et al. en el año 2014 en 825 participantes (424 casos y 401 controles) evaluó la asociación de los participantes con una dieta Mediterránea mostrando una relación positiva entre una puntuación mayor de Índice Inflamatorio Dietético (DII), bajo en la Mediterránea, con un mayor riesgo de CCR. Además, se observó una asociación potencialmente importante entre un DII alto con *IL-4 rs2243250* (24).

El ensayo aleatorizado realizado por Corella D. et al. en España en 2018 analizó la relación entre *rs1052133* con la mortalidad por cáncer y observó cómo puede modificarse con la DM. La población de estudio fue de 7,170 sujetos entre 55-80 años. En el *rs1052133*, el genotipo con menos disposición de reparación fue el tipo Cys326Cys, que está asociado con mayor riesgo de cáncer. El estudio no detectó interacciones importantes entre Cys326Cys con la DM en la mortalidad por cáncer. Corella D. et al. apuntaron la necesidad de realizar estudios que otorguen evidencia actual en términos dietéticos (25).

7. CONCLUSIÓN

- Teniendo en cuenta los estudios analizados en la presente revisión bibliográfica, se ha observado que una alta adherencia a la DM, o a sus grupos de alimentos, tiene un impacto positivo en la prevención del desarrollo de CCR.
- Por otro lado, se ha observado que ciertas variantes genéticas estudiadas, como rs3746444, rs2292832, rs2910164, rs2243250, confieren un mayor riesgo de padecer CCR en aquellas personas con predisposición genética.
- El efecto de una adecuada adherencia a la DM sobre el riesgo genético a padecer cáncer parece tener resultados en distintas direcciones, destacando la necesidad de aumentar la investigación en este campo.
- Finalmente, otros factores como sexo, edad y etnia están relacionados con el futuro desarrollo de esta neoplasia, así como el aumento de la incidencia de aquellos CCR esporádicos.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Gargallo Puyuelo CJ, Lanas Arbeloa Á, García González A. Susceptibilidad genética del cáncer colorrectal: influencia de polimorfismos genéticos en el desarrollo de cáncer colorrectal y lesiones preneoplásicas en familiares de primer grado de pacientes con cáncer colorrectal 2016 [Available from: <https://zaguán.unizar.es/record/48326/files/TESIS-2016-121.pdf>.]
2. González Flores DE. Cáncer de colon y recto 2022 [Available from: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/colon-recto?showall=1&showall=1>.]
3. O'Keefe EJD. Dieta, microorganismos y sus metabolitos, y cáncer de colon 2016 [Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27848961/>.]
4. Investigación RSd. Influencia de la alimentación en la prevención del cáncer colorrectal. Programa de salud. 2021 [Available from: <https://revistasanitariadeinvestigacion.com/influencia-de-la-alimentacion-en-la-prevencion-del-cancer-colorrectal-programa-de-salud/>.]
5. Aragonés Sanz N, Fernández de Larrea Baz N. Marcadores serológicos de riesgo de cáncer gástrico y colorrectal relacionados con la infección por *Helicobacter pylori* 2019 [Available from: <https://repositorio.uam.es/handle/10486/688639>.]
6. Castelló A, Amiano P, Fernández de Larrea N, Martín V, Alonso M, Castaño-Vinyals G, et al. La baja adherencia a los patrones dietéticos occidentales y alta a los mediterráneos podría prevenir el cáncer colorrectal 2019 [Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29582162/>.]
7. Zhong Y, Zhu Y, Li Q, Wang F, Ge X, Zhou G, et al. Asociación entre la adherencia a la dieta mediterránea y el cáncer colorrectal: un metanálisis dosis-respuesta 2020 [Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002916522011285?via%3Dihub>.]
8. Mattioli AV, Serra F, Spatafora F, Toni S, Farinetti A, Gelmini R. Polifenoles, aceite de oliva y cáncer de colon: el efecto de la dieta mediterránea en la prevención 2022 [Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35075094/>.]
9. Oncology ASOC. Alimentación y el riesgo de cáncer 2014 [Available from: <https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atencion-del->

[cancer/prevencion-y-vida-saludable/alimentacion-y-el-riesgo-de-c%C3%A1ncer.](#)

10. Serrano Luna L, Puzo Foncillas J. EL IMPACTO DE LOS HÁBITOS ALIMENTARIOS 2019 [Available from: <https://zaguan.unizar.es/record/88025/files/TAZ-TFG-2019-3189.pdf>.
11. Samadder N, Jasperson K, Burt R. Cáncer colorrectal familiar hereditario y común: evidencia para el cribado colorrectal 2015 [Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25501924/>.
12. Bamia C, Lagiou P, Buckland G, Grioni S, Agnoli C, Taylor A, et al. Dieta mediterránea y riesgo de cáncer colorrectal: resultados de una cohorte europea 2013 [Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23579425/>.
13. Pan P, Yu J, Wang L-S. Cáncer de colon: lo que comemos 2018 [Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29496088/>.
14. Memmola R, Petrillo A, Di Lorenzo S, Altuna SC, Habeeb B, Soggiu A, et al. Correlación entre la ingesta de aceite de oliva y la microbiota intestinal en la prevención del cáncer colorrectal 2022 [Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36145125/>.
15. Ávila Díaz D, Hernández González EA, Mitjans Hernández D. Abordaje sobre los factores de riesgo y tamizaje del cáncer colorrectal 2022 [Available from: <https://gastroavila2021.sld.cu/index.php/gastroavila/2021/paper/viewFile/18/74>.
16. Yang L, Wang Z, Zhang R, Zhou N, Wang A, Liang W, et al. Asociación entre fumar cigarrillos y el lado del cáncer colorrectal: un análisis multicéntrico basado en una plataforma de big data 2021 [Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33858440/>.
17. Jurado D, Bravo LM, Cerón C, Guerreiro N, Yépez-Ch MC. Hábitos de vida y cáncer colorrectal: Un estudio de casos y controles en una población de ingresos medios y bajos 2015 [Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-71072015000100002]=es.
18. Nunez C, Nair-Shalliker V, Egger S, Sitas F, Bauman A. Actividad física, obesidad y comportamiento sedentario y los riesgos de cáncer de

colon y recto en el estudio de 45 años y más 2018 [Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29510753/>].

19. Humberto Afanador C, Palacio KA, Isaza LF, Ahumada E, Ocampo CM, Muñetón CM. Caracterización molecular de pacientes con cáncer colorrectal 2022 [Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572022000500154]=es.

20. Liu X, Wang M, Xu D, Yang J, Kang H, Wang X, et al. Evaluación cuantitativa de la asociación entre variantes genéticas en microARN y riesgo de cáncer colorrectal 2015 [Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26078942/>].

21. Oncology ASOC. Cáncer colorrectal - Factores de riesgo y prevención 2022 [Available from: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cancer/cancer-colorrectal/factores-de-riesgo-y-prevencion>].

22. Sadeghi Gandomani H, Majid yousefi S, Aghajani M, Mohammadian-Hafshejani A, Asgari Tarazoj A, Pouyesh V, et al. Cáncer colorrectal en el mundo: incidencia, mortalidad y factores de riesgo 2017 [Available from: <http://bmrat.org/index.php/BMRAT/article/view/372>].

23. Guda K, Veigl M, Varadan V, Nosrati A, Ravi L, Lutterbaugh J, et al. Nuevos genes mutados recurrentemente en cánceres de colon afroamericanos 2015 [Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25583493/>].

24. Zamora-Ros R, Shivappa N, Steck SE, Canzian F, Landi S, Alonso MH, et al. Índice inflamatorio dietético e interacciones genéticas inflamatorias en relación con el riesgo de cáncer colorrectal en el estudio de casos y controles de cáncer colorrectal de Bellvitge 2014 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4259879/>].

25. Corella D, Ramírez-Sabio J, Coltell O, Ortega-Azorín C, Estruch R, Martínez-González M, et al. Efectos del polimorfismo Ser326Cys en el gen OGG1 de reparación del ADN sobre el cáncer, la mortalidad cardiovascular y por todas las causas en el estudio PREDIMED: modulación por dieta 2018 [Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29305130/>].

ANEXOS

Anexo 1: Comparación de las frecuencias mutacionales de 20 genes diana candidatos en los CCR AA frente a los caucásicos. Fuente: Guda K. et al. (23).

GEN	Cohorte descubrimiento CCR AA N=29	Cohorte validación CCR AA N=74	(N=29) + (N=74)		CCR caucásicos N=129		CCR AA frente CCR caucásicos <i>Valor de p</i>
			Variación	Frecuencia	Variación	Frecuencia	
<i>EPHA6</i>	2	4	6	5.83%	0	0.00%	0.007
<i>FLCN</i>	1	2	3	2.91%	0	0.00%	0.086
<i>HTR1F</i>	2	1	3	2.91%	0	0.00%	0.086
<i>GPR149</i>	1	3	4	3.88%	1	0.78%	0.123
<i>ZNF862</i>	2	2	4	3.88%	1	0.78%	0.123
<i>ANKRD3</i>	3	2	5	4.85%	2	1.55%	0.142
<i>KIAA155</i>	2	3	5	4.85%	2	1.55%	0.142
<i>EML6</i>	2	5	7	6.80%	4	3.10%	0.158
<i>LAVADO</i>	1	1	2	1.94%	0	0.00%	0.196
<i>ATP8B2</i>	2	2	4	3.88%	2	1.55%	0.243
<i>CP</i>	2	2	4	3.88%	2	1.55%	0.243
<i>CPT1C</i>	2	2	4	3.88%	2	1.55%	0.243
<i>MAGEB1</i>	2	2	4	3.88%	2	3.10%	0.243
<i>CHD5</i>	2	4	6	5.83%	4	3.10%	0.244
<i>JAK1</i>	2	2	4	3.88%	3	2.33%	0.377
<i>CDK8</i>	1	1	2	1.94%	1	0.78%	0.416
<i>MGAT4C</i>	2	1	3	2.91%	3	2.33%	0.547
<i>ZNF717</i>	2	1	3	2.91%	3	2.33%	0.547
<i>TCEB3C</i>	2	3	5	4.85%	7	5.43%	0.685
<i>WDR87</i>	1	4	5	4.85%	11	8.53%	0.915