

La epigenética que conecta el metabolismo y el cáncer



Ciencia al Instante

La leucemia es un silencioso cáncer de la sangre que afecta especialmente a niños, donde México ocupa el segundo lugar mundial. Lo que comemos tiene un papel más importante del que imaginamos en esta enfermedad. La epigenética que es un conjunto de mecanismos moleculares, regula qué genes se activan sin modificar su secuencia. Los ácidos grasos de la dieta, como los omega-3 presentes en el salmón y las sardinas, o los omega-6 en semillas y aceites vegetales, son capaces de influir directamente en estos interruptores epigenéticos, alterando la expresión de genes clave en el desarrollo de la leucemia. Esta sorprendente conexión entre alimentación, epigenética y cáncer abre una prometedora puerta hacia nuevas formas de entender y tratar la enfermedad.



La epigenética: los interruptores moleculares en la leucemia

El término leucemia es utilizado para definir a un conjunto de enfermedades malignas de la sangre. La leucemia es un enemigo silencioso originado en la sangre y médula ósea, lugar donde nacen parte de los guardianes del organismo, es decir, las células encargadas del sistema inmune también llamadas glóbulos rojos, y glóbulos blancos, como lo son los macrófagos, neutrófilos y linfocitos, que ayudarán a que el organismo pueda combatir de forma activa las amenazas de nuestros alrededores.

Cuando este proceso es alterado, las células dejan de madurar de forma correcta y proceden a multiplicarse sin control alguno, así van desplazando a las células sanas. Resultando en una reducción de la capacidad del cuerpo y de sus guardianes para no solo defenderse, si no también transportar oxígeno y detener hemorragias.

La figura 1, muestra una línea celular inmortalizada llamada MOLT-4 proveniente de un paciente con leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T. Se pueden observar los linfoblastos, que son células pequeñas y redondas.



La leucemia es un enemigo silencioso originado en la sangre y médula ósea.

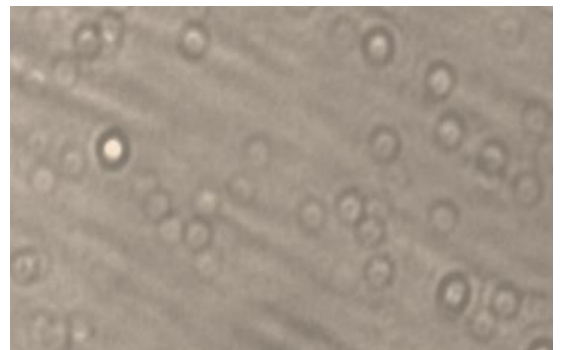
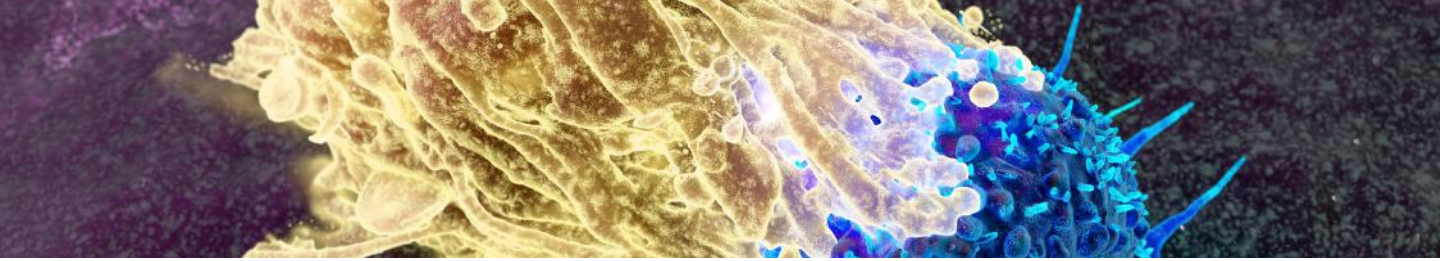


Figura 1. Línea celular linfoblástica aguda MOLT-4 de células T.



Si bien no es de los cánceres más agresivos, la leucemia representa un problema en la salud pública a nivel global, especialmente en infantes, aunque también impacta de forma significativa a la población adulta.

En el 2020, México se posicionó como el segundo país con mayor número de casos en infantes. A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento, sigue siendo conocida como una enfermedad compleja, en gran parte, porque no todas las leucemias son iguales ni responden de la misma forma a las terapias.



"En el Paisaje Epigenético, el desarrollo celular no sigue un único camino, sino múltiples posibilidades, determinadas por factores ambientales como genéticos"

Conrad Hal Waddington

La metilación del ADN: interruptores de los genes



Anteriormente, la investigación sobre la leucemia se centraba casi exclusivamente en los **genes** (ver cuadro de conceptos). Conforme avanzó el tiempo y la ciencia, hoy en día se sabe que no basta solo con conocer el **ADN**, hay que ir aún más a fondo. Por tal motivo es necesario entender de qué forma es regulado el ADN dentro de la célula y aquí entra en escena la **epigenética**; la cual es un conjunto de mecanismos moleculares que actúan como interruptores de acceso al ADN, sin modificar su secuencia y que regulan la **expresión génica**.



Entre estos interruptores existen las **modificaciones en las histonas** y la metilación del ADN, los cuales se han convertido en un acertijo a descifrar para poder comprender el comportamiento anormal de las células leucémicas. Nos enfocaremos en la **metilación del ADN**, una analogía para entenderla, es que esta marca es un interruptor que puede apagar la luz de un “foco” es decir de un gen. En términos de genes, el gen permanece intacto, pero esta apagado, es decir no hay expresión génica, por lo tanto, no hay proteína y no cumple su función.



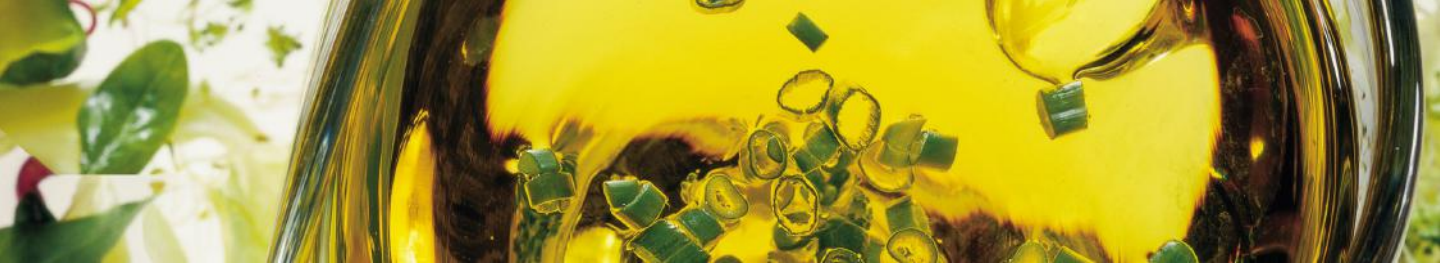
Los ácidos grasos y la metilación del ADN en la leucemia

Ahí no termina la historia. En el transcurso de los años recientes ha surgido la pregunta:

¿Pueden los ácidos grasos, moléculas que son asociadas con energía y alimentación, influir en estos “interruptores epigenéticos”?

Como respuesta, se revela una conexión sorprendente entre el metabolismo de las grasas y el desarrollo de la leucemia de una forma en la cual se puede comprender desde su desarrollo, evolución y progresión. Desde 1970 se encontró que está alterada la composición de lípidos en células con leucemia, con un incremento en el porcentaje de **ácidos grasos** insaturados.





En la dieta son requeridos los ácidos grasos que tienen una insaturación en el carbono omega-3 (ω -3) y omega-6 (ω -6), conocidos como ácidos grasos esenciales, debido a que el cuerpo humano no puede sintetizarlos, los ω -3 están presentes en pescados grasos (salmón, sardinas), semillas (chía, linaza) y aceites vegetales (canola y soya), mientras que los ω -6 están en algunos aceites vegetales (soya, oliva, girasol, maíz), semillas (girasol, sésamo, calabaza), nueces (almendras y pistaches) y huevos.

En leucemia, se ha encontrado que el *ácido araquidónico* (AA, 20:4, ω -6), *ácido linoleico* (AL, 18:3, ω -6) y *ácido eicosatrienoico* (AE, 20:3, ω -6) se encuentran incrementados, mientras que muchas *prostaglandinas* están desreguladas al alta. Las prostaglandinas son derivadas de los ácidos grasos, los cuales median la respuesta inflamatoria, cáncer y otros sistemas fisiológicos.



Además, se conoce que el AA tiene propiedades proinflamatorias, lo que puede implicar su relación con la carcinogénesis. Mientras que los ω -3 poliinsaturados, como el ácido eicosapentaenoico (EPA, 20:5) y ácido docosahexaenoico (DHA, 22:6) inhiben la formación de AA derivado de mediadores, y son considerados como antiinflamatorios, además se ha sugerido que las deficiencias de ω -3 tienen implicación en enfermedades inflamatorias, cáncer, enfermedades cardiovasculares, entre otras.

Los ácidos grasos como reguladores de genes




Los ácidos grasos generan alteraciones en la señalización y función celular, en años recientes se ha visto que influyen en la expresión génica, mediante la regulación de los interruptores epigenéticos, en este caso la metilación del ADN.



Por dar un ejemplo, en una cohorte de 49 lactantes mexicanos, los ácidos grasos monoinsaturados mostraron una tendencia negativa, mientras que los poliinsaturados una tendencia positiva con la metilación del ADN. Además, el EPA y AA mostraron asociaciones positivas con la metilación del ADN.

Adicionalmente, existe la evidencia de que en una línea celular de leucemia al ser estimulada con AA de manera global mostró un aumento en la metilación (se apaga la luz de muchos focos), mientras que en el ácido oleico (AO, 18:1, ω -9) se induce una disminución en la metilación (se encienden muchos focos), ambos con una correlación negativa con la expresión génica. Por lo cual el conocer y entender cómo los ácidos grasos de la dieta contribuyen regulando a estos interruptores epigenéticos puede apoyar a generar enfoques terapéuticos en la leucemia infantil.



En la figura 2, se muestra el mecanismo general en el cual se puede observar la regulación del metabolismo mediante la metilación modulada por los ácidos grasos en la leucemia, donde los ácidos grasos activan receptores nucleares resultando en un aumento o disminución de la metilación del ADN, la cual provoca cambios en genes relacionados con el metabolismo que involucran procesos como la lipogénesis o la β -oxidación, por lo cual se plantea que será un adyuvante en el tratamiento tanto preventivo como en la mejora de los infantes con leucemia. 

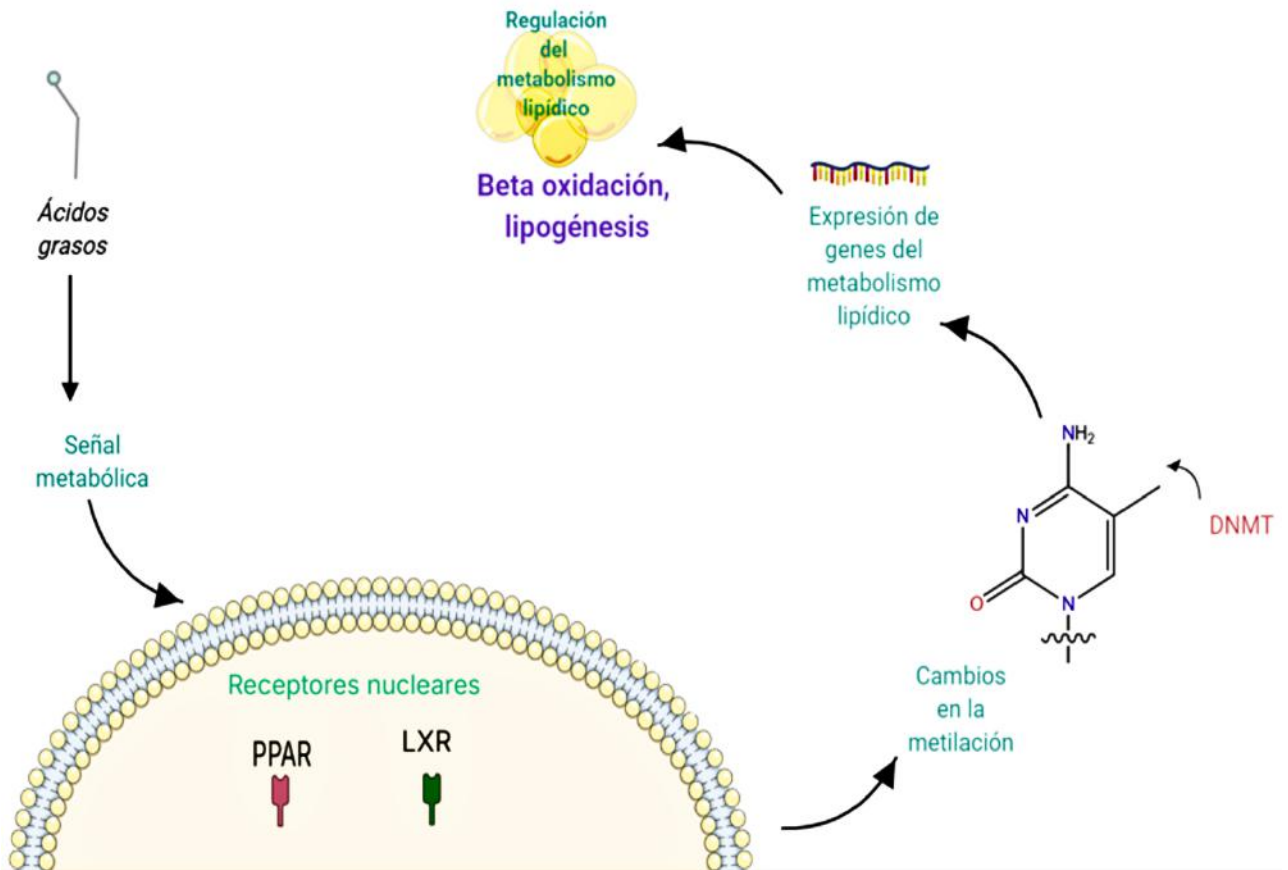


Figura 2. Mecanismo general de la regulación mediante ácidos grasos sobre la metilación y el metabolismo en leucemia. Receptor Activado por Proliferadores de *Peroxisomas* (PPAR, *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor*). Receptor X del Hígado (LXR, *Liver X Receptors*). ADN metiltransferasa (DNMT, *DNA methyltransferase*). Se representa a los ácidos grasos, como una señal metabólica, que es censada por receptores nucleares en el núcleo, generando cambios en la metilación de la citosina catalizado por la DNMT, regulando genes del metabolismo de lipídico.



Conceptos

Ácidos grasos: lípido formado por una cadena hidrocarbonada lineal, con grupo funcional ácido carboxílico, carbono número 1. Pueden tener cadena saturada, monoinsaturados y poliinsaturados. En su nomenclatura se indica el número de carbonos que forman al ácido graso seguido de dos puntos y el número de insaturaciones. Las insaturaciones se pueden identificar a partir del último carbono, al que se le asigna la letra omega.

ADN: ácido desoxirribonucleico, molécula que se encuentra en el núcleo de las células eucariotas, el cual los contiene los genes.

Epigenética: modificaciones reversibles que ocurren en la función genética sin modificar la secuencia del ADN, es decir afectan a la expresión génica, estas modificaciones son susceptibles a factores ambientales. Dentro de las más estudiadas esta la metilación de ADN y modificaciones químicas de las histonas.

Expresión génica: proceso en el cual la información codificada por un gen se transcribe para dar lugar a ARN mensajero, y a partir del ARN mensajero se obtiene su proteína, proceso conocido como traducción, regulado por diferentes mecanismos.

Genes: código que contiene las instrucciones para el desarrollo, funcionamiento y reproducción de los seres vivos.

Metilación del ADN: la adición de un grupo metilo (CH_3) al carbono 5 de la citocina, en humanos se da en un contexto CpG (Citosina- fosfato- Guanina).

Modificaciones en las Histonas: mecanismo epigenético que provoca cambios en la conformación de la cromatina y por lo tanto a la accesibilidad de los genes. Estas modificaciones químicas son la acetilación, metilación, fosforilación que ocurren en las colas de las histonas, para activar o silenciar genes.



Agradecimientos

Se agradece el financiamiento otorgado al proyecto titulado “Influencia de ácidos grasos, presentes en el maíz mexicano, sobre la regulación epigenética de la leucemia linfoblástica aguda” dentro de la Convocatoria 2025: Proyectos de Investigación Científica, Desarrollo Tecnológico e Innovación del Tecnológico Nacional de México. Al Tecnológico Nacional de México en Celaya (TecNM en Celaya) por proporcionar las condiciones para que los autores realicen las investigaciones relacionadas al proyecto antes mencionado. Al Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías, por la beca otorgada a MACV (CVU 1271961) para realizar sus estudios de doctorado.

Para Consulta

- Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, *et al.* 2011. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 117(19): 5019-32. [\[Link\]](#)
- Dawson MA, Kouzarides T. 2023. Cancer epigenetics: from mechanism to therapy. *Cell* 186(3): 457-476. [\[Link\]](#)
- de la Rocha C, Pérez-Mojica JE, León SZ, Cervantes-Paz B, *et al.* 2016. Associations between whole peripheral blood fatty acids and DNA methylation in humans. *Sci Rep* 16(6): 25867. [\[Link\]](#)
- de la Rocha C, Rodríguez-Ríos D, Ramírez-Chávez E, *et al.* 2022. Cumulative metabolic and epigenetic effects of paternal and/or maternal supplementation with arachidonic acid across three consecutive generations in mice. *Cells* 11(6): 1057. [\[Link\]](#)
- Pavlova NN, Thompson CB. 2024. The emerging hallmarks of cancer metabolism. *Cell Metab* 36(1): 15-39. [\[Link\]](#)
- Silva-Martínez GA, Rodríguez-Ríos D, Alvarado-Caudillo Y, *et al.* 2016. Arachidonic and oleic acid exert distinct effects on the DNA methylome. *Epigenetics* 11(5): 321-34. [\[Link\]](#)

Crédito de imágenes en orden de aparición: V&M STUDIO, ideadesign (ideag), Getty Images Signature, Getty Images (GI), Science Photo Library, Aryo Hadi's Images, Eugen Gheorghiu's Images, Lana Molly Resources, irasutoya (i), nadianb, Billion Images. Crédito de figuras: Figura 1 y 2 proporcionadas por los autores. Los autores confirmaron que ningún párrafo del manuscrito ha sido generado completamente o con más del 50% de sus palabras con esta herramienta.

Jorge Rocha
Editor Asociado Revista CyN

Diseño de publicación: Sofia Paz



Michelle Aglae Campos Villalobos

Maestra en Ciencias en Ingeniería Bioquímica. Actualmente es estudiante del doctorado en Ciencias en Ingeniería Bioquímica en el Tecnológico Nacional de México (TecNM) / Instituto Tecnológico de Celaya, donde estudia el papel del metabolismo de los lípidos en cáncer.

contacto: d2503027@itcelaya.edu.mx



Guillermo Antonio Silva Martínez

Investigador por México (IxM) adscrito al Tecnológico Nacional de México (TecNM) / Instituto Tecnológico de Celaya. Interesado en los mecanismos epigenéticos involucrados en el desarrollo de la semilla de *Amaranthus hypochondriacus* y en respuesta a elicitores. Su investigación se basa en la integración de estrategias moleculares e in silico (docking molecular y dinámicas moleculares), así como el análisis de datos genómicos masivos (secuenciación de ADN y ARN).

contacto: guillermo.silva@itcelaya.edu.mx



Fabiola Estefanía Tristán Flores

Profesora-Investigadora del Tecnológico Nacional de México (TecNM) / Instituto Tecnológico de Celaya. Sus áreas de interés son los mecanismos epigenéticos en enfermedades como la leucemia y cáncer de mama regulados por lípidos, así como los perfiles epigenéticos en los retrotransposones humanos. Para lo cual se utilizan estrategias de amplia cobertura como la secuenciación del genoma completo convertido con bisulfito de sodio.

contacto: fabiola.tristan@itcelaya.edu.mx