

# Los ácidos grasos omega-3 en la alimentación del paciente oncológico. Efectos anticancerígenos

**F. J. G. Muriana**

Nutrición Celular y Molecular. Instituto de la Grasa. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Sevilla

## RESUMEN

Los estudios epidemiológicos de intervención dietética en humanos y experimentales en cultivos celulares atribuyen al aceite de pescado marino propiedades anticancerígenas. Este aceite es rico en ácidos grasos poliinsaturados omega-3 de cadena larga, como los ácidos eicosapentaenoico (EPA, 20:5 $\omega$ -3) y docosahexaenoico (DHA, 22:6 $\omega$ -3). Constituye un hecho muy relevante que personas con cáncer, particularmente aquellas con menor índice de masa corporal y tras la quimioterapia, presentan concentraciones anormalmente bajas de ácidos grasos omega-3 tanto en los fosfolípidos plasmáticos como en las membranas de leucocitos. Los motivos de esta situación de deficiencia de ácidos grasos omega-3 (esenciales) en el paciente oncológico no están bien definidos, aunque puede corregirse mediante la dieta. Estos ácidos grasos se incorporan eficientemente en las membranas de las células cancerígenas; y los mecanismos de acción se relacionan con cambios genómicos y no genómicos que implican el bloqueo de la progresión del ciclo celular, la inducción de la apoptosis, y la reducción de la angiogénesis y metástasis. Otros aspectos beneficiosos de los ácidos grasos omega-3 son su capacidad de potenciar la citotoxicidad de fármacos habitualmente utilizados en el tratamiento de la quimioterapia y la reversión de síntomas asociados con el síndrome de anorexia-caquexia. En definitiva, mediante un soporte nutricional basado en una mayor ingesta de ácidos grasos omega-3 puede mejorar-

*se sensiblemente la calidad de vida del paciente oncológico.*

## INTRODUCCIÓN

Cáncer es un término que engloba a una gran cantidad de condiciones patológicas caracterizadas por un crecimiento desordenado e incontrolado de células que pueden invadir y destruir tejidos y extenderse. El desarrollo del cáncer depende del funcionamiento del "ciclo celular", que se define como un conjunto ordenado de eventos que culmina con el crecimiento de una célula y su división en dos células nuevas. Este proceso universal se regula en células humanas por la activación/inactivación secuencial de proteínas denominadas "quinasas dependientes de ciclinas" (Cdk). Las células cancerígenas pueden extenderse en el organismo a través de la invasión y la metástasis. La invasión se refiere a la migración directa y penetración de las células cancerígenas en tejidos próximos. La metástasis es la habilidad de las células cancerígenas de penetrar en los vasos linfáticos y sanguíneos, diseminándose en el sistema circulatorio e invadiendo y creciendo en otros tejidos lejanos. Ambos mecanismos requieren que el tumor crezca, para lo cual es necesaria la formación de nuevos vasos sanguíneos que suministren oxígeno y nutrientes a las células cancerígenas. Este fenómeno fisiopatológico se conoce como angiogénesis y co-

mienza cuando una célula normal se transforma en cancerígena y ésta libera moléculas que activan el crecimiento de las células endoteliales del vaso sanguíneo más próximo.

Las causas por las que una célula normal se transforma y pierde el control de su crecimiento dependen de diversos factores de riesgo (hereditarios, físicos, biológicos y químicos) que, si persisten en el tiempo y son de suficiente intensidad, aumentan la probabilidad de desarrollo de una enfermedad neoplásica. En este contexto, la dieta es un factor de naturaleza química que conlleva implícita la paradoja de ser imprescindible para la supervivencia y de ser a su vez la causante de un inexorable deterioro celular.

En la alimentación y atención nutricional del paciente oncológico, los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga pertenecientes a la familia omega-3 (EPA y DHA) constituyen un conjunto de macronutrientes que tienen la dualidad de ser poco perjudiciales para las células sanas y muy perjudiciales para las células cancerígenas<sup>1</sup>. Parece existir una cierta especificidad de un efecto anticancerígeno de estos ácidos grasos mediante su acción directa sobre las células cancerígenas, reduciendo su capacidad proliferativa y facilitando su autodestrucción (apoptosis), entre otros efectos. EPA y DHA son particularmente importantes, al ser más activos en el tratamiento del cáncer que el ácido  $\alpha$ -linolénico ( $\alpha$ -LNA, 18:3 $\omega$ -3). Cuando ingerimos  $\alpha$ -LNA, una parte se utiliza por nuestras células para sintetizar

EPA y DHA, pero la ingesta de alimentos que ya contienen EPA y DHA acelera notablemente la biodisponibilidad y utilización metabólica de estos ácidos grasos por las células cancerígenas. Estudios clínicos en Fase I han determinado que la dosis máxima tolerable diaria de ácidos grasos omega-3 es aproximadamente 0,2 g por kg de peso corporal (una persona con 70 kg de peso puede consumir diariamente hasta 15 g de ácidos grasos omega-3, de los cuales el 52% sería EPA y el 34% DHA). En la tabla I se indica la estructura de los ácidos grasos poliinsaturados, incluyendo los ácidos grasos omega-3 de cadena larga.

La síntesis de  $\alpha$ -LNA, ácido graso esencial y precursor de EPA y DHA, sólo se lleva a cabo por las plantas superiores, algas y fitoplancton. Teniendo en cuenta que la masa de plantas verdes en la tierra y en los océanos es enorme y que  $\alpha$ -LNA es mayoritario en los lípidos de los cloroplastos de membrana, es probable que  $\alpha$ -LNA sea uno de los ácidos grasos que más predomina en el planeta. Lo cual garantiza la posibilidad de ingesta de alimentos (p.e., pescados que consumen fitoplancton) que contienen EPA y DHA. La tabla II expresa el contenido de grasa total y de ácidos grasos omega-3 en distintas especies de pescado y aceites de pescado. La composición lipídica depende del área geográfica de procedencia, el tipo de dieta del pescado, las variaciones estacionales y los factores ambientales, como la temperatura, salinidad y profundidad donde vi-

Tabla I  
Ácidos grasos poliinsaturados omega-6 y omega-3

Nombre del ácido	Número de átomos de carbono	Número de dobles enlaces	Símbolo <sup>a</sup>
Linolénico	18	3	18:2 $\omega$ -6
$\omega$ -linolénico	18	3	18:3 $\omega$ -6
$\alpha$ -linolénico	<b>18</b>	<b>3</b>	<b>18:3<math>\omega</math>-3</b>
Dihomo- $\omega$ -linolénico	20	3	20:3 $\omega$ -6
Araquidónico	20	4	20:4 $\omega$ -6
<b>Eicosapentaenoico</b>	<b>20</b>	<b>5</b>	<b>20:5<math>\omega</math>-3</b>
<b>Docosahexaenoico</b>	<b>22</b>	<b>6</b>	<b>22:6<math>\omega</math>-3</b>

<sup>a</sup>LA, ácido linoleico; GLA, ácido  $\omega$ -linolénico;  $\alpha$ -LNA, ácido  $\alpha$ -linolénico; DGLA, ácido dihomo- $\omega$ -linolénico; AA, ácido araquidónico; EPA, ácido eicosapentaenoico; DHA, ácido docosahexaenoico.

Tabla II  
 Contenido (g/100 g) de ácidos grasos omega-3 en distintas especies de pescado y aceites de pescado

	Grasa total	ω-LNA	EPA	DHA
<b>PESCADO</b>				
Arenque del Pacífico	18,5	0,3	1,0	1,6
Caballa del Atlántico	16,0	0,3	0,9	1,6
Merluza de Alaska	15,3	0,1	0,7	0,7
Sardina	14,8	0,2	1,2	1,8
Salmón del Atlántico	12,0	0,2	0,6	1,2
Sardineta	11,0	0,1	0,9	1,4
Trucha (arco iris)	9,6	0,1	0,5	1,1
Atún	9,0	0,7	0,1	0,3
Lamprea	7,1	0,1	0,2	0,2
Anchoa	4,8	Tr	0,5	0,9
Anjova	4,3	Tr	0,3	0,5
Esturión del Atlántico	4,0	0,1	1,0	0,5
Pez espada	4,0	0,2	0,1	0,1
<b>ACEITE DE PESCADO</b>				
Salmón	99,9	1,1	13,0	18,2
Hígado de bacalao	99,9	0,9	6,9	11,0
Arenque	99,9	0,8	6,3	4,2

Tr, traza ( 0,005 g/100 g).

ven. El contenido de grasa total y ácidos grasos poliinsaturados omega-3 de cadena larga es mayor en pescados de aguas frías. Esta información es necesaria para evaluar correctamente los resultados de los estudios epidemiológicos en la búsqueda de una asociación entre el menor riesgo de cáncer y la ingesta de alimentos que contienen ácidos grasos omega-3, puesto que ω-LNA, pero no EPA ni DHA, puede también encontrarse en alimentos de origen vegetal, como en hojas verdes, frutos secos (nueces), y en aceites de colza, soja y germen de trigo.

### INCORPORACIÓN DE LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 EN LAS MEMBRANAS DE LAS CÉLULAS CANCERÍGENAS

Las células cancerígenas captan las lipoproteínas que transportan en sangre los ácidos grasos omega-3. Se incorporan inicialmente en los fosfolípidos de las membranas y de manera asimétrica, es decir, preferentemente en las moléculas de fosfatidiletanolamina que, a su vez, se localizan preferentemente en la monocapa interna de la bicapa lipídica. Esta

distribución heterogénea (microdominios ricos y pobres) de los ácidos grasos omega-3 implica cambios profundos en la organización molecular y en las propiedades funcionales de las membranas de las células cancerígenas, aumentando su fluidez, permeabilidad, fusión, compresibilidad elástica y "flip-flop" transmembrana<sup>2</sup>.

Estos cambios, incluyendo la curvatura intrínseca de la bicapa lipídica, pueden afectar la actividad de proteínas anfitrópicas (aquellas que desarrollan su actividad tanto en forma soluble en el citoplasma como unida a membrana), estructurales y de reconocimiento. De hecho, la presencia de DHA en las membranas de células leucémicas aumenta la sensibilidad antigénica de anticuerpos contra moléculas del complejo de histocompatibilidad mayor de la clase I (MHC I), CD8 y CD90 (Thy-1), reduce su deformabilidad y dificulta la migración transendotelial. Un efecto similar se produce en células de linfoma histiocítico con EPA, aumentando la granulosidad de la superficie celular. Cuando la membrana citoplasmática de células humanas de adenocarcinoma de colon (CX-1) se enriquecen en DHA, se reduce drásticamente su capacidad de adhesión a células

endoteliales. Estos factores dinámicos alteran la movilidad de las células cancerígenas por los vasos linfáticos y sanguíneos, su capacidad para crecer en una nueva localización, y por tanto pueden reducir el riesgo de tumores secundarios por metástasis.

### POSIBLES MECANISMOS IMPLICADOS EN LA ACCIÓN ANTICANCERÍGENA DE LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3

En la actualidad, los ácidos grasos omega-3 de cadena larga constituyen uno de los elementos nutricionales de mayor interés científico en la prevención y el tratamiento del cáncer<sup>3-6</sup>. Los estudios *in vitro* con células humanas cancerígenas e *in vivo* con animales de experimentación determinan un papel crucial de estos ácidos grasos en la etiología del cáncer, y se corresponden con los estudios clínicos que indican una reducción de la hiperproliferación intestinal tras la ingesta de ácidos grasos omega-3 en pacientes con elevado riesgo de cáncer de colon. Se han propuesto diversos mecanismos, a través de los cuales los ácidos grasos omega-3 afectan la carcinogénesis<sup>7</sup>:

#### *Inhibición de la biosíntesis de ácido araquidónico*

Los compuestos eicosanoides son metabolitos lipídicos de 20 átomos de carbono (eicosa = 20) que proceden de la conversión enzimática de los ácidos grasos de la familia omega-6 y omega-3 (figura 1). Estos compuestos son biológicamente muy activos, regulando las respuestas inmune e inflamatoria, la agregación plaquetaria, el crecimiento y la diferenciación celular. La secuencia en la producción de compuestos eicosanoides comienza con las reacciones metabólicas asociadas a la biosíntesis de ácidos grasos: (i) desaturación ( $\Delta^5$ -desaturasa); (ii) elongación; y (iii) desaturación ( $\Delta^6$ -desaturasa) de los ácidos grasos esenciales linoleico (LNA, 18:2 $\Delta^6$ ) y  $\Delta^5$ -LNA. Se forman los ácidos dihomo- $\Delta^5$ -linolénico (DGLA, 20:3 $\Delta^6$ ), araquidónico (AA, 20:4 $\Delta^6$ ) y EPA, que se incorporan a los fosfolípidos de las membranas celulares y que eventualmente pueden liberarse mediante la acción combinada y coordinada de las isoformas de la fosfolipasa PLA<sub>2</sub> [citosólica (cPLA<sub>2</sub>) del grupo IV y secretoras (sPLA<sub>2</sub>) de los grupos IIA, IID, V y X], de las ciclooxigenasas [COX-1 (constitutiva) y COX-2 (indu-

cible)] y lipoxigenasas (5-, 12- y 15-lipoxigenasas). Las ciclooxigenasas son responsables de la producción de prostaglandinas y tromboxanos, mientras que las lipoxigenasas producen leucotrienos, hidroxiácidos y lipoxinas. Las proporciones relativas de ácidos grasos en las membranas celulares, y el tipo de célula, son los factores primarios en la regulación de la producción de compuestos eicosanoides. La actividad hidrolítica de las fosfolipasas no discrimina, aparentemente, la naturaleza del ácido graso en la posición 2 de la molécula de fosfolípido, por lo que la mayor presencia de ácido araquidónico determina una mayor producción de prostanooides de la serie 2 y leucotrienos de la serie 4, con 2 y 4 dobles enlaces, respectivamente. La prostaglandina E2 (PGE<sub>2</sub>), leucotrieno B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>), tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) y ácido 12-hidroxi-eicosatetraenoico (12-HETE) se asocian positivamente con la carcinogénesis (tabla III). Por el contrario, los ácidos grasos omega-3 pueden reducir el riesgo de cáncer al suprimir los efectos de los compuestos eicosanoides derivados de AA8. En este sentido, conviene mencionar que la potencia de EPA y DHA es 5 veces mayor que la de  $\Delta^5$ -LNA y que, especialmente en células cancerígenas, la eficiencia de conversión de  $\Delta^5$ -LNA en EPA y DHA es relativamente baja. Los ácidos grasos omega-6 modulan esta conversión, reduciéndose del 18 al 5%, e incluso al 0,2%, cuando aumenta de 15 a 30 g la ingesta diaria de LA. Actualmente, la relación de ácidos grasos omega-3 y omega-6 en la dieta de la mayoría de los países occidentales es 1:10-1:20, mientras que los datos experimentales sugieren una relación de 1:1-1:2 para evitar (retrasar) el cáncer. EPA y DHA deberían considerarse como ácidos grasos esenciales en la alimentación y atención nutricional del paciente oncológico.

#### *Influencia sobre la actividad de factores de transcripción, expresión génica y rutas de señalización*

Los ácidos grasos omega-3 pueden tener efectos anticancerígenos al ser capaces de afectar la actividad de segundos mensajeros en rutas de señalización intracelular y procesos transcripcionales y posttranscripcionales relacionados con el control del crecimiento celular, de la diferenciación, apoptosis, angiogénesis y metástasis.

Fig. 1.—Metabolismo de los ácidos grasos poliinsaturados omega-6 y omega-3.

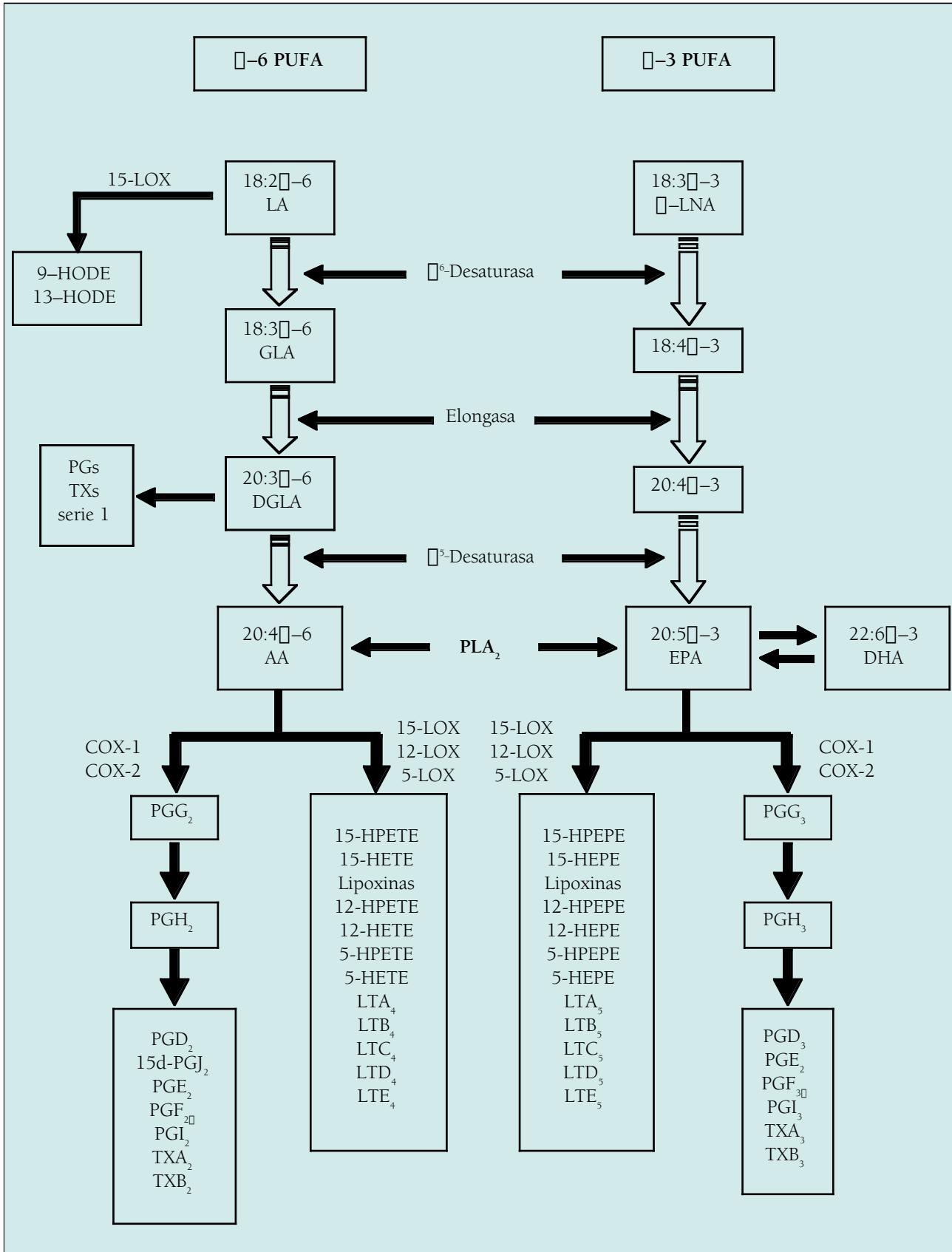


Tabla III  
Efectos de los compuestos eicosanoides sobre la carcinogénesis

#### DERIVADOS DEL ÁCIDO ARAQUIDÓNICO (omega-6)

##### *PGE2 en células cancerígenas*

- Estimula la proliferación (promueve la supervivencia del tumor)
- Disminuye la apoptosis (promueve la supervivencia del tumor)
- Estimula la angiogénesis (promueve la progresión del tumor)
- Su concentración es anormalmente alta

##### *LTB4 en células cancerígenas*

- Estimula la capacidad de adhesión (promueve la metástasis)
- Estimula la producción de ROS (promueve la transformación maligna)
- 12-HETE en células cancerígenas
- Disminuye la apoptosis (promueve la supervivencia del tumor)
- Estimula la angiogénesis (promueve la progresión del tumor)
- Estimula la capacidad de adhesión (promueve la metástasis)

##### *PGI2, 15d-PGJ2 y 15-HETE en células cancerígenas*

- Disminuyen la proliferación (limitan la supervivencia del tumor)
- Estimulan la apoptosis (limitan la supervivencia del tumor)

#### ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3

##### *Limitan la producción de compuestos eicosanoides derivados del ácido araquidónico*

- Sustituyendo (EPA) al ácido araquidónico en los fosfolípidos de las membranas celulares (reducen la biodisponibilidad del ácido araquidónico)
- Compitiendo ( $\omega$ -LNA) con el ácido linoleico por las desaturasas y elongasas (reducen la biosíntesis de ácido araquidónico)
- Inhibiendo (EPA y DHA) la actividad de COX-2 (reducen los derivados del ácido araquidónico)
- Compitiendo (EPA) con el ácido araquidónico por las ciclooxigenasas (reducen los derivados del ácido araquidónico)
- Compitiendo (EPA) con el ácido araquidónico por las lipoxigenasas (reducen los derivados del ácido araquidónico)
- Estimulando la actividad lisosomal (promueven el catabolismo de los compuestos eicosanoides)

Especies reactivas de oxígeno, ROS.

#### Receptores activados por proliferadores peroxisomales (PPAR)

La familia de los PPAR está constituida por PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta$  y PPAR $\gamma$  (con sus isoformas  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  y  $\beta$ ), y heterodimerizan con el receptor nuclear RXR (ácido 9-cis-retinoico). Estos factores de transcripción están implicados en la regulación del metabolismo lipídico y la homeostasis, pero también modulan la proliferación y diferenciación celular, y la respuesta inflamatoria. PPAR $\alpha$  se activa por fáрма-

cos hipolipemiantes (fibratos) y por ácidos grasos saturados (ácido palmítico) e insaturados [ácido oleico (OA, 18:1 $\omega$ -9), LA, AA, EPA y conjugados de LA], mientras que PPAR $\beta$  se activa por ácido palmítico, DGLA, AA, EPA, y prostaglandinas A1 (PGA $_1$ ) y D3 (PGD $_3$ ). Los ligandos naturales de PPAR $\gamma$  son los ácidos grasos poliinsaturados, incluyendo LA,  $\omega$ -LNA, AA y EPA; otros ligandos son 15d-PGJ2 y los ácidos hidroxiocetadecadienoicos (9-HODE, 13-HODE) e hidroxiieicosatetraenoicos (15-HETE). EPA, y no el resto de agonistas, puede

aumentar la expresión del mRNA de PPAR $\alpha$ . La activación de PPAR $\alpha$  y PPAR $\gamma$  se relaciona con los efectos anticancerígenos de los ácidos grasos omega-3. Se ha descrito que EPA, a través de PPAR $\alpha$  disminuye la actividad de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK) e inhibe la proliferación de células humanas HepG2 de cáncer de hígado. DHA induce la apoptosis en células de la musculatura lisa activando PPAR $\alpha$ , p38, bax y citocromo c. Los ácidos grasos omega-3, mediante mecanismos moleculares asociados a PPAR $\alpha$  como PPAR $\alpha$  tienen propiedades antiinflamatorias y contribuyen a la supresión de la carcinogénesis<sup>9</sup>.

### Factor $\kappa$ B de transcripción nuclear (NF- $\kappa$ B)

La familia de los factores de transcripción NF- $\kappa$ B participa en la expresión génica de citoquinas, adhesión celular, activación del ciclo celular, apoptosis y carcinogénesis. NF- $\kappa$ B está constitutivamente activado en células cancerígenas. Un estudio reciente ha demostrado que los ácidos grasos omega-3 tienen efectos anticancerígenos, al disminuir significativamente la activación de NF- $\kappa$ B, al mismo tiempo que reducen la transcripción de TNF- $\alpha$  (factor- $\alpha$  de necrosis tumoral)<sup>10</sup>.

### Oncogén *ras* y las proteínas quinasas C (PKC)

El oncogén *ras* se encuentra frecuentemente activado/sobreexpresado en distintos tipos de cáncer. Esta situación patológica se asocia con un aumento de la concentración de diglicéridos en el citoplasma celular y la translocación a membrana y proteólisis de PKC. DHA, respecto a LA, disminuye la activación de *ras* en células de cáncer de colon. En el modelo experimental de animales con cáncer de colon inducido con azoximetano, los ácidos grasos omega-3 (EPA y DHA) mantienen la expresión de las isoenzimas de PKC (PKC- $\alpha$ , PKC- $\beta$  y PKC- $\gamma$ ) con funciones supresoras de tumores. Los ácidos grasos omega-3 (EPA) disminuyen la activación de PKC- $\beta$ 2 y bloquean la carcinogénesis a través de la ruta de señalización de COX-2 y TGF- $\beta$ <sup>11</sup>.

### Ornitina descarboxilasa (ODC)

ODC es la enzima limitante en la biosíntesis de poliaminas y está implicada en la prolifera-

ción celular. La concentración de ODC y poliaminas es anormalmente alta en células cancerígenas. Estudios en animales de experimentación y en humanos indican que dietas ricas en ácidos grasos omega-6 (aceite de maíz) aumentan la actividad de ODC y la proteína quinasa dependiente de tirosina en colon e hígado, lo contrario que ocurre con dietas ricas en ácido oleico (aceite de oliva) y ácidos grasos omega-3 (aceite de pescado).

### Ciclooxigenasa-2 (COX-2)

La expresión de COX-2 es anormalmente alta en cáncer de mama, colon y próstata. COX-2 limita las rutas que conducen a la apoptosis (promueve la supervivencia del tumor) y cataliza la conversión de pro-carcinógenos en carcinógenos, y de xenobióticos en mutágenos (p.e., malondialdehído de la oxidación de AA, que forma aductos con ADN). Numerosos estudios epidemiológicos asocian un menor riesgo de cáncer colorrectal con la ingesta de inhibidores de COX-2. Distintos estudios en animales de experimentación indican que los ácidos grasos omega-6 promueven el cáncer de colon y mama, al estimular la expresión combinada de p21<sup>ras</sup> y COX-2. El efecto contrario se observa con los ácidos grasos omega-3. La combinación a dosis subtóxicas de inhibidores de COX-2 (celecoxib, 50-100  $\mu$ M) y DHA (75  $\mu$ M) reduce (50-85%) el metabolismo de AA y la producción de prostanoïdes de la serie 2<sup>12</sup>.

### Ácido graso sintetasa

FAS regula la biosíntesis de *novo* de ácidos grasos. Se ha descrito la hiperactividad y sobreexpresión de FAS (antígeno-519 oncogénico) en algunos carcinomas de mama particularmente agresivos, indicando la existencia de una lipogénesis neoplásica dependiente de FAS no controlada por regulación nutricional. Estudios realizados en células humanas SK-Br3 de cáncer de mama, donde FAS constituye el 28% en peso del total de proteínas citosólicas, demuestran que  $\alpha$ -LNA y DHA reducen (60 y 37%) la expresión de FAS mediante un mecanismo citotóxico peroxidativo<sup>13</sup>.

## Esfingomielinasa

Los ácidos grasos omega-3 (DHA) aumentan la concentración intracelular de ceramida, presumiblemente por la translocación y activación de la esfingomielinasa, en células humanas leucémicas (Jurkat)<sup>14</sup>. El mecanismo implica la inhibición de la actividad quinasa dependiente de ciclinas cdk-2 y la estimulación de las proteínas fosfatasas PP1 y PP2A (figura 2). El efecto neto es la reducción de la fosforilación (hipofosforilación) de la proteína retinoblastoma (pRb), un supresor de tumores que desempeña un papel clave en la regulación del ciclo celular. La forma hipofosforilada de pRb interactúa directamente sobre factores de transcripción, como E2F2 y E2F3, formando complejos que bloquean la transcripción de genes implicados en la proliferación. DHA aumenta la expresión de inhibidores de cdk2 [p21<sup>WAF1/CIP1</sup> y p27 (Kip1)] y la apoptosis en células cancerígenas.

## Óxido nítrico (NO) y óxido nítrico sintetasa (NOS)

NO y las especies reactivas nitrogenadas tienen efectos mutagénicos, al inducir reacciones de nitración, nitrosación y desaminación en las bases del ADN, e incluso modificaciones postranscripcionales de citoquinas proinflamatorias, caspasas y proteínas que controlan la evolución del ciclo celular. Una situación de inflamación crónica con una producción excesiva de NO puede causar daño en el ADN y en los mecanismos de reparación (gen p53 supresor de tumores), además de angiogénesis. NO promueve la supervivencia y progresión del tumor. La patología inflamatoria es común en diversos tipos de cáncer y es significativo que algunos adenomas y adenocarcinomas humanos tengan una actividad y/o expresión anormalmente alta de la forma inducible de la óxido nítrico sintetasa (iNOS), lo cual significa un aumento importante del potencial invasivo y metastásico. NO y sus metabolitos, como el peroxinitrito, pueden activar COX-2 y la enzima guanilato ciclasa [productora de GMP cíclico (cGMP)]; y solamente iNOS produce concentraciones micromolares y constantes de NO. Los efectos anticancerígenos de los ácidos grasos omega-3 (DHA) se relacionan con su capacidad para reducir la expresión de

iNOS y genes proinflamatorios (IFNs), y la producción de NO, cGMP e isoformas de NF- $\kappa$ B en células humanas Caco-2 de cáncer de colon<sup>15</sup> (figura 3). El análisis genómico-funcional indica la activación de genes pro-apoptóticos y de diferenciación celular.

## *Influencia sobre el metabolismo de los estrógenos*

Los estrógenos inducen la proliferación en células sensibles a estrógenos, y altas concentraciones de estrógenos pueden aumentar el riesgo de cáncer de mama y otros tipos de cáncer dependientes de hormonas. PGE<sub>2</sub>, pero no PGE<sub>3</sub>, estimula la actividad de la enzima aromatasa P450 que convierte los esteroides de 19 átomos de carbono en estrógenos. Por tanto, la ingesta de EPA, que reduce la producción de PGE<sub>2</sub> y aumenta la de PGE<sub>3</sub>, puede constituir una adecuada aproximación nutricional para el tratamiento del cáncer asociado al metabolismo de los estrógenos.

## *Aumento o disminución en la producción de radicales libres y especies reactivas de oxígeno*

Los radicales libres y las especies reactivas de oxígeno que se producen como consecuencia del metabolismo celular conducen a la formación de hidroperóxidos lipídicos a partir de la oxidación no enzimática de los ácidos grasos poliinsaturados. Estos hidroperóxidos lipídicos se descomponen mediante reacciones en cadena para formar más radicales libres y aldehídos reactivos, como el *trans*-4-hidroxi-2-nonenal y el malondialdehído. Los productos finales pueden generar aductos de ADN exocíclico con propiedades pro-mutagénicas. Generalmente, la eventual autooxidación de los ácidos grasos depende del número de dobles enlaces en la molécula, aumentando cuanto mayor es el número. EPA y DHA tienen 5 y 6 dobles enlaces, respectivamente, por tanto cabe asumir que son muy sensibles a la autooxidación. Sin embargo, cuando se compara la influencia de dietas ricas en ácidos grasos omega-6 y omega-3 sobre enfermedades relacionadas con la producción de radicales libres (cáncer, aterosclerosis, envejecimiento,...), los ácidos grasos omega-3 manifiestan efectos más beneficiosos o menos perjudiciales



Fig. 2.—Mecanismo de bloqueo del ciclo celular e inducción de la apoptosis por los ácidos grasos omega-3 mediante la producción de ceramida y la hipofosforilación de la proteína supresora de tumores pRb.

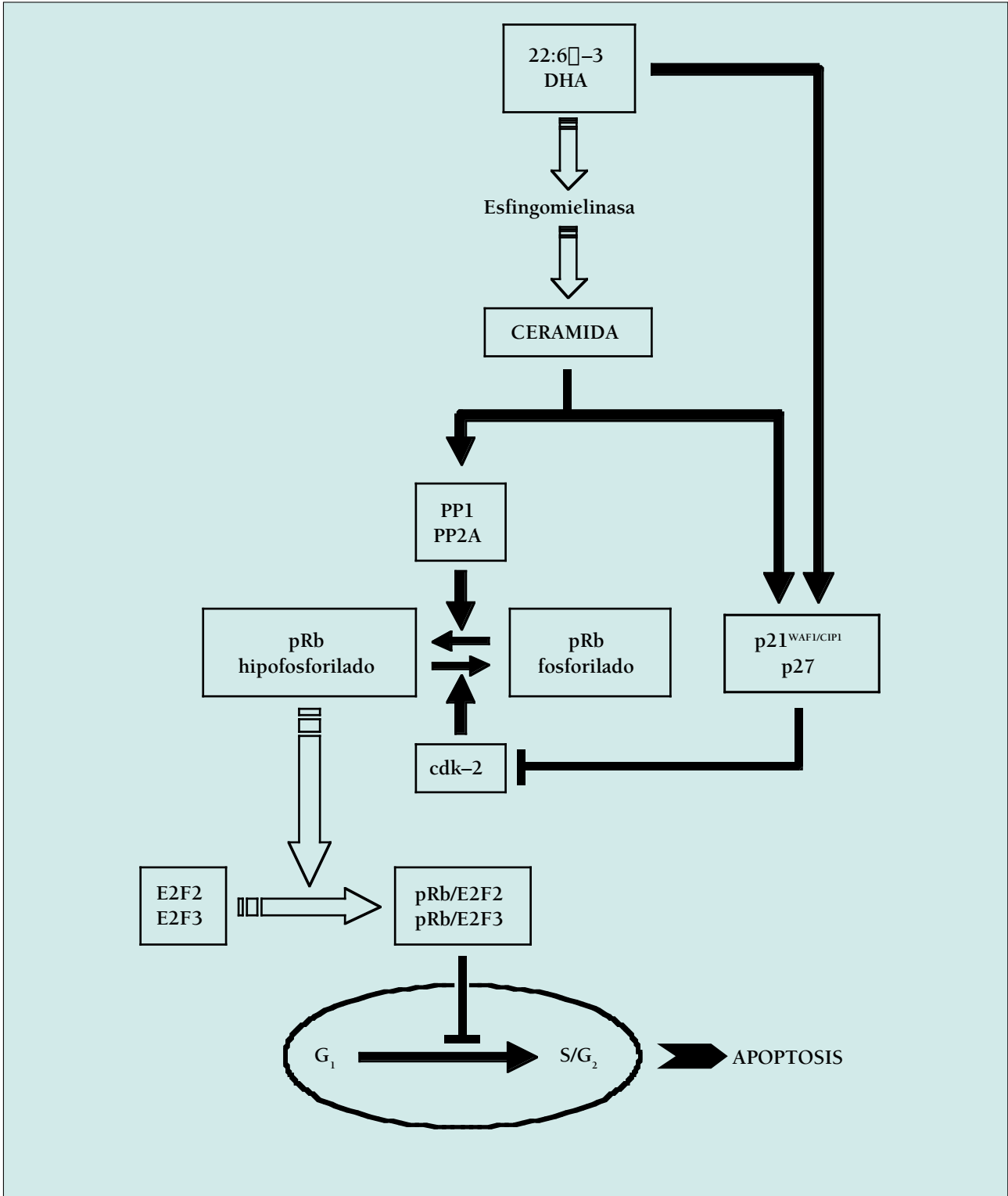
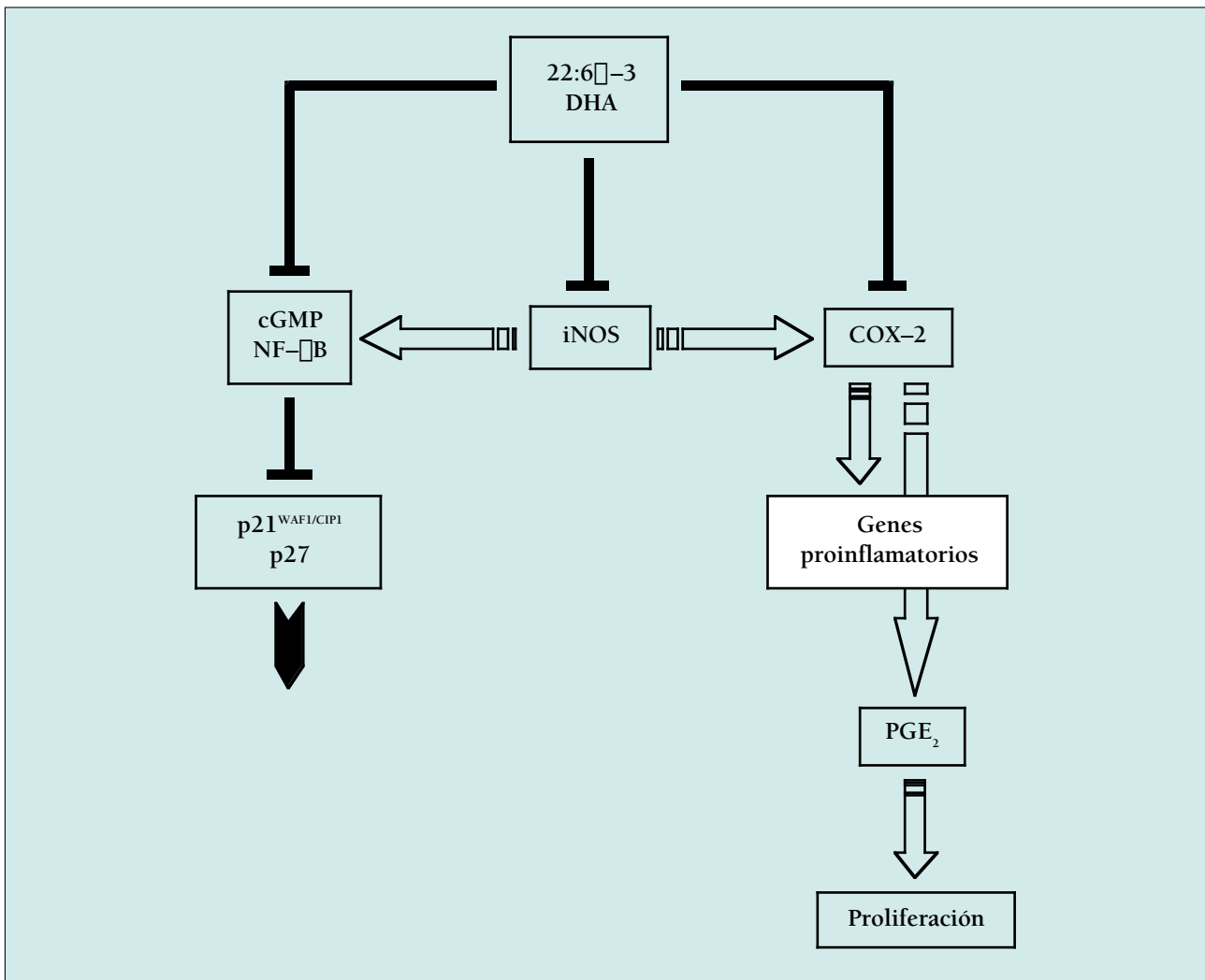


Fig. 3.—Mecanismo de bloqueo del ciclo celular e inducción de la apoptosis por los ácidos grasos omega-3 mediante la inhibición de iNOS. También se reducen la proliferación, angiogénesis y respuesta inflamatoria.



que los ácidos grasos omega-6. De hecho, EPA y DHA no aumentan la susceptibilidad de las LDL a la oxidación en humanos. Y recientemente se ha descrito un efecto protector de los ácidos grasos omega-3 contra las especies reactivas de oxígeno, al estimular la transcripción de genes que codifican enzimas antioxidantes, como las glutatión S-transferasas y la superóxido dismutasa dependiente de manganeso<sup>16</sup>.

No obstante, aun en el supuesto de una producción superior a lo normal de radicales libres y especies reactivas de oxígeno por los ácidos grasos omega-3, es importante recordar que las células normales tienen "intactos" sus sistemas de defensa antioxidante (glutatión peroxidasa, superóxido

dismutasas, catalasa, ácido úrico, tocoferoles, ácido ascórbico, carotenoides,...) a diferencia de las células cancerígenas, que además presentan mayor avidez por los ácidos grasos omega-3. Lo cual quiere decir que la mayor captación de ácidos grasos omega-3 por las células cancerígenas puede tener un efecto citotóxico selectivo, estimulando la apoptosis mediante este mecanismo oxidativo no enzimático. De hecho, los efectos inhibidores de los ácidos grasos omega-3 sobre el crecimiento de células cancerígenas humanas quedan suprimidos en presencia de vitaminas E<sup>13</sup> y C<sup>17</sup>. Esta consideración es importante, teniendo en cuenta que diariamente pueden producirse hasta 10.000 lesiones oxidativas en el ADN del genoma humano en cada célula (posee-

mos más de 100 billones de células distribuidas en más de 200 tejidos distintos).

### LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 POTENCIAN LOS EFECTOS ANTICANCERÍGENOS DE FÁRMACOS UTILIZADOS EN QUIMIOTERAPIA

Los ácidos grasos omega-3 son capaces de potenciar la citotoxicidad de fármacos anticancerígenos. Esto ocurre con el paclitaxel y la cerulenina en el cáncer de mama, la doxorubicina en la leucemia, glioblastoma, carcinoma bronquial y cáncer de mama, la cisplatina en la metástasis en pulmón, la genisteína en el cáncer de mama y la vincristina en el carcinoma de cuello de útero. Estos ácidos grasos aumentan la captación de los fármacos citotóxicos por las células cancerígenas y actúan superando la resistencia de dichas células al tratamiento de la quimioterapia. Se ha comprobado en modelos experimentales un aumento significativo de la difusión de mitoxantrona y doxorubicina a través de la membrana citoplasmática de células cancerígenas (linfoblásticas de leucemia) tras una dieta rica en ácidos grasos omega-3. DHA unido covalentemente a la posición C2' de la molécula de paclitaxel es una fórmula para el uso clínico en el tratamiento del cáncer<sup>18</sup>.

La resistencia del tamoxifen es frecuente en mujeres con cáncer de mama. Las células cancerígenas resistentes suelen ser agresivas y entre las rutas de señalización implicadas está la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K). La inhibición de PI3K restaura la respuesta apoptótica al tamoxifen, y esto es lo que ocurre con EPA<sup>19</sup>.

En células humanas Caco-2 de cáncer de colon, los ácidos grasos omega-3 detienen el crecimiento en las etapas G<sub>2</sub>/M del ciclo celular. La administración conjunta de ácidos grasos omega-3 y 5-fluorouracilo (5-FU) potencia el efecto pro-apoptótico del 5-FU y bloquea el ciclo celular en la fase S<sup>20</sup>. Estudios previos ya han demostrado la importancia de los ácidos grasos omega-3 en la eficacia de la mitoxantrona, vindesina, ciclofosfamida, 5-FU y epirrubicina en mujeres con cáncer de mama; aquellas con una mayor concentración de ácidos grasos omega-3 (ácido docosapentaenoico, 22:5 $\omega$ -3 y DHA) en el tejido adiposo de la mama fueron

las que mejor respondieron al tratamiento farmacológico.

### LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 SON BENEFICIOSOS CONTRA EL SÍNDROME DE ANOREXIA-CAQUEXIA

La anorexia-caquexia es una situación patológica que se manifiesta en aproximadamente el 50% de los pacientes con cáncer e implica un acortamiento de la supervivencia. Consiste en la pérdida masiva de peso corporal. Su prevalencia es mayor en los cánceres relacionados con el aparato digestivo, aunque aumenta con la progresión del cáncer y en pacientes tratados con opioides. Las causas del síndrome de caquexia-anorexia se atribuyen a la producción de factores depresores del apetito (p.e., citoquinas) que producen las propias células cancerígenas y las del sistema inmune en respuesta a una inflamación continuada. Existe una reducción de la síntesis de proteínas en el músculo esquelético, y un aumento del catabolismo de proteínas y lípidos (aumenta la presencia de ácidos grasos libres y glicerol en sangre). El metabolismo de los hidratos de carbono también está afectado, puesto que las células cancerígenas consumen de 5 a 10 veces más glucosa que las células normales, convirtiendo la mayor parte en lactato mediante glucólisis y éste en glucosa (gluconeogénesis) por el hígado. El balance energético es netamente desfavorable (hipermetabolismo). En la caquexia también intervienen factores hormonales: cortisol, catecolaminas, insulina/glucagón..., que ejercen efectos anabólicos. La ingesta de ácidos grasos omega-3 (480 ml, 620 kcal, 32 g de proteínas y 2,2 g de EPA) durante ocho semanas en pacientes con cáncer de páncreas avanzado mejora la calidad de vida y reduce (92%) la pérdida de peso respecto al inicio del estudio (3,3 kg/mes)<sup>21</sup>. EPA también puede reducir el gasto energético total<sup>22</sup>. En un modelo experimental de caquexia, EPA puede atenuar la acción del factor inductor de la proteólisis (PIF), reduciendo la degradación de proteínas<sup>23</sup>. El mecanismo de acción se asocia con la estabilización del complejo NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B. Los ácidos grasos omega-3 ejercen una acción antiinflamatoria y regulan la concentración y efectos de neurotransmisores, incluyendo la leptina<sup>24</sup>.

## CONSIDERACIÓN FINAL

Constituye un hecho incuestionable los efectos que los ácidos grasos omega-3 deparan en la prevención y el tratamiento del cáncer. No obstante, es necesario profundizar en los mecanismos moleculares que interpretan las células (cancerígenas) cuando los ácidos grasos omega-3 forman parte de su metabolismo. En este sentido, los primeros estudios relacionados con la lipidómica han permitido descubrir la existencia de nuevos derivados de los ácidos grasos omega-3 en el plasma sanguíneo, leucocitos y células gliales humanas<sup>25</sup>. DHA es un precursor de dos nuevas familias de mediadores lipídicos bioactivos (autacoides): docosatrienos y resolvinas de la serie 17S. Este conocimiento abre nuevos horizontes en la evaluación de los efectos anticancerígenos de los ácidos grasos omega-3 y sus metabolitos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Sidhu KS. Health benefits and potential risks related to consumption of fish or fish oil. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2003; 38:336-344.
- Stillwell W, Wassall SR. Docosahexaenoic acid: membrane properties of a unique fatty acid. *Chem Phys Lipids.* 2003; 126:1-27.
- Duncan AM. The role of nutrition in the prevention of breast cancer. *AACN Clin Issues.* 2004; 15:119-135.
- Takezaki T, Inoue M, Ktaoka H, Ikeda S, Yoshida M, Ohashi Y, Tajima K, Tominaga S. Diet and lung cancer risk from a 14-year population-based prospective study in Japan: with special reference to fish consumption. *Nutr Cancer.* 2003; 45:160-167.
- Goodstine SL, Zheng T, Holford TR, Ward BA, Carter D, Owens PH, Mayne ST. Dietary (n-3)/(n-6) fatty acid ratio: possible relationship to premenopausal but not postmenopausal breast cancer risk in U.S. women. *J Nutr.* 2003; 133:1409-1414.
- Augustsson K, Michaud DS, Rimm EB, Leitzmann MF, Satmpfer MJ, Willet WC, Giovannucci E. A prospective study of intake of fish and marine fatty acids and prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003; 12:64-67.
- Larsson SC, Kumlin M, Ingelman-Sundberg M, Wolf A. Dietary long-chain n-3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms. *Am J Clin Nutr.* 2004; 79:935-945.
- Bagga D, Wang L, Farias-Eisner R, Glaspy JA, Reddy ST. Differential effects of prostaglandin derived from n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids on Cox-2 expression and IL-6 secretion. *PNAS.* 2003; 100:1751-1756.
- Lee JY, Hwang DH. Docosahexaenoic acid suppresses the activity of peroxisome proliferator-activated receptors in a colon tumor cell line. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002; 298:667-674.
- Novak TE, Babcock TA, Jho DH, Helton WS, Espat NJ. NF-kappa B inhibition by omega-3 fatty acids modulates LPS-stimulated macrophage TNF-alpha transcription. *Am J Physiol.* 2003; 284:L84-L89.
- Yu W, Murray NR, Weems C, Chen L, Guo H, Ethridge R, Ceci JD, Evers BM, Thompson EA, Fields AP. Role of cyclooxygenase 2 in protein kinase C beta II-mediated colon carcinogenesis. *J Biol Chem.* 2003; 278:11167-11174.
- Swamy MV, Cooma I, Patlolla JM, Simi B, Reddy BS, Rao CV. Modulation of cyclooxygenase-2 activities by the combined action of celecoxib and docosahexaenoic acid: novel strategies for colon cancer prevention and treatment. *Mol Cancer Ther.* 2004; 3:215-221.
- Menendez JA, Ropero S, Mehmi I, Atlas E, Colomer R, Lupu R. Overexpression and hyperactivity of breast cancer-associated fatty acid synthase (oncogenic antigen-519) is insensitive to normal arachidonic fatty acid-induced suppression in lipogenic tissues but it is selectively inhibited by tumoricidal alpha-linolenic and gamma-linolenic fatty acids: A novel mechanism by which dietary fat can alter mammary tumorigenesis. *Int J Oncol.* 2004; 24:1369-1383.
- Siddiqui RA, Jenks LJ, Harvey KA, Wiesehan JD, Stillwell W, Zaloga GP. Docosahexaenoic acid induces cell cycle arrest by inhibiting phosphorylation of retinoblastoma protein in Jurkat leukemic cells. *Biochem J.* 2003; 371:621-629.
- Narayanan BA, Narayanan NK, Simi B, Reddy BS. Modulation of inducible nitric oxide synthase and related proinflammatory genes by the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid in human colon cancer cells. *Cancer Res.* 2003; 63:972-979.
- Takahashi M, Tsuboyama-Kasaoka N, Nakatani T, et al. Fish oil feeding alters liver gene expression to defend against PPARalpha activation and ROS production. *Am J Physiol.* 2002; 282:G338-G348.
- Dommels YE, Haring MM, Keestra NG, Alink GM, van Bladeren PJ, van Ommen B. The role of cyclooxygenase in n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acid mediated effects on cell proliferation, PGE(2) synthesis and cytotoxicity in human colorectal carcinoma cell. *Carcinogenesis.* 2003; 24:385-392.
- Sparreboom A, Wolff AC, Verweij J, Zabelina Y, Van Zomerem DM, McIntire GL, Swindell CS, Donehower RC, Baker SD. Disposition of docosahexaenoic acid-paclitaxel, a novel taxane, in blood: in vitro and clinical pharmacokinetic studies. *Clin Cancer Res.* 2003; 9:151-159.
- De Graffenried LA, Friedrichs WE, Fulcher L, Fernandes G, Silva JM, Peralba JM, Hidalgo M. Eicosapentaenoic acid restores tamoxifen sensitivity in breast cancer cells with high Akt activity. *Ann Oncol.* 2003; 14:1051-1056.
- pid emulsion alone and in combination with 5-fluorouracil (5-FU) on growth of the colon cancer cell line Caco-2. *Eur J Nutr.* 2003; 42:324-331.

21. Fearon KC, Von Meyenfeldt MF, Moses AG, Van Greenen R, Roy A, Gouma DJ, Giacosa A, Van Gossum A, Bauer J, Barber MD, Aaronson NK, Voss AC, Tisdale MJ. Effect of a protein and energy dense n-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial. *Gut*. 2003; 52:1479-1486.
22. Moses AW, Slater C, Preston T, Barber MD, Fearon KC. Reduced total energy expenditure and physical activity in cachectic patients with pancreatic cancer can be modulated by an energy and protein dense oral supplement enriched with n-3 fatty acids. *Br J Cancer*. 2004; 90:996-1002.
23. Whitehouse AS, Tisdale MJ. Increased expression of the ubiquitin-proteasome pathway in murine myotubes by proteolysis-inducing factor (PIF) is associated with activation of the transcription factor NF-kappaB. *Br J Cancer*. 2003; 89:1116-1122.
24. Das UN, Ramos EJ, Meguid MM. Metabolic alterations during inflammation and its modulation by central actions of omega-3 fatty acids. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2003; 6:413-419.
25. Hong S, Gronert K, Devchand PR, Moussignac RL, Serhan CN. Novel docosatrienes and 17S-resolvins generated from docosahexaenoic acid in murine brain, human blood, and glial cells. *J Biol Chem*. 2003; 278:14677-14687.