

NUTRICIÓN Y DIETÉTICA

**Tesis previa a la obtención de título de
LICENCIADA EN NUTRICIÓN Y DIETÉTICA**

AUTOR: Antonela Salomé Echeverría Ramirez

TUTOR: María Gabriela Loza Campaña

Epigenómica nutricional: Impacto de la dieta en la regulación epigenética y su papel en la prevención y tratamiento del cáncer. Revisión narrativa con enfoque sistematizado.

CERTIFICACIÓN DE AUTORÍA

Yo, Antonela Salomé Echeverría Ramirez, declaro bajo juramento que el trabajo aquí descrito es de mi autoría, que no ha sido presentado anteriormente para ningún grado o calificación profesional y que se ha consultado la bibliografía detallada.

Cedo mis derechos de propiedad intelectual a la Universidad Internacional del Ecuador, para que sea publicado y divulgado en internet, según lo establecido en la Ley de Propiedad Intelectual, Reglamento y Leyes.

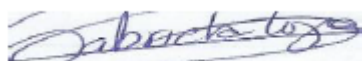
A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Antonela', with a stylized flourish extending to the right.

Antonela Salomé Echeverría Ramírez

C:C 1729191211

APROBACIÓN DEL TUTOR

Yo, **María Gabriela Loza Campaña**, certifico que conozco al autor del presente trabajo siendo la responsable exclusiva de su originalidad y autenticidad, como de su contenido.



Dra. María Gabriela Loza Campaña

DIRECTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

DEDICATORIA

Dedico este trabajo principalmente a mis dos madres Martha Ramirez y Alicia Ramirez y a mis hermanos Jossue, Belen, Mishell y Rafaela por ser mi apoyo durante este proceso académico, por sus consejos, paciencia, amor y ser una gran motivación constante durante todos estos años. Gracias por acompañarme en cada esfuerzo y por impulsarme siempre a seguir adelante.

A mis amigos, Camila, Samantha y Raúl quienes estuvieron presentes brindándome ánimo, apoyo y momentos de alegría en los días más difíciles. Gracias por hacer este camino más llevadero y especial.

A mis docentes y tutores, quienes compartieron sus conocimientos y guiaron mi formación profesional con dedicación y compromiso.

También me gustaría dedicar este trabajo a todas las personas que luchan contra el cáncer, con la esperanza de que la investigación científica y la nutrición continúen aportando nuevas estrategias para mejorar su prevención, tratamiento y calidad de vida.

Finalmente me gustaría dedicar este trabajo a mí misma, por el esfuerzo, la perseverancia y la dedicación invertidos para lograr alcanzar esta meta tan importante en mi vida tan profesional como personal.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco profundamente a mis dos madres Matha Ramirez y Alicia Ramirez, por ser un pilar fundamental en mi vida y por cada palabra de aliento para seguir adelante y sobre todo por siempre creer en mí. Gracias por estar presentes en cada logro y por motivarme siempre a no rendirme.

A mis hermanos Jossue, Belen, Mishell, Rafaela por darme consejos para poder llevar de una mejor manera la vida universitaria, por escucharme cuando más lo necesitaba, por apoyarme en cada paso y motivarme a seguir a delante y sobre todo gracias por siempre estar orgullosos de mí y hacérmelo saber.

A mis amigos Camila, Samantha, Raúl por acompañarme durante este proceso, brindándome ánimo, apoyo y momentos de alegría que siempre levare conmigo, que hicieron que este camino sea más especial y más llevadero.

A mis docentes y tutores, por compartir sus conocimientos, experiencia y orientación, contribuyendo de manera significativa a mi crecimiento profesional y al desarrollo de esta investigación.

Agradezco principalmente a la Dra. María Gabriela Loza, por acompañarme en el proceso de la realización de este proyecto.

También agradezco a la Universidad y a todas las personas que, de una u otra manera, formaron parte de este proceso académico y aportaron a la culminación de este trabajo.

Finalmente, expreso mi reconocimiento a la comunidad científica y a quienes luchan cada día contra el cáncer, cuya realidad motivo al desarrollo de esta investigación enfocada en la epigenómica nutricional y su papel en la prevención y tratamiento de esta enfermedad.

ÍNDICE

CERTIFICACIÓN DE AUTORÍA.....	2
APROBACIÓN DEL TUTOR	3
DEDICATORIA	4
AGRADECIMIENTOS	5
LISTADO DE ABREVIATURAS	10
RESUMEN	13
ABSTRACT.....	15
PALABRAS CLAVES.....	16
KEYWORDS	16
INTRODUCCIÓN.....	17
JUSTIFICACIÓN	19
MARCO TEÓRICO	24
1 Capítulo I. Cáncer: visión general.....	24
1.1 Definición y características del cáncer	24
1.2 Epidemiología y carga global de la enfermedad	25
1.3 Modelo multietápico de la carcinogénesis.....	26
1.4 Factores de riesgo modificables y no modificables.....	27
2 Capítulo II. Bases de la epigenética y la epigenómica.....	29
2.1 Concepto de epigenética y diferencias con genética	29
2.2 Principales mecanismos epigenéticos	30
2.2.1 Fundamentos de Epigenética.....	30
2.2.2 Metilación del ADN	31
2.2.3 Modificaciones de histonas.....	33
2.2.4 ARN no codificantes (microARN, lncARN, etc.).....	34
2.3 EPI transcriptoma	36
2.4 Epigenética y cáncer: desregulación en la carcinogénesis	37
3 Capítulo III. Nutrición, dieta y salud.....	38
3.1 Concepto de dieta y patrón alimentario	38
3.2 Nutrientes y compuestos bioactivos con potencial efecto epigenético	38
3.3 Papel de la nutrición en la prevención del cáncer.....	40
4 Capítulo IV. Epigenómica Nutricional.	43
4.1 Definición y evolución del concepto.....	43

4.2	Nutrigenética, nutrigenómica y epigenómica nutricional: diferencias y relación	44
4.3	Mecanismos mediante los cuales la dieta modula la epigenética	45
5	Capítulo V. Nutrientes y compuestos bioactivos con acción epigenética en cáncer.....	48
5.1	Nutrientes donadores de grupo metilo (folato, colina, vitamina B12, B6)	48
5.2	Polifenoles (ej. Resveratrol, EGCG del té verde, curcumina)	49
5.3	Ácidos grasos (omega-3, ácido butírico y otros ácidos grasos de cadena corta)	49
5.4	Microbiota intestinal y epigenoma	50
5.5	Otros compuestos con acción epigenética.....	51
5.6	Evidencia de su participación en la regulación epigenética asociada al cáncer.....	51
6	Capítulo VI. Mecanismos epigenéticos modulados por la dieta y la relación con la carcinogénesis.....	53
6.1	Dieta y metilación del AND en genes supresores y oncogenes.....	54
6.2	Dieta y modificaciones de histonas en células tumorales.....	54
6.3	Regulación de ARN no codificantes por componentes dietéticos	55
6.4	Integración de vías de señalización, metabolismo de nutrientes y cambios epigenéticos.....	55
7	Capítulo VII. Intervenciones dietéticas y modulación epigenética en la prevención y tratamiento del cáncer.....	56
7.1	Estudios clínicos y estudios de intervención nutricional con desenlaces epigenéticos en cáncer. 56	
7.2	Ensayos clínicos y estudios de intervención nutricional con desenlaces epigenéticos.....	57
7.3	Limitaciones metodológicas y consideraciones en la interpretación de la evidencia.....	58
8	CAPÍTULO VIII. Epigenómica nutricional y medicina personalizada en oncología.....	59
8.1	Potencial de la epigenómica nutricional en la estratificación del riesgo	59
8.2	Dietas personalizadas según perfiles genéticos y epigenéticos	59
8.3	Desafíos éticos, clínicos y de implementación	60
	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	63
	OBJETIVOS.....	67
	Objetivo general.....	67
	Objetivos específicos	67
	HIPÓTESIS.....	68
	Hipótesis general:	68
	Hipótesis específica.....	68
	METODOLOGÍA	69
	Localización geográfica	69
	Marco temporal	69
	Marco Espacial	69

Tipo y enfoque de investigación	69
Diseño de la investigación.....	69
Estrategia de búsqueda	70
Criterios de inclusión y exclusión.....	70
Proceso de selección de estudios	70
Proceso de selección de estudios (con diagrama PRISMA)	71
Variables de estudio.....	71
Extracción de datos.....	71
Análisis estadístico	71
Consideraciones éticas.....	71
Rigor metodológico.....	72
Rigor metodológico (reforzado con PRISMA)	72
Resultado esperado	72
RESULTADOS	74
DISCUSIÓN	83
CONCLUSIONES.....	86
RECOMENDACIONES.....	88
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	90

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.....	21
Tabla 2.....	32
Tabla 3.....	36
Tabla 4.....	42
Tabla 5.....	47
Tabla 6.....	53
Tabla 7.....	56
Tabla 8.....	58
Tabla 9.....	61
Tabla 10.....	74
Tabla 11.....	78
Tabla 12.....	80
Tabla 13.....	81
Tabla 14.....	82

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1.....	73
--------------------	----

LISTADO DE ABREVIATURAS

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AICR: American Institute for Cancer Research

AGCC: Ácidos grasos de cadena corta

AKT: Proteína quinasa B

ARN: Ácido ribonucleico

ARNM: ARN mensajero

ARNnc/ncARN: ARN no codificante

CCR: Cáncer colorrectal

CpG: Dinucleótido citosina-fosfato-guanina

DADS: Disulfuro de dialilo

DNMT: ADN metiltransferasa(s)

DHA: Ácido docosahexaenoico

DASH: Dietary Approaches to Stop Hypertension

EGCG: Epigallocatequina-3-galato

EPA: Ácido eicosapentaenoico

HDAC: Histona desacetilasa(s)

HAT: Histona acetiltransferasa(s)

IFN- γ : Interferón gamma

lncARN: ARN largo no codificante

miARN: microARN

MGMT: O-6-metilguanina-ADN metiltransferasa

MLH1: Mutl homolog 1

mTOR: Diana mecánica de la rapamicina

NAD⁺: Nicotinamida adenina dinucleótido (forma oxidada)

NF- κ B: Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B.

OMS/WHO: Organización Mundial de la Salud/ World Health Organization

PPAR: Receptor activado por proliferación de peroxisomas

PI3K: Fosfatidilinositol-3-quinasa

p16: Proteína supresora tumoral p16

p15INK4b: Inhibidor de cinasa dependiente de ciclina 2B

PUFA: Ácido grasos poliinsaturados

RAR β : Receptor β del ácido retinoico

RASSF-1A: Ras association domain family member 1

SAM: S-adenosilmetionina

SAH: S-adenosilhomocisteína

H3K9: Histona H3 lisina 9

H3K27: Histona H3 lisina 27

H3K18pr/bu: Propionilación/butirilación de H3K18

H4K12pr/bu: Propionilación/butirilación de H4K12

TET: Ten-eleven translocation (dioxigenasas TET)

TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa

TSG: Tumor suppressor gene (gen supresor de tumores)

RESUMEN

La tesis analiza como la dieta modula los mecanismos epigenéticos (metilación del ADN, histonas y ARN no codificante) y como esto influye en la prevención y tratamiento del cáncer, mediante una revisión narrativa con enfoque sistematizado de estudios recientes en nutrigenómica, epigenética y oncología. **Introducción y justificación:** el cáncer se describe como un proceso multietápico guiado por alteraciones genéticas y epigenéticas, donde la metástasis es la principal causa de muerte. Las modificaciones epigenéticas son reversibles y dianas atractivas para fármacos e intervenciones dietéticas. **Marco teórico; epigenética, dieta y “epi-nutrientes”:** se describen los tres pilares epigenéticos (metilación del ADN, modificaciones de histonas y ncARN) y su desregulación en cáncer, con hipermetilación de genes supresores e hipometilación global. La epigenómica nutricional se defina como el estudio de como nutrientes y fitoquímicos modifican estos mecanismos sin cambiar la secuencia de ADN. **Metodología de la tesis:** tipo y diseño de estudio: estudios cualitativos, descriptivo-analítico, basado en una revisión narrativa con un enfoque sistematizado de la literatura sobre la epigenómica nutricional y el cáncer. **Ámbito y periodo:** trabajo desarrollado en la Universidad Internacional del Ecuador, utilizando literatura principalmente de ultima década. **Fuentes y búsqueda:** se emplearon bases de datos internacionales como términos en ingles y español como “nutritional epigenomics”, “epigenetic diet”, “diet AND DNA methylation AND cancer”. **Criterios de inclusión/ exclusión:** se incluirán artículos originales y revisados (humanos o celulares) que abordan dieta, epigenética y cáncer; se excluyeron estudios sin relación directa, sin texto completo o de baja rigurosidad metodológica. **Proceso PRISMA y síntesis:** se revisan títulos, resúmenes, luego textos completos, documentando el flujo mediante el diagrama PRISMA; la síntesis fue cualitativa y organizada por objetivos y categorías. **El objetivo general:** analizar como los componentes de la dieta modulan los mecanismos epigenéticos y su influencia en la prevención y el

tratamiento del cáncer, a partir de evidencia científica disponible. **Resultados:** podemos evidenciar que los componentes en la dieta tienen la capacidad de modular los mecanismos epigenéticos que se encuentran relacionados con el desarrollo y la progresión del cáncer. De igual forma los donadores del grupo metilo, como son el folato, la colina y la metionina influyen en los patrones de metilación del ADN, de tal forma que contribuyen a la regulación de los genes supresores tumorales y oncogenes. De igual forma se evidencio que sustancias como la curcumina, el resveratrol, la quercetina, el sulforafano y el butirato juegan un papel en la modificación de las histonas, de tal forma que favorecen a la expresión de genes y reducen el proceso asociado a la proliferación celular. Concluye en que la dieta es un modulador relevante del epigenoma tumoral y ofrece una base biológica sólida para la prevención y apoyo terapéutico en cáncer, aunque persiste una brecha entre la robusta plausibilidad mecanística y la evidencia clínica disponible, lo que justifica más investigaciones transicionales y ensayos con biomarcadores epigenéticos

ABSTRACT

This thesis analyzes how diet modulates epigenetic mechanisms (DNA methylation, histones, and non-coding RNA) and how this influences cancer prevention and treatment, through a systematic narrative review of recent studies in nutrigenomics, epigenetics, and oncology. **Introduction and rationale:** Cancer is described as a multistage process driven by genetic and epigenetic alterations, in which metastasis is the leading cause of death. Epigenetic modifications are reversible and attractive targets for drugs and dietary interventions. **Theoretical framework; epigenetics, diet, and “epi-nutrients”:** the three epigenetic pillars (DNA methylation, histone modifications, and non-coding RNA) and their dysregulation in cancer are described, including hypermethylation of tumor suppressor genes and global hypomethylation. Nutritional epigenomics is defined as the study of how nutrients and phytochemicals modify these mechanisms without altering the DNA sequence. **Thesis methodology:** study type and design: qualitative, descriptive-analytical studies, based on a narrative review with a systematic approach to the literature on nutritional epigenomics and cancer. Scope and period: work conducted at the International University of Ecuador, using literature primarily from the last decade. **Sources and search:** International databases were used with search terms in English and Spanish, such as “nutritional epigenomics,” “epigenetic diet,” and “diet AND DNA methylation AND cancer.” Inclusion/exclusion criteria: Original and review articles (human or cellular) addressing diet, epigenetics, and cancer were included; studies without a direct relationship, without full text, or with low methodological rigor were excluded. PRISMA process and synthesis: Titles and abstracts were reviewed, followed by full-text articles, with the flow documented using the PRISMA diagram; the synthesis was qualitative and organized by objectives and categories. **The overall objective:** to analyze how dietary components modulate epigenetic mechanisms and their influence on cancer prevention and treatment, based on available scientific evidence.

Results: We have demonstrated that dietary components have the ability to modulate the epigenetic mechanisms associated with cancer development and progression. Similarly, methyl donors—such as folate, choline, and methionine—influence DNA methylation patterns, thereby contributing to the regulation of tumor suppressor genes and oncogenes. Similarly, it was shown that substances such as curcumin, resveratrol, quercetin, sulforaphane, and butyrate play a role in histone modification, thereby promoting gene expression and reducing processes associated with cell proliferation. It concludes that diet is a significant modulator of the tumor epigenome and provides a solid biological basis for cancer prevention and therapeutic support, although a gap persists between the robust mechanistic plausibility and the available clinical evidence, which justifies further translational research and trials using epigenetic biomarkers.

PALABRAS CLAVES

Epigenómica nutricional; mecanismos epigenéticos; dieta; fitoquímicos; cáncer; prevención; terapia; nutraceuticos.

KEYWORDS

Nutritional epigenomics; epigenetic mechanisms; diet; phytochemicals; cancer; prevention; therapy; nutraceuticals.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo y surge de la interacción de alteraciones genéticas, reprogramación metabólica, cambios epigenéticos y factores ambientales como la dieta, el estilo de vida y exposiciones ambientales (Brandolino et al., 2025; You et al., 2023). La epigenética se define como el conjunto de modificaciones heredables y potencialmente reversibles en la expresión génica que no implican cambios en la secuencia del ADN, e incluyen principalmente la metilación del ADN, las modificaciones de histonas y la regulación por ARN no codificante (Montgomery & Srinivasan, 2019; Stefańska et al., 2012). Estas alteraciones desempeñan un papel central en la iniciación y progresión tumoral, al silenciar genes supresores de tumores o activar oncogenes mediante patrones aberrantes de metilación y remodelación de la cromatina (Bakrim et al., 2025; Meeran et al., 2010; Pop et al., 2019).

A diferencia de las mutaciones genéticas, las modificaciones epigenéticas son dinámicas y pueden ser revertidas mediante fármacos o intervenciones dietéticas, lo que las convierte en dianas atractivas para la prevención y el tratamiento del cáncer (Li & Tollefsbol, 2010; Mondal et al., 2020). La dieta aporta tanto sustratos metabólicos, como los donadores de grupos metilo implicados en el ciclo de un carbono, como compuestos bioactivos capaces de modular la actividad de enzimas epigenéticas, entre ellas las ADN metiltransferasas (DNMT) y las histonas desacetilasas (HDAC) (Nasir et al., 2019; Stefańska et al., 2012). Nutrientes como folato, colina, vitaminas del complejo B y metionina regulan la disponibilidad de S-adenosilmetionina y S-adenosilhomocisteína, influyendo directamente en los niveles de metilación del genoma (Stefańska et al., 2012; Nasir et al., 2019).

Además, numerosos fitoquímicos presentes en frutas, verduras, té verde, soya, uvas y vegetales crucíferos han demostrado reprogramar el epigenoma tumoral mediante la inhibición de microARNs, revirtiendo la hipermetilación de genes supresores de tumores y reduciendo la proliferación tumoral (Carlos-Reyes et al., 2019; Li & Tollefsbol, 2010; Pop et al., 2019; Vranceanu et al., 2022). De esta forma surge el concepto de “dieta epigenética” o “epigenetic diet”, basada en el consumo de alimentos y nutraceuticos que generan cambios epigenéticos beneficiosos y contribuyen a disminuir el riesgo de cáncer o a mejorar la respuesta al tratamiento (Hardy & Tollefsbol, 2011; Divella et al., 2020; Mondal et al., 2020).

Pese a este creciente cuerpo de evidencia, el conocimiento sobre dosis, biodisponibilidad, duración de las intervenciones, ventanas críticas de susceptibilidad y su integración en estrategias personalizadas aún es limitado, especialmente en estudios clínicos bien diseñados (Montgomery & Srinivasan, 2019; Nasir et al., 2019; Vranceanu et al., 2022). En este contexto, resulta necesario sintetizar de forma crítica la literatura sobre epigenómica nutricional aplicada al cáncer, identificando los principales compuestos dietarios con actividad epigenética, los mecanismos implicados y el grado de evidencia clínica disponible (Bakrim et al., 2025; Carlos-Reyes et al., 2019; Mondal et al., 2020).

JUSTIFICACIÓN

Las alteraciones epigenéticas se presentan de manera temprana en muchas neoplasias y contribuyen al silenciamiento de genes supresores de tumores, a la inestabilidad genómica y a la resistencia terapéutica, pero son potencialmente reversibles, lo que las convierte en objetivos clave para la prevención y tratamiento del cáncer (Bakrim et al., 2025; Mondal et al., 2020). El uso de fármacos epigenéticos como inhibidores de DNMT y HDAC ha demostrado eficacia en determinados cánceres hematológicos, pero se asocia a toxicidades relevantes ya un elevado costo, lo que estimula el interés en estrategias complementarias menos tóxicas, entre ellas los compuestos dietarios con actividad epigenética (Yu & Guo, 2010; Mondal et al., 2020).

Numerosas revisiones y estudios experimentales muestran que fitoquímicos como curcumina, epigallocatequina-3-galato, genisteína, resveratrol, quercetina y sulforafano pueden modular la metilación del ADN, las modificaciones de histonas y la expresión de microARNs, revirtiendo alteraciones epigenéticas asociadas a la activación de oncogenes y la inactivación de genes supresores de tumores (Carlos-Reyes et al., 2019; Li & Tollefsbol, 2010; Pop et al., 2019). Asimismo, verificaciones en nutrigenómica y cáncer señalan que otros nutrientes como los ácidos grasos omega-3, minerales (por ejemplos, zinc, selenio) y vitaminas liposolubles también participan en procesos de reparación del ADN, respuestas antioxidantes y regulación epigenética (Nasir et al., 2019; Talib et al., 2024).

Sin embargo, la evidencia está fragmentada por tipo de nutriente, modelo experimental y tipo de cáncer, y existe una brecha entre los resultados preclínicos y su traducción a recomendaciones clínicas y de salud pública (Mongomery & Drinivasan, 2019; Nasir et al., 2019). Una revisión narrativa que integra de forma estructurada los nutrientes y compuestos bioactivos con acción epigenética, sus mecanismos moleculares y la evidencia clínica disponible, permitirá; sintetizar el estado del arte, identificar lagunas de

conocimiento, valorar la viabilidad de intervenciones dietéticas como coadyuvantes y aportar bases para el desarrollo de estrategias preventivas y terapéuticas personalizadas (Aora et al., 2019; Brandolino et al., 2025; Divella et al., 2020; Mondal et al., 2020).

Por otro lado, el cáncer es ya la primera o segunda causa de muerte prematura en la mayoría de países, y se proyecta que la incidencia global se duplique entre 2020 y 2070 si no se refuerza la prevención, con especial impacto en países de menor desarrollo humano (Soerjomataram & Bray, 2021). La dieta y la nutrición se consideran factores modificables clave en la patogénesis del cáncer a nivel genético y epigenético, pero su potencial preventivo sigue infrautilizado en la práctica clínica y en las políticas públicas (Britten & Tosi, 2024; Maleknia et al., 2023; Montgomery & Srinivasan, 2019). El desarrollo de estrategias dietéticas con acción epigenética se plantea como la vía para reducir la carga global de cáncer y mejorar los pronósticos de pacientes y supervivientes (Bakrim et al., 2025; Britten & Tosi, 2024; Divella et al., 2020; Pehlivan, 2021; Zhu et al., 2025).

TABLA 1.

ÁMBITOS DE IMPACTO

Ámbito	Apoyo de la dieta epigenética en cáncer
Global/sistemático	Reducción de incidencia y progresión de tumores asociados a dieta (colon, mama, próstata, etc.) mediante patrones como la dieta mediterránea y dieta epigenética rica en fitoquímicos y nutraceuticos.
Clínica	Mejora la tolerancia a quimioterapia, calidad de vida y supervivencia, especialmente en cánceres gastrointestinales sensibles a cambios nutricionales.
Mecanístico	Modulación de metilación del ADN, modificaciones de histonas y ncRNA por polifenoles, ácidos grasos omega-3, vitaminas y minerales, con potencial quimiopreventivo.

Nota: Ámbito global/sistemático basado en Açar & Akbulut (2022), Divella et al (2020), Nasir et al (2019), Pehlivan et al (2021), Pop et al (2019), Ullah et al (2020). Ámbito clínico basado en Cencioni et al (2022), Munteanu et al (2026), Zhu et al (2025). Ámbito mecanístico basado en Bakrim et al (2025), Britten & Tosi (2024), Chang & Yu (2016), Chen & Xu (2010), Erylmaz Pehlivan (2021), Link et al (2010), Maleknia et al (2023), Montgomery & Srinivasan (2019), Nasir et al (2019), Pop et al (2019), Ullah et al (2020).

El rol de los profesionales del área de la salud y el nutricionista recae en la capacidad de influir en la incidencia y el curso del cáncer mediante cambios dietarios esta subutilizada y poco reconocida entre el público, los profesionales sanitarios y los

responsables políticos (Britten & Tosi, 2024). Se propone: una mayor integración de dietistas/nutricionistas en equipos multidisciplinarios oncológicos, mejora en la formación nutricional de los profesionales de la salud y desarrollo de guías más específicas y aceptadas sobre la nutrición y el cáncer (Britten & Tsosi, 2024; Cencioni et al., 2022). En cáncer gastrointestinal, la evidencia clínica resalta la importancia del consejo nutricional temprano y de un profesional con sólida formación en nutrición oncológica para poder prevenir la desnutrición y la caquexia, optimizar la respuesta a tratamientos y explorar nuevas aproximaciones dietéticas dirigidas a ejes epigenética-metabolismo (Cencioni et al 2022).

Las revisiones sobre la nutrigenómica y dieta epigenética nos muestran que los polifenoles, isotiocianatos, omega-3, folato, vitaminas y oligoelementos como zinc y selenio pueden modular epigenéticamente las vías relacionadas con la proliferación, inflamación, estrés oxidativo y reparación del ADN en múltiples cánceres (Açar & Akbulut, 2022; Bakrim et al., 2025; Chang & Yu, 2016; Divella et al., 2020; Eryilmaz Pehlivan, 2021; Link et al., 2010; Maleknia et al., 2023; Montgomery & Srinivasan, 2019; Nasir et al., 2019; Pop et al., 2019; Ullah et al., 2020; Zhu et al., 2025): Traducir este conocimiento a recomendaciones dietéticas locales, culturalmente adaptadas (por ejemplo, patrones, tipo dieta mediterránea o uso de alimentos ricos en fitoquímicos disponibles regionalmente), se plantea como una estrategia concreta de prevención y apoyo terapéutico (Britten & Tosi, 2024; Cencioni et al., 2022; Divella et al., 2020; Nasir et al., 2019; Pehlivan, 2021).

Para finalizar la alta y creciente carga global de cáncer y el carácter modificable de la dieta justifican priorizar las intervenciones nutricionales como acción epigenética. Integrar nutricionistas y profesionales capacitados en nutrición oncológica en los equipos de salud, y adaptar estas estrategias a los contextos locales, ofrece una vía prometedora

para la prevención y el manejo coadyuvante del cáncer. Además, este estudio se considera necesario porque, aunque existe una fuerte plausibilidad biológica sobre el papel de la dieta en la modulación epigenética del cáncer, la evidencia clínica en humanos aun es limitada, heterogénea e insuficiente para poder sustentar las recomendaciones específicas

MARCO TEÓRICO

1 Capítulo I. Cáncer: visión general

1.1 Definición y características del cáncer

El cáncer se define actualmente como un conjunto de enfermedades que se caracteriza por la proliferación descontrolada de células anómalas, las cuales son capaces de invadir tejidos vecinos y diseminarse a distancia (metástasis) (Hanahan & Weinberg, 2011; Vogelstein et al., 2013). La OMS lo describe como “un término genérico para un gran grupo de enfermedades en las que células anormales se dividen rápidamente, sobrepasando los límites tisulares habituales e invaden y colonizan otros órganos. La metástasis es la principal causa de muerte relacionada con cáncer” (World Health Organization [WHO], 2020).

En conclusión, el cáncer presenta tres rasgos centrales:

- Proliferación celular desregulada y sostenida.
- Resistencia a la muerte celular y otros mecanismos de control.
- Capacidad de invasión y metástasis, que lo distingue de tumores

benignos (Hanahan & Weinberg, 2011; Weinberg, 2014).

A nivel molecular, el cáncer surge por la acumulación de alteraciones genéticas y epigenéticas, las cuales afectan vías claves de señalización, reparación del ADN y respuesta inmune (Jones & Baylin, 2007; Vogelstein et al., 2013). Estas alteraciones proporcionan a las células tumorales una serie de “marcas distintivas” o hallmarks of cancer, como ventaja proliferativa, evasión de supresores de crecimiento, resistencia a la apoptosis, reprogramación metabólica y capacidad para modular el microambiente tumoral (Hanahan & Weinberg, 2011; Hanahan, 2022).

Otras definiciones recientes enfatizan además que el cáncer es una enfermedad de proliferación incontrolada de células transformadas, sometidas a evolución por selección natural, donde las poblaciones celulares van acumulando cambios que favorecen fenotipos cada vez más agresivos (Greaves & Maley, 2012; Nowell, 1976).

1.2 Epidemiología y carga global de la enfermedad

El cáncer constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial y se estima que será la primera causa de muerte en la mayoría de países durante el siglo XXI (Bray et al., 2021; Sung et al., 2021).

En 2020 se estimaron 19,3 millones de nuevos casos y casi 10 millones de muertes por cáncer en 185 países (Sung et al., 2021).

Los tumores más diagnosticados fueron cáncer de mama (11,7% de los casos), cáncer de pulmón (11,4%), cáncer colorrectal (10%), cáncer de próstata (7,3%) y cáncer de estómago (5,6%) (Sung et al., 2021).

El cáncer de pulmón sigue siendo la principal causa de muerte por cáncer (18% de los fallecimientos), seguido de colorrectal, hígado, estómago y mama femenino (Sung et al., 2021).

La carga medida en años de vida ajustados por discapacidad (DALYs) es muy elevada: el cáncer es ya la principal causa específica de DALYs entre todas las enfermedades humanas (Global Burden of Disease Cancer Collaboration, 2018; Fitzmaurice et al., 2019). En el año 2016 se estimaron 17,2 millones de casos y 8,9 millones de muertes, con un aumento del 28% en la incidencia entre 2006 y 2016, impulsado sobre todo por el envejecimiento y el crecimiento poblacional (Fitzmaurice et al., 2019).

El riesgo acumulado de desarrollar cáncer entre los 0 y 74 años es aproximadamente del 20% a nivel mundial (22,4% en hombres y 18,2% en mujeres)

(Bray et al.,2018). La incidencia global tiende a ser de 2 a 3 veces mayor en países en transición epidemiológica avanzada, aunque la mortalidad relativa puede ser similar o mayor en contextos con menos recursos, debido a diagnósticos tardíos y menor acceso a tratamiento (Bray et al., 2018; Sung et al., 2021).

1.3 Modelo multietápico de la carcinogénesis

La carcinogénesis se entiende hoy en día como un proceso multietápico en el que una célula normal evoluciona progresivamente hacia un fenotipo maligno a través de múltiples cambios heredables (Vogelstein & Kinzler, 2004; Frank, 2007).

Los modelos matemáticos clásicos de Armitage y Doll mostraron que la incidencia de muchos carcinomas epiteliales sigue una ley de potencia con la edad, coherente con la necesidad de varias etapas o golpes sucesivos para que surja un cáncer clínico (Armitage & Doll, 1954). Estos modelos explican también los efectos del inicio y el cese de exposiciones carcinógenas (por ejemplo, el tabaquismo) sobre el riesgo a lo largo del tiempo (Peto et al.,1972).

En toxicología y biología del cáncer se ha descrito un esquema operativo de iniciación-promoción-progresión:

- **Iniciación:** aparición de una célula irreversiblemente alterada, a menudo asociada a mutaciones inducidas por carcinógenos (Pitot & Dragan, 1991).
- **Promoción:** expansión clonal de células iniciadas favorecidas por estímulos proliferativos y en muchos casos mecanismos epigenéticos (Pitot & Dragan, 1991; Bertram,2001).
- **Progresión:** adquisición de rasgos de malignidad (invasión, metástasis) mediante la acumulación adicional de alteraciones genéticas y cromosómicas (Fearon & Vogelstein, 1990; Vogelstein & Kinzler, 2004).

La evidencia actual indica que entre 3 y 10 eventos genéticos clave (activación de proto-oncogenes, inactivación de genes supresores, aneuploidías) pueden estar implicados en tumores humanos frecuentes (Vogelstein et al., 2013; Tomasetti et al., 2015). Estudios en piel de ratón y otros modelos experimentales han mostrado claramente la sucesión de lesiones histológicas (desde hiperplasia y papilomas hasta carcinomas invasivos) y su correlación con cambios genéticos y epigenéticos progresivos (Bertram, 2001; Pitot & Dragan, 1991).

Aunque algunos autores han criticado la simplicidad de ciertos modelos, el consenso es que la carcinogénesis implica múltiples pasos y cooperación de diversas vías moleculares, incluyendo daño genético, inestabilidad cromosómica y alteraciones epigenéticas (Hanahan & Weinberg, 2011; Greaves & Maley, 2012).

1.4 Factores de riesgo modificables y no modificables

El desarrollo de cáncer resulta de la interacción que existe entre susceptibilidad individual y factores de riesgo ambientales y conductuales. Estos pueden agruparse en modificables y no modificables (Wild et al., 2020).

Factores no modificables:

- **Edad:** el riesgo aumenta significativamente a partir de los 50 años; más del 85% de los casos y muertes ocurren en mayores de esa edad (Bray et al., 2018; Sung et al., 2021).
- **Sexo:** las tasas de incidencia y mortalidad son, en promedio, 1,5 veces más altas en hombres que en mujeres. (Bray et al., 2018; Global Burden of Disease Cancer Collaboration, 2018).
- **Predisposición genética:** mutaciones heredadas (por ejemplo, en BRCA1/2 para cáncer de mama y ovario, o síndromes hereditarios en cáncer colorrectal) otorga

riesgos muy elevados frente a la población general (Knudsen et al., 2010; Lynch & de la Chapelle, 2003).

Factores modificables:

Gran parte de la carga global de cáncer se atribuye a exposiciones prevenibles (Wild et al., 2020; Islami et al., 2018):

- **Tabaco:** principal factor de riesgo individual; se asocia fuertemente con cáncer de pulmón, vías aerodigestivas superiores, vejiga, páncreas y otros (Secretan et al., 2009; Islami et al., 2015).
- **Consumo de alcohol:** relacionado con cánceres de cavidad oral, faringe, esófago, hígado, colon-recto y mama (Bagnardi et al., 2015; World Cancer Research Fund/ AICR, 2018).
- **Dieta poco saludable y obesidad:** dietas ricas en carnes procesadas y pobres en frutas y verduras, junto con exceso de peso y sedentarismo, se vinculan a mayor riesgo de cáncer colorrectal, de mama, posmenopáusico, endometrio, páncreas e hígado, entre otros (World Cancer Research Fund/ AICR, 2018; Lauby- Secretan et al., 2016).
- **Infecciones:** organismos como *Helicobacter pylori* (cáncer gástrico no cardial), virus de la hepatitis B y C (hepatocarcinoma) y virus del papiloma humano (cáncer cervicouterino, anal y orofaríngeo) representan un componente importante, especialmente en países de ingresos bajos y medios (de Martel et al., 2020; Plummer et al., 2016).
- **Exposiciones ambientales y ocupacionales:** contaminación del aire, radiación ultravioleta, asbestos y otras sustancias carcinógenas contribuyen a cáncer de pulmón, piel y mesotelioma, entre otros (Rafnsson et al., 2019; Loomis et al., 2013).

Los análisis epidemiológicos globales estiman que entre un tercio y casi la mitad de los cánceres podrían prevenirse mediante la reducción de estos factores,

principalmente evitar tabaco, moderar el consumo del alcohol, mantener un peso saludable, realizar actividad física y adoptar dietas más equilibradas (Wild et al., 2020; Islami et al., 2018). Esta alta proporción de casos potencialmente evitables subraya la relevancia de la prevención primaria y proporciona la base para explorar, en capítulos posteriores, como la dieta y otros factores del estilo de vida pueden influir en la carcinogénesis a través de mecanismos epigenéticos.

2 Capítulo II. Bases de la epigenética y la epigenómica.

2.1 Concepto de epigenética y diferencias con genética

La genética se centra en como las variaciones o mutaciones en la secuencia de ADN influyen en los rasgos y en la enfermedad. En cambio, la epigenética estudia cambios heredables en la actividad genética que no implican modificaciones en la secuencia de ADN, sino en marcas químicas sobre el ADN, las histonas y el ARN que regulan su lectura (Fardi et al., 2018; Gu et al., 2024). Fardi y colegas definen la epigenética como “mecanismos, incluidos la metilación del ADN, las modificaciones de histonas y los ARN no codificantes, que regulan patrones específicos de expresión génica en salud y enfermedad” (Fardi et al., 2018, p.2).

De forma complementaria, Desaulniers et al. señalan que la epigenética “implica una serie de mecanismos que incluyen modificaciones covalentes de histonas y ADN y ARN no codificantes, que en conjunto contribuyen a programar las funciones celulares y la diferenciación” (Desaulniers et al., 2021, p. 2).

Mientras las alteraciones genéticas son en general permanentes, muchas alteraciones epigenéticas son dinámicas y reversibles, lo que abre la puerta a

estrategias terapéuticas dirigidas al “reprograma del epigenoma” (Kelly & Issa, 2017; Quan & Huang, 2024)

2.2 Principales mecanismos epigenéticos

Los tres pilares de la regulación epigenética son la metilación del ADN, las modificaciones de histonas y los ARN no codificantes (ncRNA), que forman una red integrada de control de la cromatina y de la expresión génica (Prabhakaran et al., 2024; Desaulniers et al., 2021; Wei et al., 2016).

2.2.1 Fundamentos de Epigenética

La cromatina es la forma en que el ADN eucariota se organiza con histonas y otras proteínas para empaquetar el genoma y al mismo tiempo regular el acceso de la maquinaria transcripcional (Ladel et al., 2026; Stralfors & Ekwall, 2011). La organización del orden superior de la cromatina es fundamental para la regulación genética, la homocisteína celular y la arquitectura tridimensional del genoma, y su alteración contribuye a la enfermedad, incluido el cáncer (Ladel et al., 2026; Wakim & Spakowitz, 2025). Los principales mecanismos epigenéticos que modelan esta organización incluyen la metilación del ADN, las modificaciones de histonas, el remodelamiento de la cromatina y los procesos regulados por ARN (Ladel et al., 2026; Zhang et al., 2025).

Por otro lado, la eucromatina corresponde a una cromatina menos densa y más accesible, necesaria para la transcripción activa (Castilho et al., 2024; Malone et al., 2026). Este estado abierto se asocia con una unión mas laxa entre los nucleosomas y el ADN, favorecida por la acetilación de histonas, lo que le facilita el acceso de factores de transcripción y de ARN polimerasa (Castilho et al., 2024; Bhat & Kapila, 2017).

La heterocromatina corresponde a regiones compactas y generalmente represivas, cuya formación depende en parte de las modificaciones de histonas y la metilación del ADN (Stralfors & Ekwall, 2011; Malone et al., 2026). Además de silenciar los genes, la heterocromatina mantiene la estabilidad genómica, evita la recombinación dañina y participa en la estructura del centrómero (Stralfors & Ekwall, 2011). La propagación de heterocromatina puede silenciar los genes vecinos, por lo que el genoma requiere límites e insuladores que separen los dominios activos e inactivos (Stralfors & Ekwall, 2011).

2.2.2 Metilación del ADN

La metilación del ADN consiste en la edición de un grupo metilo al carbono 5 de citosinas, sobre todo en dinucleótidos CpG, generando 5-metil citosina. Esta marca está catalizada por las ADN metiltransferasas (DNMT) y es uno de los mecanismos clave para el silenciamiento genético y el mantenimiento de la estabilidad genómica (Sahafnejad et al., 2023).

Sahafnejad et al. (2023) resume que “las alteraciones epigenéticas y la colocación aberrante de estas marcas epigenéticas desempeñan un papel crítico en la génesis de la enfermedad” y que la metilación anómala de promotores está “asociada con una función genética reducida” (p.2). En cáncer, se observa típicamente hipermetilación focal de promotores de genes supresores de tumores e hipometilación global que contribuye a inestabilidad genómica y activación de oncogenes (Fardi et al., 2018; Jin et al., 2021; Quan & Huang, 2024).

Además, la metilación del ADN se encuentra estrechamente conectada con ARN no codificantes. He y Loh (2025) destacan que ciertos lncRNA “interactúan con complejos modificadores de la cromatina y con las ADN metiltransferasas,

contribuyendo a la inactivación del cromosoma X y a la reducción de la agresividad de células cancerosas cuando se combinan con inhibidores de DNMT” (p. 5).

TABLA 2.

FUNCIONES COMPARATIVAS DE DNMT1, DNMT3A Y DNMT3B

Gen	Función principal	Punto Clave
DNMT1	Mantenimiento de la metilación.	Propaga patrones durante la replicación y es la principal DNMT para la mayoría de ICRs.
DNMT3A	Metilación de novo.	Instala nuevos patrones en desarrollo temprano y también contribuye al mantenimiento en contextos posimplantación.
DNMT3B	Metilación de novo y mantenimiento contextual.	Colabora con DNMT3A y DNMT1 en regiones genómicas e ICRs específicas.

Nota. (Ren et al., 2018; Xu et al., 2024)

DNMT1 se considera la enzima de mantenimiento porque es capaz de copiar los patrones preexistentes tras la replicación, mientras que DNMT3A y DNMT3B se describen clásicamente como metiltransferasas de novo (Ren et al., 2018; Xu et al., 2024). Sin embargo, esa división clásica es incompleta, porque DNMT3A y DNMT3B también

mantienen la metilación en múltiples regiones después de la implantación (Ren et al., 2018; Xu et al., 2024).

2.2.3 Modificaciones de histonas

Las histonas que forman el nucleosoma presentan colas N- terminales que pueden ser acetiladas, metiladas, fosforiladas, ubiquitinadas, entre otras modificaciones. Estas marcas regulan la estructura de cromatina y, en consecuencia, la accesibilidad de los genes a la maquinaria transcripcional (Zhang et al., 2020; Farooqi et al., 2020).

Farooqi et al. señalan que “muchas enzimas y proteínas accesorias en los complejos modificadores de cromatina se han encontrado mutadas o sometidas a splicing diferencial en cáncer, lo que conduce a complejos defectuosos que alteran profundamente la accesibilidad de la cromatina y los programas transcripcionales” (Farooqi et al., 2020, p.6). La acetilación de histonas, mediada por HAT, suele asociarse a cromatina abierta y activación génica, mientras que la desacetilación por HDAC se vincula a represión transcripcional (Sahafnejad et al., 2023; Perri et al., 2017).

Debido a su reversibilidad, estas marcas son dianas de fármacos epigenéticos. Inhibidores de DNMT y de HDAC han sido aprobados para determinadas neoplasias hematológicas, y se exploran activamente en tumores sólidos (Jin et al., 2021; Kelly & Issa, 2017; Park & Han, 2019).

De igual forma no hay que olvidarnos de la hipótesis del código de histonas ya que este propone que las combinaciones específicas de modificaciones postraduccionales en las histonas generan estados funcionales distintos de cromatinas y por lo tanto diferentes resultados transcripcionales (Malone et al.,

2026; Castillo et al., 2024). Estas modificaciones incluyen acetilación, metilación, fosforilación y varias acilaciones, y alteran las propiedades químicas de las histonas y su interacción con el ADN y factores reguladores (Malone et al., 2026). Por ejemplo, la acetilación neutraliza cargas positivas en lisinas y aflojan la interacción histona-ADN, favoreciendo una cromatina mas abierta (Malone et al., 2026).

En la eucromatina, algunas marcas muestran asociaciones funcionales bastante consistentes: H3K4me3 en promotores activos, H3K27ac en potenciadores activos y H3K36 en cuerpos genéticos transcritos (Castilho et al., 2024). A la vez, el código de histonas es dinámico, sensible a señales ambientales y metabólicas, y su desregulación se ha vinculado con el cáncer y otras enfermedades (Malone et al., 2026; Castilho et al., 2024).

2.2.4 ARN no codificantes (microARN, lncARN, etc.)

La mayoría de los transcritos humanos no codifican proteínas, pero cumplen funciones reguladoras esenciales. Wei et al. señalan que los ncRNA “destacan el papel prominente del ARN en la regulación de la expresión génica” y que microARN, piRNA, siRNA endógenos e lncRNA “son las especies reguladoras más comunes” en redes epigenéticas (Wei et al., 2016, p.2).

Los microARN (miARN), de unas 12-22 bases, se unen a ARNm complementarios y regulan su traducción y estabilidad, actuando como oncomiRs o como supresores de tumores según sus dianas (Prabhakaran et al., 2024; Wei et al., 2016). Los lncARN, con más de 200 nucleótidos, funcionan como andamios y guías para complejos modificadores de cromatina, reclutando metiltransferasas y

desmetilasas de histonas, así como DNMT, a regiones específicas del genoma (Bure et al., 2022; He & Loh, 2025).

Los siRNA participan en el silenciamiento génico por complementariedad con ARN diana y forman parte del silenciamiento mediado por ncRNA (Malone et al., 2026). Los piRNA también forman parte de las redes epigenéticas reguladoras y, en sistemas animales, contribuyen al silenciamiento de transposones y a la protección del genoma germinal (Ramirez, 2026).

Bure et al. subrayan que “las modificaciones de histonas y los ncRNA están estrechamente conectados y forman una red integral de vías reguladoras y bucles de retroalimentación”, lo que ayuda a explicar la progresión de diversas enfermedades y sugiere que las aberraciones epigenéticas pueden convertirse tanto en biomarcadores como en dianas terapéuticas (Bure et al., 2022, p.1).

TABLA 3.

MECANISMOS EPIGENÉTICOS CLAVE Y ALTERACIONES EN CÁNCER

Mecanismo	Función básica	Alteración típica en cáncer
Metilación del ADN	Silenciamiento génico, estabilidad genómica.	Hipermetilación de promotores; hipometilación global
Modificaciones de histonas	Accesibilidad, control transcripcional.	Mutaciones en “writers/erasers/readers”, reprogramación de marcas.
ncRNA (miARN, IncARN)	Regulación postranscripcional t de cromatina.	OncomiRs, IncARN oncogénicos o supresores.

Nota. Metilación del ADN basado en Sahafnejad et al (2023), Fardi et al (2028), Jin et al (2021). Modificaciones de histonas basado en Farooqi et al (2020), Zhang et al (2020), Gu et al (2024). ncRNA (miARN, IncARN) basado en Wei et al (2016), Bure et al (2022), He& Loh (2025).

2.3 EPI transcriptoma

La EPI transcriptómica se define como el estudio de modificaciones químicas dinámicas y reversibles del ARN que regulan su destino y su función después de la transcripción (Paramasivam et al., 2019; Fazi & Fatica, 2019). La modificación mas estudiada es m6A (N6- metiladenosina), una de las marcas internas mas abundantes del ARN, capaz de afectar empalme, exportación, estabilidad, traducción y la degradación (Paramasivan et al., 2019; Lan et al., 2019; Meyer & Jaffrey, 2014). La m6A está regulada por “writers” como METTL3/METTL14, “erasers” como FTO/ALKBH5 y “readers”

como YTHDF1 e IGF2BP1 (Paramasivam et al., 2019; Lan et al., 2019). Además, existe crosstalk entre m6A, metilación del ADN, modificaciones de histonas y ARN no codificantes, lo que añade una capa integrada de control genético (Pilala et al., 2024).

2.4 Epigenética y cáncer: desregulación en la carcinogénesis

Las anomalías epigenéticas son hoy consideradas un rasgo fundamental de los tumores humanos. Baylin y Jones resumen que las alteraciones epigenéticas “están presentes en todos los cánceres humanos y cooperan con las alteraciones genéticas para impulsar el fenotipo canceroso” (Baylin & Jones, 2016, p.1).

En el cáncer se observa un patrón caracterizado de:

- Hipermetilación de islas CpG promotoras en genes supresores de tumores, lo que conduce a un silenciamiento transcripcional (Fardi et al., 2018; Sahafnejad et al., 2023).
- Hipometilación global y cambios amplios en las marcas de histonas que favorecen inestabilidad genómica, plasticidad celular y transición epitelio-mesénquima (Gu et al., 2024; Sadida et al., 2023).
- Desregulación de ncRNA, que refuerza circuitos oncogénicos y remodela el epigenoma tumoral, afectando proliferación, invasión, metástasis y resistencia a fármacos (Wei et al., 2016; Pathania et al., 2021; He & Loh, 2025).

Quan y Huang (2024) destacan que estas alteraciones epigenéticas, al ser reversibles “proporcionan un objetivo flexible para la intervención terapéutica” y permiten conectar la predisposición genética con los efectos de factores ambientales y de estilo de vida sobre el riesgo y la progresión del cáncer (p.3).

En conjunto, la comprensión de la desregulación epigenética ha impulsado el desarrollo de biomarcadores epigenéticos para un diagnóstico precoz y pronóstico, así

como de terapias epigenéticas (inhibidores de DNMT, HDAC, oligonucleótidos antisentido, antimiR, edición epigenética) que se exploran en el marco de la oncología de precisión (Prabhakaran et al., 2024; Jin et al., 2021; Kelly & Issa, 2017; Park & Han, 2019).

3 Capítulo III. Nutrición, dieta y salud.

3.1 Concepto de dieta y patrón alimentario

En el contexto de la salud pública, la dieta se entiende no solo como la suma de alimentos ingeridos, sino como un patrón alimentario global que incluye cantidad, calidad, frecuencia y combinación de los alimentos a lo largo del tiempo. Los patrones dietéticos, como la dieta mediterránea o la dieta DASH, se han asociado con un mejor estado de salud, menos inflamación y un perfil epigenético más favorable, incluyendo un enlentecimiento de la “edad epigenética” (Ostaiza-Cardenas et al., 2025).

Estos patrones se caracterizan por alto consumo de frutas, verduras, legumbres, cereales integrales y pescado, junto con una ingesta reducida de grasas saturadas, azúcares y carnes procesadas (Bishop & Ferguson, 2015; Ostaiza-Cardenas et al., 2025). Desde la perspectiva epigenética desarrollada en el Capítulo II, la dieta actúa como un factor ambiental capaz de modificar la metilación del ADN, modificaciones de histonas y ARN no codificantes, contribuyendo así a perfilar el riesgo o protección frente al cáncer (Abdul et al., 2017; Sapienza & Issa, 2016).

3.2 Nutrientes y compuestos bioactivos con potencial efecto epigenético

Los nutrientes no solo aportan energía y componentes estructurales; muchos ejercen funciones reguladoras directas sobre el epigenoma. Se distinguen dos grandes grupos:

1. Nutrientes donadores de grupo metilo y cofactores de un-carbono

Nutrientes como folato, colina, metionina, vitaminas B2, B6 Y B12 participan en el metabolismo de un carbono, regulando los niveles de S-adenosilmetionina, principal donador de grupos metilo para la metilación del ADN (Abdul et al., 2017; Stefańska et al., 2012). Las dietas deficientes en folato, colina y metionina pueden alterar los patrones de metilación y favorecer la carcinogénesis, mientras que su aporte adecuado contribuye a mantener una metilación fisiológica y estabilidad genómica (Link et al., 2010; Bishop & Ferguson, 2015).

2. Compuestos bioactivos o fotoquímicos (“epi-nutrientes”)

Diversos polifenoles y otros fitoquímicos presentes en frutas, verduras, té, soja y crucíferas actúan como moduladores epigenéticos, en línea con lo descrito en el Capítulo II para otros agentes epigenéticos. Entre los más estudiados se encuentran:

- Epigallocatequina-3-galato (EGCG) del té verde
- Curcumina de la cúrcuma
- Resveratrol de la uva y el vino tinto
- Genisteína y daidzeína de la soja
- Quercetina y otros flavonoides de frutas y verduras
- Sulforafano e isotiocianatos de vegetales crucíferos

Estos compuestos pueden inhibir DNMT y HDAC, modular HAT y alterar la expresión de micro-ARN, contribuyendo a reactivar genes supresores de tumores y a revertir patrones epigenéticos aberrantes descritos en el Capítulo II (Hardy & Tollefsbol, 2011; Stefańska et al., 2012; Carlos-Reyes et al., 2019; Bakrim et al., 2025).

Por ejemplo, EGCG, Curcumina, genisteína, quercetina, resveratrol y sulforafano han demostrado modular la metilación del ADN y la estructura de la cromatina en modelos celulares y animales, con efectos antiproliferativos, proapoptóticos y antiangiogénicos (Montgomery & Srinivasan, 2019; Özyalçın & Sanlier, 2020; Pop et al., 2019; Ullah et al., 2020). Estos “epi-nutrientes” se consideran una herramienta prometedora para revertir aberraciones epigenéticas en células cancerosas (Bakrim et al., 2025).

Además, minerales como selenio y zinc participan en la reparación del ADN y también se han relacionado con la modulación de la metilación y la actividad de DNMT, lo que apoya su potencial papel quimio preventivo (Nasir et al., Link et al., 2010).

3.3 Papel de la nutrición en la prevención del cáncer

Los contenidos de este apartado se apoyan directamente en la idea, desarrollada en el Capítulo II, de que el cáncer es una enfermedad genética y epigenética, en la que las modificaciones epigenéticas son reversibles, por lo tanto, potencialmente modulables por la dieta (Baylin & Jones, 2016; Sapienza & Issa, 2016).

La evidencia epidemiológica indica que una proporción importante de cánceres podrían prevenirse con cambios en dieta y estilos de vida, especialmente en tumores como colon, mama, colorrectal (Bishop & Ferguson, 2015). Las dietas ricas en frutas, verduras, legumbres y pescado, y pobres en grasas animales y carnes procesadas, se asocian con menor riesgo de cáncer, en parte por su contenido en compuestos bioactivos con acción epigenética (Bishop & Ferguson, 2015; Eryilmaz Pehlivan, 2021; Yesayan et al., 2024).

En términos mecanísticos, la nutrición puede contribuir a la quimioprevención del cáncer mediante:

- Mantenimiento de patrones normales de metilación del ADN y prevención de hipermetilación de genes supresores de tumores gracias a un adecuado aporte de donadores de metilo y cofactores (Abdul et al., 2017; Stefańska et al., 2012).
- Inhibición de DNMT y HDAC por polifenoles y otros fitoquímicos, favoreciendo la reactivación de genes protectores y la corrección de alteraciones epigenéticas tempranas (Link et al., 2010; Hardy & Tollefsbol, 2011; Carlos-Reyes et al., 2019; Bakrim et al., 2025).
- Modulación y microARN y otros ncRNA que regulan proliferación, apoptosis, inflamación y angiogénesis, todos procesos clave en la carcinogénesis (Stefańska et al., 2012; Carlos-Reyes et al., 2019; Montgomery & Srinivasan, 2019).

Ullah et al. (2020) destacan que diversos componentes de la dieta pueden interferir con la metilación del ADN, la acetilación de histonas y regulación por ARN no codificantes, dirigiendo a las células cancerosas hacia un fenotipo más normal. En la misma línea, dietas ricas en fitoquímicos se han propuesto como dietas epigenéticas capaces de reducir el riesgo de aparición de cáncer y de influir en la respuesta al tratamiento (Hardy & Tollefsbol, 2011; Daniel & Tollefsbol, 2015; Mondal et al., 2020; Zhu et al., 2025).

Desde una perspectiva de curso de vida, exposiciones dietéticas tempranas— como la nutrición materna durante el embarazo— pueden fijar huellas epigenéticas que condicionan el riesgo de cáncer y otras enfermedades en la edad adulta, lo que refuerza la importancia de intervenciones nutricionales en etapas críticas del desarrollo (Montgomery & Srinivasan, 2019; Bakrim et al., 2025; Yesayan et al., 2024): Esta visión complementa lo discutido en el Capítulo II respecto a la sensibilidad del epigenoma a factores ambientales, posicionando a la nutrición como una de las herramientas más relevantes para la prevención primaria del cáncer mediante la modulación epigenética.

TABLA 4.

NUTRIENTES/FITOQUÍMICOS CON EFECTOS EPIGENÉTICOS RELEVANTES EN CÁNCER

Nutriente/compuesto	Fuente principal	Mecanismo epigenético destacado
Folato, colina, metionina	Verduras verdes, huevos, carnes	Donadores de metilo, regulan metilación ADN
EGCG	Té verde	Inhibe DNMT, modula miARN
Curcumina	Cúrcuma	Inhibe DNMT/HDAC, antiinflamatoria
Sulforafano	Brócoli y crucíferas	Modula DNMT y miARN, activa genes protectores
Resveratrol, genisteína	Uvas, vino tinto, soja	Modulan DNMT/HDAC y ncRNA
Selenio	Pescado, nueces de Brasil	Influye en metilación y reparación del ADN

Nota. Folato, colina, metionina basado en Abdul et al (2017), Link et al (2010), Stefańska et al (2012). EGCG basado en Link et al (2010), Pop et al (2019), Carlos-Reyes et al (2019). Curcumina Montgomery & Srinivasan (2019), Özyalçın & Sanlier (2020), Bakrim et al (2025). Sulforafano Daniel & Tollefsbol, (2015), Pop et al (2019), Eryolmaz Pehlivan, (2021). Resveratrol, genisteína basada en Stefańska et al (2012), Carlos-Reyes et al (2019), Ullah et al (2020). Selenio basado en Nasir et al (2019), Link et al (2010).

4 Capítulo IV. Epigenómica Nutricional.

4.1 Definición y evolución del concepto

La epigenómica nutricional (también denominada nutriepectenómica o nutricional epigenética) se define como el estudio de como los nutrientes y compuestos bioactivos de la dieta modifican los mecanismos epigenéticos (metilación del ADN, modificaciones de histonas, ARN no codificante y remodelado de cromatina), alterando la expresión génica sin cambiar la secuencia de ADN (Choi & Friso, 2010; Park, Friso, & Choi, 2011; Remely et al., 2015; Ideraabdullah y Zeisel, 2018).

Se ha demostrado que nutrientes y fitoquímicos pueden revertir o cambiar fenómenos epigenéticos, modificando la expresión de genes implicados en desarrollo embrionario, envejecimiento y carcinogénesis, ya sea inhibiendo directamente enzimas epigenéticas (DNMT, HDAC) o alterando la disponibilidad de sustratos necesarios para sus reacciones (Choi & Friso, 2010; Park et al., 2011; Dai, Ramesh, & Locasale, 2020).

Con el avance de la genómica y la evidencia sobre la heredabilidad faltante de muchas enfermedades complejas, la epigenómica nutricional ha evolucionado desde una genética de la nutrición centrada en la secuencia de ADN hacia un marco integrador que combina genoma, epigenoma, dieta y estilo de vida para explicar la variabilidad individual en el riesgo de cáncer, enfermedades metabólicas y patologías relacionadas con la edad (Bordoni & Gabbianalli, 2019; Franzago et al., 2020; Amenyah et al., 2020).

En los últimos años, la epigenómica nutricional se ha consolidado como puente entre lo expuesto en el Capítulo II (plasticidad y reversibilidad epigenética) y el Capítulo III (patrones dietéticos y epi-nutrientes con efectos quimio preventivos), proporcionando una base biológica para intervenciones nutricionales a lo largo del curso de vida (Stover et

al., 2018; Remely et al., 2025; García Pazmiña & Coello García, 2025).

4.2 Nutrigenética, nutrigenómica y epigenómica nutricional: diferencias y relación

Dentro de la genómica nutricional se distinguen tres conceptos interrelacionados:

Nutrigenética: Estudia como las variantes genéticas modulan la respuesta individual a nutrientes y requerimientos dietéticos, explicando por qué personas con distinto genotipo responden de forma diferente a la misma dieta y representan riesgo desigual de enfermedades crónicas (Sales, Pelegrini, & Goersch, 2014; Bordoní & Gabbianelli, 2019; Ramos-López et al., 2017).

Nutrigenómica: Analiza como los nutrientes modifican la expresión génica y las vías metabólicas a escala genómica, utilizando herramientas ómicas (transcriptómica, proteómica, metabolómica, epigenómica) para caracterizar respuestas moleculares a la dieta (Sales et al., 2014; Stover et al., 2018; Lagoumintzis & Patrinos, 2023).

Epigenómica nutricional / nutrieipigenómica: Se centra en como la dieta remodela el epigenoma (metilación del ADN, modificaciones de histonas, ARN no codificantes) a lo largo de la vida, influyendo posibles efectos transgeneracionales, y en como estas marcas epigenéticas median la relación entre dieta y enfermedad (Choi & Friso, 2010; Park et al., 2011; Remely et al., 2015; Franzago et al., 2020).

Bordoní y Gabbianelli (2019) señalan que la nutrigenética aporta información sobre la susceptibilidad genética (quien es más vulnerable a una determinada dieta), mientras que la nutrigenómica y la epigenómica nutricional describen como los nutrientes actúan como señales moleculares que programan el metabolismo y el riesgo de enfermedad a través de cambios en la expresión génica y en la regulación epigenética.

Así, la epigenómica nutricional explica cómo y cuándo las exposiciones dietéticas, especialmente en etapas de críticas como la gestación y la primera infancia, dejan huellas epigenéticas duraderas que condicionan la salud futura, en línea con la hipótesis de los orígenes del desarrollo de la salud y la enfermedad y con la evidencia sobre nutrición perinatal y riesgo de alergias, obesidad o enfermedades metabólicas (Acevedo et al., 2021; Franzago et al., 2020; Hussey, Lindley y Mastana, 2017).

4.3 Mecanismos mediante los cuales la dieta modula la epigenética

La dieta influye sobre los mecanismos epigenéticos descritos en el Capítulo II a través de varias vías principales:

1) Aporte de sustratos y cofactores para metilación

Nutrientes implicados en el metabolismo de un carbono (folato, vitaminas B12, B6 y B2, metionina, colina, betaína) regulan los niveles de S-adenosilmetionina (SAM), donador universal de grupos metilo, y de S-adenosilhomocisteína, inhibidor de metiltransferasas, condicionando la metilación del ADN y de histonas (Choi & Friso, 2010; Park et al., 2011; Amenyah et al., 2020).

Los desequilibrios en estos nutrientes pueden dar lugar a hipometilación global o hipermetilación aberrante de genes clave, contribuyendo al desarrollo de cáncer y otras enfermedades relacionadas con la edad, mientras que un aporte adecuado favorece la estabilidad genómica y un patrón de metilación más saludable (Choi & Friso, 2010; Park et al., 2011; Sedley, 2020).

2) Modulación directa de enzimas epigenéticas por fitoquímicos

Diversos polifenoles y fitoquímicos (por ejemplo, epigallocatequina-3-galato, curcumina, resveratrol, genisteína, sulforafano) pueden: inhibir DNMT y HDAC, modular acetiltransferasas e hidroxilasas de citosina, alterar patrones de metilación y acetilación de

histonas y regular la expresión de microARN y otros ARN no codificantes (Choi & Friso, 2010; Park et al., 2011; Nasir et al., 2019; Açar & Akbulut, 2022).

Estos compuestos actúan como epi-nutrientes capaces de reactivar genes supresores de tumores y revertir aberraciones epigenéticas, coherente con el concepto de dieta epigenética basada en alimentos como soja, uvas, frutos rojos, cúrcuma, crucíferas y té verde para protección frente a cáncer y envejecimiento (Nasir et al., 2019; Açar & Akbulut, 2022; García Pazmiño & Coello García, 2025).

3) Interacción metabolismo-epigenoma

Los metabolitos centrales como acetil-CoA, α -cetoglutarato, NAD^+ y vitaminas C actúan como sustratos o cofactores de enzimas epigenéticas (acetiltransferasas de histonas, desacetilasas dependientes de NAD^+ , TET y otras dioxigenasas), conectando de forma directa el estado nutricional y energético con el patrón de acetilación y metilación del epigenoma (Dai et al., 2020; Ideraabdullah & Zeisel, 2018).

Dietas hipercalóricas y ricas en azúcares o grasas saturadas se han asociado con perfiles epigenéticos proinflamatorios y pro-envejecimiento, mientras que patrones alimentarios ricos en ácidos grasos poliinsaturados, frutas y verduras se relacionan con una edad epigenética más baja y menor riesgo de enfermedades crónicas (Amenyah et al., 2020; Strover et al., 2018; Park et al., 2011).

4) Ventanas críticas de exposición y efectos (trans) generacionales

La nutrición perinatal y de primera infancia ejerce un impacto desproporcionado sobre el establecimiento de patrones epigenéticos, condicionando la susceptibilidad posterior a obesidad, diabetes, alergias y enfermedades cardiovasculares (Acevedo et al., 2021; Franzago et al., 2020; Hussey et al., 2017).

Nutrientes donadores de metilo durante la gestación (folato, colina, vitamina B12) y componentes como ácidos grasos poliinsaturados o compuestos de la leche materna se han vinculado con cambios epigenéticos en genes inmunitarios y metabólicos en el recién nacido, con implicaciones para el riesgo de enfermedad a lo largo de la vida (Acevedo et al., 2021; Park et al., 2011). La reversibilidad parcial de estas marcas mediante cambios dietéticos en etapas posteriores respalda las estrategias de prevención primaria y secundaria discutidas en el Capítulo III (Choi & Friso, 2020; Remely et al., 2015; Franzago et al., 2020).

TABLA 5.

MECANISMOS CLAVE DE MODULACIÓN EPIGENÉTICA POR LA DIETA

Vía principal	Ejemplos de nutrientes/compuestos	Efecto epigenético predominante
Metabolismo de un carbono / SAM	Folato, B12, B6, B2, metionina, colina, betaína	Cambios en metilación de ADN e histonas
Modulación directa de DNMT/HDAC	EGCG, curcumina, resveratrol, genisteína, sulforafano	Inhibición DNMT/HDAC, cambios en histonas y ARN no codificante
Metabolitos reguladores de enzimas	Acetil-CoA, α -cetoglutarato, NAD ⁺ , vitamina C	Vinculan estado metabólico con acetilación y metilación del epigenoma

Nota. Metabolismo de un carbono / SAM basado en Choi & Friso (2010), Park et al (2011), Amenyah et al (2020). Modulación directa de DNMT/HDAC basado en Choi & Friso (2010), Nasir et al (2019), Açar & Akbulut (2022). Metabolitos reguladores de enzimas basado en Dai et al (2020), Ideraabdullah & Zeisel (2018).

5 Capítulo V. Nutrientes y compuestos bioactivos con acción epigenética en cáncer.

En este capítulo vamos a profundizar, haciendo énfasis en cáncer, en los “epi-nutrientes” los cuales abordamos en los capítulos III y IV, describiéndolos como nutrientes y fitoquímicos los cuales modulan los mecanismos epigenéticos (metilación del ADN, histonas y ncRNA) implicados en la carcinogénesis (Bakrim et al., 2025; Montgomery & Srinivasan, 2019; Vrânceanu et al., 2022).

5.1 Nutrientes donadores de grupo metilo (folato, colina, vitamina B12, B6)

Los nutrientes del metabolismo de un carbono (folato, vitaminas B12 y B6, colina, metionina, betaína) son los que regulan la síntesis de S-adenosilmetionina, el principal donador de grupos metilo para ADN e Histonas (Friso et al., 2017; Choi & Friso, 2023). Deficiencias o desequilibrios pueden llegar a alterar la metilación del ADN, de tal forma que favorezcan la hipo metilación global e hipermetilación de genes claves para el cáncer (Friso et al., 2017; Choi & Friso, 2023).

En pacientes con cáncer colorrectal, los niveles séricos de folato y la ingesta de folato se correlacionan positivamente con la metilación global del ADN, y se asocian con el estadio clínico del tumor (Ferrari et al., 2019). Folato, B12, B6, colina y betaína “apoyan la función de DNMT y la estabilidad de la metilación del ADN” (Bakrim et al., 2025, p.8), reforzando la conexión descrita en el Capítulo IV entre metabolismo de un carbono y epigenoma.

5.2 Polifenoles (ej. Resveratrol, EGCG del té verde, curcumina)

Los polifenoles son de los compuestos epigenéticos más estudiados en el cáncer. Curcumina, EGCG, genisteína, quercetina, resveratrol y sulforafano “modulan la expresión génica y la estructura de la cromatina a través de mecanismo epigenéticos”, incluyendo la inhibición de DNMT y HDAC y la modificación de las histonas (Bakrim et al., 2025, p.3; Carlos-Reyes et al., 2019; Rajendran et al., 2022).

EGCC del té verde suprime la actividad DNMT y reactiva los genes supresores de tumores como son p16, RAR β 2 y MGMT en líneas de cáncer esofágico (Fang et al., 2003, citado en Bakrim et al., 2025). La curcumina y el resveratrol se han descrito como inhibidores de HAT que controlan la acetilación global de histonas, además de modular DNMT y HDAC en distintos tipos de cáncer (Bakrim et al., 2025; Carlos-Reyes et al., 2019; Vrânceanu et al., 2022).

Estas moléculas revierten la hipermetilación de promotores, restauran la expresión de genes supresores y afectan vías como NF- κ B, Wnt/ β -catenina y PI3K/AKT, lo que se traduce en inhibición de proliferación, angiogénesis y metástasis (Carlos-Reyes et al., 2019; Roy et al., 2025; Rajendran et al., 2022).

5.3 Ácidos grasos (omega-3, ácido butírico y otros ácidos grasos de cadena corta)

Los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (EPA, DHA) y los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) como butirato y propionato también ejercen efectos epigenéticos relevantes. Los DHA y otros omge-3 modulan la expresión de múltiples microARN que se encuentran involucrados en apoptosis, inflamación y angiogénesis en modelos de cáncer de colon, mama y glioma (Montgomery & Srinivasan, 2019).

El butirato, producido por el microbiota a partir de fibra, actúa como inhibidor de HDAC y como donador de grupos acilo para marcas de histonas, regulando así los genes de crecimiento y diferenciación (Nshanian et al., 2025; Li et al., 2024; Feitelson et al., 2023). Se ha demostrado que el propionato y butirato establecen marcas específicas (H3K18pr/bu, H4K12pr/bu) las cuales están asociadas a cromatina abierta y que el butirato ejerce efectos opuestos sobre la proliferación de células normales frente a células de cáncer colorrectal (Nshanian et al., 2025).

Los AGCC también modulan la inmunidad antitumoral; butirato y pentanoato incrementando así la producción de IFN- γ y TNF- α por linfocitos CD8+, en parte por la inhibición d HDAC, mejorando la eficacia d los linfocitos T y CAR-T contra tumores en modelos murinos (Luu t al., 2021).

5.4 Microbiota intestinal y epigenoma

La microbiota es la comunidad de microorganismos que habita en el tracto gastrointestinal y actúa como una fuente importante de estímulos ambientales para el huésped (Bhat & Kapila, 2017; Ye et al., 2017). Sus metabolitos, como los ácidos grasos de cadena corta, vitaminas, polifenoles transformados y otras moléculas pequeñas, pueden modular el epigenoma a través de DNMT, HAT, HDAC y otras enzimas epigenéticas (Bhat & Kapila, 2017; Zhang et al., 2025). El butirato es un ejemplo central porque actúa como inhibidor natural de HDAC y puede modificar el estado de la cromatina (Duan et al., 2026; Bhat & Kapila, 2017).

La disbiosis de la microbiota favorece a la inflamación, estrés oxidativo y alteraciones epigenéticas, mientras que la microbiota comensal puede inducir a los cambios localizados de la metilación del ADN y accesibilidad cromatínica necesarios para la homeostasis intestinal (Abdolmaleky & Zhou, 2024; Ansari et al., 2020). En inflamación

intestinal aguda, estos cambios epigenéticos se enriquecen en el programa de asociados con la colitis y cáncer de colon (Ansari et al., 2020). En conjunto, el eje microbiota-epigenoma-inflamación conecta el metabolismo microbiano, inmunidad y la regulación génica en carcinogénesis (Zhang et al., 2025; Duan et al., 2026).

5.5 Otros compuestos con acción epigenética

Además de los polifenoles y AGCC, otros nutraceuticos vegetales muestran actividad epigenética:

Isotiocianatos tales como sulforafano y fenetil isotiocianato inhibe DNMT y HDAC y modulan microARN, con efectos quimiopreventivos especialmente en cáncer colorrectal y de mama (Bakrim et al., 2025; Roy et al., 2025; Casir et al., 2024).

Indol-3-carbinol y diindolimetano, de crucíferas, las cuales promueven la degradación proteasomal de HDAC de clase I y regulan miARN implicados en la proliferación y apoptosis (Casari et al., 2024).

Compuestos azufrados del ajo, como son el disulfuro de dialilo, suprimen la actividad de HDAC y alteran las marcas de histonas en varios modelos tumorales (Bakrim et al., 2025).

Minerales como selenio favorecen a la reparación del ADN y regulan vías epigenéticas asociadas al ciclo celular (Bakrim et al., 2025).

5.6 Evidencia de su participación en la regulación epigenética asociada al cáncer

La evidencia acumulada desde los modelos celulares y animales hasta los estudios en humanos respaldan la participación de estos nutrientes y compuestos en la revisión de aberraciones epigenéticas cancerosas. Diversos fitoquímicos revierten la hipermetilación de promotores, que restauran la expresión de genes supresores (RASSF1A, p16, PAC,

entre otros) y disminuyen la expresión de oncogenes mediante la inhibición de DNMT y HDAC (Carlos-Reyes et al., 2019; Nanakali et al., 2022; Rajendran et al., 2022).

En cáncer colorrectal, la genisteína, curcumina, quercetina, sulforafano, resveratrol, EGCG y antioxidantes han demostrado una metilación modular del ADN, modificaciones de histonas y microARN, con reducción de proliferación y aumento de apoptosis; varios de ellos ya se han evaluado en ensayos clínicos como adyuvantes (Roy et al., 2025).

Vrânceanu et al. (2022) concluye que los nutraceuticos como la curcumina, resveratrol, EGCG y sulforafano “positivamente modulan el epigenoma, reduciendo la incidencia de cáncer” (p. 3).

En conjunto con lo expuesto en los anteriores capítulos (II-IV), estos datos afirman el concepto de “epidieta” o dietas epigenéticas, en las cuales las combinaciones de donadores de metilo, polifenoles, AGCC y otros compuestos vegetales son contribuyentes o preventivos y potencialmente coadyuvar al tratamiento del cáncer mediante la reprogramación del epigenoma tumoral (Bakrim et al., 2025; Montgomery & Srinivasan, 2019; Epigenetic Gene Regulation by Dietary Compounds en Prevención del Cáncer, 2019).

TABLA 6.

EJEMPLOS DE COMPUESTOS CON ACCIÓN EPIGENÉTICA EN CÁNCER

Compuesto/Grupo	Mecanismo epigenético principal	Efectos relevantes en cáncer
Folato, B12, B6, colina	Soporte a DNMT, metilación global de ADN	Estabilidad genómica, metilación global en CCR
EGCG, curcumina, resveratrol	Inhibición DNMT/HDAC/HAT, cambios en histonas y miARN	Reactivación de TSG, ↓proliferación, ↑apoptosis
Omega-3, butirato/AGCC	Modulación miARN; inhibición HDAC; nuevas marcas de histonas	Regulación de la inflamación, apoptosis, respuesta inmune

Nota. Folato, B12, B6, colina basada en Friso et al (2017), Choi y Friso (2023), Ferrari y otros (2019). EGCG, curcumina, resveratrol basado en Bakrim y otros (2025), Carlos-Reyes et al (2019), Rajendran y otros (2022). Omega-3, butirato/AGCC basado en Montgomery y Srinivasan (2019), Nshanian et al (2025), Luu et al (2021), Li et al (2024).

6 Capítulo VI. Mecanismos epigenéticos modulados por la dieta y la relación con la carcinogénesis.

En base a la evidencia podremos ver cómo se conecta de una manera solida la dieta con la metilación del ADN, las modificaciones de histonas y la regulación de ARN no codificantes en genes clave de la carcinogénesis. Estos mecanismos son reversibles y nos ayudan a comprender como los epi-nutrientes descritos en capítulos anteriores pueden ayudarnos a prevenir o a modular el cáncer.

6.1 Dieta y metilación del AND en genes supresores y oncogenes

Los nutrientes donadores de metilo (folato, colina, metionina, betaína, vitamina B) regulan la S-adenosilmetionina y modifican la metilación global y la de los genes específicos; las dietas deficientes inducen hipometilación global y también promueven a los tumores hepático en los modelos animales, mientras que las dietas ricas en metilo corrigen estas alteraciones (Zeisel, 2017; Davis & Uthus, 2004; Mahmoud & Ali, 2019).

Polifenoles y otros fitoquímicos nos ayudan a revertir la hipermetilación de promotores de genes supresores (por ejemplo, RASSF1A, p15INK4b, RAR β) e inhibe DNMT1/3^a/3B, reactivando TSG e inhibiendo a los oncogenes (Carlo-Reyes et al., 2019; Ghazi et al., 2020; Rajendran et al., 2022; Bakrim et al., 2025).

6.2 Dieta y modificaciones de histonas en células tumorales.

Numerosos compuestos dietéticos modulan HTA y HDAC: polifenoles (curcumina, resveratrol, quercetina) y organosulfurados (sulforafano, DADS) inhiben HDAC y HAT, alteran la acetilación y la metilación de H3K9/H3K27 y favorecen la expresión de genes antitumorales (Carlos-Reyes et al., 2019; Stefańska et al., 2012; Shoaib et al., 2023; Casari et al., 2024). Butirato y otros ácidos grasos de cadena corta los cuales son producidos por la microbiota, actúan como inhibidores de HDAC y generan nuevas marcas acíclicas en histonas, con efectos anti proliferativos y proapoptóticos en cáncer colorrectal (Nshanian et al., 2025; You et al., 2023).

La modulación de histonas por las combinaciones de compuestos nos muestra lo siguiente; la modulación de sulforafano, genisteína y butirato nos muestran efectos sinérgicos, Los cuales reducen DNMT3A/3B, Múltiples HDAC y metiltransferasas de histonas, e inducen a cambios globales en H3K9me y H3K27me en las líneas de cáncer de mama (Sharma & Tollefsbol, 2022).

6.3 Regulación de ARN no codificantes por componentes dietéticos

Los polifenoles modulan los microARN y lncRNA los cuales se relacionan con la proliferación, apoptosis, inflamación y metástasis; EGCG, curcumina y resveratrol los cuales regulan miARN oncomiRs y supresores, contribuyendo a la quimio prevención (Stefańska et al., 2012; Shan et al., 2021; Javid et al., 2022). Dieta, microbiota y sus metabolitos (AGCC) forman un eje dieta-microbiota-miARN clave en cáncer colorrectal, donde cambios dietarios alteran miARN colónicos y riesgo tumoral (Guz et al., 2021). LncRNA también se integran en estas redes epigenéticas y están implicados en tumor génesis (Jondo et al., 2017).

6.4 Integración de vías de señalización, metabolismo de nutrientes y cambios epigenéticos

Nutrientes y metabolitos (SAM, acetil-CoA, α -cetoglutarato, NAD^+) actúan como sustratos / cofactores de DNMT, TET y enzimas de histonas, enlazando metabolismo y epigenoma en células tumorales (Carrer & Wellen, 2015; Campbell & Wellen, 2018; de Souza et al., 2025): Epi-nutrientes pueden modular las rutas como NF- κ B, PPAR, PI3K/AKT/mTOR y remodeladores de cromatina, coordinado señalización, metabolismo y reprogramación epigenética (You et al., 2023; Bakrim et al., 2025; Casari et al., 2024).

TABLA 7.

MECANISMOS DIETARIOS-EPIGENÉTICOS CLAVE

Mecanismo	Ejemplos dietarios	Consecuencia en cáncer
Metilación ADN	Metildonantes, polifenoles	Silenciamiento/ reactivación TSG
Histonas	Polifenoles, AGCC, organosulfurados	Cambios en acetilación/ metilación
ARN no codificante	Polifenoles, dieta- microbiota	Modulación miARN/IncRNA

Nota. Metilación ADN basado en Zeisel (2017), Mahmoud y Ali (2019), Carlos- Reyes et al (2019), Ghazi y otros (2020). Histonas basado en Stefanska et al (2012), Nshanian et al (2025), Shoaib y otros (2023), Sharma y Tollefsbol (2022). ARN no codificante basado en Shah y otros (2021), Gyüz et al (2021), Javaid y otros (2022), Kondo y otros (2017).

7 Capítulo VII. Intervenciones dietéticas y modulación epigenética en la prevención y tratamiento del cáncer.

7.1 Estudios clínicos y estudios de intervención nutricional con desenlaces epigenéticos en cáncer.

Los “epi-nutrientes” (polifenoles, ácidos grasos omega-3, donadores de metilo) tiene efectos epigenéticos claros en los modelos celulares y animales, reviviendo la hipermetilación de los genes supresores y modulando DNMT Y HDAC (Carlos-Reyes et al., 2019; Bakrim et al., 2025; Nanakali et al., 2022). En humanos, la mayor parte de la evidencia procede de estudios observacionales o de intervenciones pequeñas que muestran asociaciones entre patrones dietéticos saludables y cambios en metilación global o de

genes que se encuentran relacionado con la inflamación y carcinogénesis, más que de ensayos en paciente oncológicos (Nasir et al., 2019; Maleknia et al., 2023).

En cáncer, la revisión sobre epigenética, nutrición y riesgo nos señala que los cambios dietéticos pueden modular los biomarcadores epigenéticos relacionado con colon, mama, próstata, pero de igual forma destacan que los ensayos clínicos con desenlaces epigenéticos específicos son todavía escasos (Bishop & Ferguson, 2015; Šupić et al., 2013; Divella et al., 2020).

7.2 Ensayos clínicos y estudios de intervención nutricional con desenlaces epigenéticos

Una revisión sistemática reciente sobre ensayos clínicos en adultos evaluó intervenciones nutricionales sobre metilación global y relojes epigenéticos, encontrando 21 estudios: dietas saludables, alimentos específicos y suplementos multivitamínico-minerales (García-García et al., 2024). Aproximadamente la mitad de los ensayos con patrones dietéticos ricos en frutas, verduras, granos integrales y frutos secos nos mostraron la reducción de la edad epigenética o el aumentó de metilación global, mientras que otros no se encontraron efectos significativos (García-García et al., 2024).

La evidencia sobre folato y ácidos grasos poliinsaturados en los ensayos controlados es inconsistente: ya que algunos estudios nos muestran cambios favorables en la metilación, mientras que otros no se observan efectos claros o incluso resultados que sean contradictorios (García-García et al., 2024; Nasir et al., 2019). En la población oncológica, las revisiones de intervenciones dietéticas en cáncer colorrectal, mama y gastrointestinal destacan estudios pilotos con dietas tipo mediterránea o “epigenetic diet”, pero la mayoría se centra en la inflamación, peso o tolerancia al tratamiento más que en marcadores epigenéticos directos (Divella et al., 2020; Cencini et al., 2022).

TABLA 8.

EJEMPLOS DE TIPOS DE INTERVENCIÓN Y DESENLACES

Tipo de intervención nutricional	Desenlaces principales evaluados
Dietas saludables (tipo mediterráneo, ricas en plantas)	Edad epigenética, metilación global.
Suplementos específicos (folato, PUFA, multivitamínicos)	Cambios en metilación global/proxies (LINE-1)
Nutrientes/fitocompuestos epi-activos en cáncer GI	Marcadores metabólicos, respuesta al tratamiento

Nota. Dietas saludables (tipo mediterráneo, ricas en plantas) basado en García-García et al (2024), Divella et al (2020). Suplementos específicos (folato, PUFA, multivitamínicos) basado en García-García et al (2024), Nasir y otros (2019). Nutrientes/fitocompuestos epi-activos en cáncer GI basado en Cencioni et al (2022), Carlos-Reyes et al (2019).

7.3 Limitaciones metodológicas y consideraciones en la interpretación de la evidencia.

Las revisiones sobre dieta, cáncer y epigenética subrayan varias limitaciones:

Tamaño muestral pequeño, existe poca potencia estadística y escasos ensayos grandes con desenlaces oncológicos duros (Ilerhunmwuwa et al., 2024; Mayne et al., 2016).

Heterogeneidad en tipo de cáncer, estadio, tratamiento concomitante y tipo/dosis/duración de la intervención dietética (Cencioni et al., 2022; Parsons et al., 2023).

Medición limitada de la epigenética: muchos estudios evalúan solo la metilación global o proxies (LINE-1, Alu) sin análisis sitio-específico ni integración con histonas o microARN (García-García et al., 2024; Maleknia et al., 2023).

Dificultades para controlar la adherencia, otros factores de estilo de vida y uso de suplementos, lo que complica atribuir cambios epigenéticos exclusivamente a la intervención (Bishop & Ferguson, 2015; Mayne et al., 2016).

En conjunto con lo expuesto en los capítulos anteriores, la epigenética ofrece un marco solido para justificar dietas protectoras y uso racional de compuestos bioactivos, pero las intervenciones dietéticas con impacto clínico claro en cáncer a través de la modulación epigenética requieren aun ensayos grandes, bien diseñados y con biomarcadores epigenéticos robustos.

8 CAPÍTULO VIII. Epigenómica nutricional y medicina personalizada en oncología

8.1 Potencial de la epigenómica nutricional en la estratificación del riesgo

La epigenómica nos permite analizar patrones globales de metilación, modificaciones de histonas y miARN influenciados por la dieta a lo largo de la vida, ofreciendo biomarcadores modificables de riesgo de cáncer (Bishop & Ferguson, 2015; Malcomson & Mathers, 2023). Firmas de metilación del ADN integran efectos genéticos y ambientales y se han propuesto como base para pruebas de predicción de riesgo y monitorización de medidas preventivas, cumpliendo requisitos de estabilidad biológicas y accesibilidad en muestras periféricas (Widschwendter et al., 2018). Estos marcadores podrían utilizarse como lectura del impacto de patrones dietéticos y de epi-nutrientes sobre la carcinogénesis (Nasir et al., 2019; Açar & Akbulut, 2022).

8.2 Dietas personalizadas según perfiles genéticos y epigenéticos

La nutrigenómica/nutrigenética permiten relacionar las variantes genéticas, respuestas metabólicas a nutrientes y riesgo de cáncer, abriendo la puerta a dietas

estratificadas por genotipo y epigenotipo (Irimie et al., 2019; Brandolio et al., 2025; Kassem et al., 2023). La traducción hacia la práctica clínica exige integrar datos genéticos, epigenéticos, microbioma y fenotipo mediante enfoques de nutrición personalizada/ precisión, apoyados en tecnologías ómicas y herramientas de inteligencia artificial para generar recomendaciones individualizadas y escalables, también en prevención y supervivientes de cáncer (Malcomson & Mathers, 2023; Lagoumintzis & Patrinos, 2023; Singer et al., 2024).

8.3 Desafíos éticos, clínicos y de implementación

La implementación de pruebas epigenéticas y dietas personalizadas plantea retos como:

Validez clínica limitada y escasez de ensayos que combinen genotipo/epigenotipo y dietas específicas, lo que dificulta su uso rutinario (Lagoumintzis & Patrinos, 2023; Mayne et al., 2016).

Cuestiones de confidencialidad, privacidad, riesgo de discriminación y reidentificación a partir de datos epigenómicos ligados a hábitos y exposiciones, así como dudas sobre la distribución justa de beneficios (Santaló & Berdasco, 2022; Widschwendter et al., 2018).

Costes, infraestructura bioinformática y necesidad de profesionales formados para interpretar datos multi-ómicos y trasladarlos a recomendaciones dietéticas seguras (Irimie et al., 2019; Shaman, 2024).

Líneas clave que influyen:

Desarrollo de firmas epigenéticas de dieta como biomarcadores de riesgo y de respuesta a intervenciones nutricionales en distintos tipos de cáncer (Bishop & Ferguson, 2015; Divella et al., 2020; Cencini et al., 2022).

Integración de nutriepigénómica, metabólica y microbioma para diseñar intervenciones de “epidietas” personalizadas, especialmente en tumores digestivos (Brandolino et al., 2025; Cencioni et al., 2022; Ray & Mukherjee, 2021).

Uso de plataformas digitales, dispositivos móviles y algoritmos de IA para captura en el tiempo real de datos dietéticos y ómicos, mejorando la predicción y el ajuste dinámico de planos nutricionales (Lagoumintzis & Patrinos, 2023; Malcomson & Mathers, 2023; Chaudhary et al., 2025).

Evaluación de impacto real en supervivencia, calidad de vida y toxicidad de tratamientos oncológicos cuando se combinan terapias dirigidas a epigenéticas con estrategias de epigenómica nutricional (Song et al., 2025; Dai et al., 2024).

TABLA 9.

APOYOS DE LA EPIGENÓMICA NUTRICIONAL A LA MEDICINA PERSONALIZADA EN CÁNCER

Área	Contribución principal
Estratificación de riesgo	Firmas de metilación y otros marcadores epigenéticos ligados a dieta.
Dietas personalizadas	Integración genoma-epigenoma-microbioma para recomendaciones individualizadas
Desafíos éticos	Privacidad, discriminación, justicia distributiva

Nota. Estratificación de riesgo basado en Obispo y Ferguson (2015), Widschwendter y otros (2018), Nasir y otros (2019). Dietas personalizadas basado en Irimie et al (2019), Malcomson y Mathers (2023), Lagoumintzis & Patrinos (2023), Brandolino et al (2025). Desafíos éticos basado en Santaló & Berdasco (2022), Widschwendter y otros (2018), Chamán (2024).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Aunque la relación entre dieta, epigenética y cáncer ha sido ampliamente estudiada en modelos celulares y animales, el conocimiento clínico sobre como los patrones dietéticos y los nutraceuticos modifican el epigenoma tumoral y se traduce en beneficios clínicos sigue siendo limitado y heterogéneo (Montgomery & Srinivasan, 2019; Nasir et al., 2019). La literatura disponible describe un amplio repertorio de compuestos dietarios con potencial epigenético, pero difiere en cuanto a dosis, tiempos de exposición, biodisponibilidad, combinación con otros tratamientos y desenlaces analizados, lo que dificulta establecer recomendaciones sólidas para la práctica oncológica (Carlos-Reyes et al., 2019; Li & Tollefsbol, 2010; Vrănceanu et al., 2022).

Por otra parte, la mayoría de los datos sobre mecanismos epigenéticos proceden de estudios in vitro o en animales, mientras que los ensayos clínicos con marcadores epigenéticos como desenlace primario son escasos, y todavía hay poca experiencia en perfiles integrar epigenómicos y dietarios para diseñar estrategias personalizadas de prevención o tratamiento (Brandolino et al., 2025; Mondal et al., 2020; You et al., 2023). En consecuencia, sigue sin estar claramente definido que nutriente y compuestos bioactivos tienen efectos epigenéticos más consistentes, que mecanismos concretos modulan en distintos tipos de cáncer y qué grado de eficacia demuestran las intervenciones dietéticas en humanos (Bakrim et al., 2025; Divella et al., 2020).

Hablando estadísticamente a nivel mundial, en 2022 se estimaron casi 20 millones de casos nuevos de cáncer y 9,7 millones de muertes en 185 países (Bray et al., 2024). Los cinco tipos de cáncer más frecuente fueron pulmón (12,4% de todos los casos); mama femenino (11,6%), colorrectal (9,6 %), próstata (7,3%) y estomago (4,9%) (Bray et al., 2024). En mortalidad el pulmón encabezó las defunciones (18,7%), seguido de colorrectal (9,3%), hígado (7,8%), mama femenino (6,9%) y estomago (6,8%) (Bary et al., 2024). En

2020 ya se habían registrado 19,3 millones de casos nuevos y cerca de 10 millones de muertes por cáncer, con un aumento proyectado hasta 28,4 millones de casos en 2040 (Ferlay et al., 2021; Sung et al., 2021). En ese año, los cánceres más diagnosticados fueron mama femenina (11,7%), pulmón (11,4%), colorrectal (10,0%), próstata (7,3%) y estómago (5,6%), mientras que las principales causas de muerte fueron pulmón (18%), colorrectal (9,4%), hígado (8,3%), estómago (7,7%) y mama femenina (6,9%) (Ferlay et al., 2021; Sung et al., 2021).

En América Latina y el Caribe, en 2020 se estimaron 1,5 millones de casos nuevos y 700 000 muertes, con tasas ajustadas de 186,5 y 86,6 por 100 000 habitantes, respectivamente (Piñeros et al., 2022). Los cinco cánceres más frecuentes fueron próstata (15%), mama femenina (14%), colorrectal (9%), pulmón (7%) y estómago (5%) (Piñeros et al., 2022). En 2022, la región registró 1 551 060 casos nuevos (tasa ajustada 186,6/100 000) y 749 242 muertes (85,2/100 000); próstata y mama fueron los más incidentes, mientras que pulmón y mama causaron más muertes (Leite et al., 2025).

En Ecuador la incidencia de cáncer de mama es 47,8 por 100.000 habitantes/año y la mortalidad de 13,6 por 100.000 habitantes/año, cifras comparables a las mundiales y que evidencian su relevancia como problema de salud pública nacional (Rodríguez-Melendez et al., 2023).

La dieta y la nutrición son factores modificables clave en esta carga global y nacional de cáncer, pero su potencial preventivo sigue infrautilizado en la práctica clínica y en las políticas públicas (Bray et al., 2024; Ferlay et al., 2021; Sung et al., 2021). El desarrollo de estrategias dietéticas con acción epigenética se plantea como vía para reducir la carga de cáncer y mejorar los pronósticos de pacientes y supervivientes tanto a nivel

regional como en países concretos como Ecuador (Leite et al., 2025; Gu et al., 2025; Rodríguez-Melendez et al., 2023).

Los datos globales de GLOBOCAN muestra que la transición epidemiológica hacia cánceres relacionados con el estilo de vida (mama, colon, pulmón, próstata) se acelera en países de ingresos medios, categoría en la que se ubica Ecuador (Bray et al., 2018; Ferlay et al., 2019; Leite et al., 2025). En paralelo, las revisiones sobre la carga de cáncer de mama evidencian que la incidencia y mortalidad están aumentando en países en transición, entre ellos Ecuador, lo que se vincula a cambios rápidos en factores reproductivos, metabólicos y de estilo de vida, incluido el patrón dietario (DeSantis et al., 2015). En este contexto, traducir el conocimiento sobre nutrigenómica y dieta epigenética a recomendaciones dietéticas locales (por ejemplo, incorporación sistemática de alimentos ricos en fitoquímicos accesibles en la dieta ecuatoriana) representa una oportunidad concreta de prevención y apoyo terapéutico (DeSantis et al., 2025; Rodríguez-Melendez et al., 2023).

En consecuencia, el cáncer se ha convertido en una pieza clave para la salud pública tanto a nivel mundial como a nivel del Ecuador. Se estima que muchos de los casos de cáncer podrían ser evitables con modificaciones en las dietas. A pesar de que existe una robusta evidencia y estudios sobre el impacto que tienen los nutrientes y otros compuestos bioactivos en los mecanismos epigenéticos relacionados con el cáncer, existen importantes lagunas de conocimiento sobre cuáles son los compuestos más eficaces, cuáles son los mecanismos involucrados y cuál es la aplicabilidad clínica que existe.

Ante este panorama planteamos las siguientes preguntas de investigación:

1. ¿Cuáles son los principales nutrientes y compuestos bioactivos de la dieta que participan en la regulación epigenética relacionada con el cáncer, según la evidencia científica disponible? (Bakrim et al., 2025; Carlos-Reyes et al., 2019; Li & Tollefsbol, 2010; Nasir et al., 2019; Pop et al., 2019; Vrănceanu et al., 2022).
2. ¿Qué mecanismos epigenéticos --metilación del ADN, modificaciones de histonas, regulación por ARN no codificante-- son modulados por la dieta y como se relacionan con la iniciación y progresión de distintos tipos de cáncer? (Bakrim et al., 2025; Meeran et al., 2010; Montgomery & Srinivasan, 2019; Pop et al., 2019; Stefańska et al., 2012).
3. ¿Qué evidencia sobre la eficacia de intervenciones dietéticas y nutraceuticas en la prevención y el tratamiento del cáncer a través de la modulación epigenética, tanto en modelos preclínicos como en estudios en humanos? (Arora et al., 2019; Carlos-Reyes et al., 2019; Divella et al., 2020; Li & Tollefsbol, 2010; Mondal et al., 2020; Vrănceanu et al., 2022).
4. ¿Cuál es el potencial de la epigenómica nutricional para el desarrollo de estrategias terapéuticas y preventivas personalizadas en oncología, considerando los avances en nutrigenómica, nutrigenética y medicina de precisión? (Brandolino et al., 2025; Divella et al., 2020; Mondal et al., 2020; Nasir et al., 2019; You et al., 2023).

OBJETIVOS

Objetivo general

Analizar como los componentes de la dieta modulan los mecanismos epigenéticos y su influencia en la prevención y el tratamiento del cáncer, a partir de la evidencia científica disponible.

Objetivos específicos

1. Identificar los principios nutrientes y compuestos bioactivos que participan en la regulación epigenética relacionada con el cáncer, de acuerdo con la evidencia científica.
2. Describir los mecanismos epigenéticos afectados por la dieta y su relación con la carcinogénesis, según la evidencia disponible.
3. Evaluar la evidencia científica sobre la eficacia de intervenciones dietéticas y nutraceuticas en la prevención y el tratamiento del cáncer mediante la modulación epigenética.
4. Analizar el potencial de la epigenómica nutricional para el desarrollo de estrategias terapéuticas y preventivas personalizadas en oncología.

HIPÓTESIS

Hipótesis general:

La dieta, a través de nutriente y compuestos bioactivos específicos, modula mecanismos epigenéticos clave, lo que contribuye de manera significativa a la prevención y al tratamiento del cáncer.

Hipótesis específica

H1. Existe un conjunto identificable de nutrientes y fitoquímicos con efectos epigenéticos consistentes sobre genes relacionados con la carcinogénesis, incluyendo la reactivación de genes supresores de tumores y la inhibición de oncogenes (Bakrim et al., 2025; Carlos-Reyes et al., 2019; Li & Tollefsbol, 2010; Vrănceanu et al., 2022).

H2. Los mecanismos epigenéticos modulados por la dieta (metilación del ADN, modificaciones de histonas, regulación de microARNs) se asocian con cambios en vías de señalización implicadas en la proliferación, apoptosis, angiogénesis y metástasis (Bakrim et al., 2025; Meeran et al., 2010; Pop et al., 2019; Stefańska et al., 2012).

H3. Intervenciones dietéticas ricas en compuestos epigenéticamente activos se asocian con una reducción del riesgo de ciertos cánceres o con mejor respuesta terapéutica cuando se utilizan como coadyuvantes, especialmente en combinación con quimioterapia u otros tratamientos dirigidos (Arora et al., 2019; Divella et al., 2020; Li & Tollefsbol, 2010; Mondal et al., 2020).

H4. La integración de perfiles epigenómicos con patrones dietarios y otros datos ómicos permitirá desarrollar estrategias más precisas de prevención y tratamiento oncológico personalizadas (Brandolino et al., 2025; Divella et al., 2020; Mondal et al., 2020; Nasir et al., 2019).

METODOLOGÍA

Localización geográfica

En la presente investigación es desarrollada en el contexto académico de la Universidad Internacional del Ecuador (UIDE), en Ecuador. No obstante, como se trata de una revisión sistemática, las fuentes de información corresponden a los estudios científicos de alcance internacional.

Marco temporal

Esta investigación se llevará a cabo durante el periodo académico marzo-julio de 2026. Tomando en cuenta que, en la literatura revisada y utilizada, se priorizaron publicaciones de los últimos 5 años, especialmente dentro de la última década, los cuales también incluyen estudios clásicos relevantes para la comprensión de los mecanismos epigenéticos fundamentales.

Marco Espacial

Se desarrolla en el contexto académico de la Universidad Internacional del Ecuador (UIDE).

Tipo y enfoque de investigación

El estudio es de tipo cualitativo con enfoque descriptivo-analítico, el cual se basa en una revisión sistemática de la literatura el cual trata sobre epigenómica nutricional y cáncer.

Diseño de la investigación

El diseño corresponde a una revisión sistemática, la cual se centra en el análisis e interpretación de la evidencia científica sobre los mecanismos epigenéticos modulados, por la dieta y el papel fundamental que juegan en la prevención y tratamiento del cáncer.

Estrategia de búsqueda

Se empleo una estrategia de búsqueda combinando términos tanto en inglés como en español, como: “nutritional epigenomics”, “nutritional epigenetics”, “epigenetic diet”, “diet AND DNA methylation AND cancer”, “phytochemicals AND histone modifications AND cancer”, “nutriepigenetics”, “epigenetic diet AND cancer prevention”

Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión:

- Artículos originales, revisiones sistemáticas, meta-análisis y revisiones narrativas.
- Publicaciones en modelos humanos o celulares.
- Publicaciones en inglés como en español.
- Investigaciones que aborden la relación entre dieta, epigenética y cáncer.

Criterios de exclusión:

- Estudios sin relación directa entre dieta y epigenética en cáncer.
- Artículos sin acceso a texto completo.
- Investigaciones con metodología poco clara o de baja rigurosidad.

Proceso de selección de estudios

Se realizó una selección de revisión de títulos y resúmenes y de lectura a textos completo de los estudios potencialmente elegibles.

Proceso de selección de estudios (con diagrama PRISMA)

El proceso de selección se representará mediante un diagrama de flujo el cual está basado en la metodología PRISMA, de tal forma que muestra las etapas de identificación, cribado, elegibilidad e inclusión de los estudios.

Variables de estudio

- Tipo de nutriente o compuesto bioactivo
- Modelo de estudio (in vitro, in vivo, humano)
- Tipo de cáncer
- Mecanismos epigenéticos (metilación del ADN, modificaciones de histonas, microARNs)
- Tipo de intervención
- Resultados biológicos o clínicos

Extracción de datos

Se recopiló la información relevante de cada estudio, incluyendo características del diseño, tipo de intervención nutricional, mecanismo epigenéticos evaluados y principales hallazgos.

Análisis estadístico

No se realizará análisis estadístico cuantitativo, ya que se trata de una revisión sistemática. Por lo tanto, la síntesis de resultados será cualitativa y organizada por categorías temáticas.

Consideraciones éticas

Al tratarse de una revisión sistemática, no involucramos sujetos humanos ni animales directamente, por lo que no requiere de una aprobación de un comité de ética. Se respetarán principios de integridad académica y correcta citación.

Rigor metodológico

Evaluaremos críticamente la calidad de los estudios incluyendo y considerando diseño, tamaño muestral, claridad metodológica y relevancia clínica, con el fin de minimizar sesgos.

Rigor metodológico (reforzado con PRISMA)

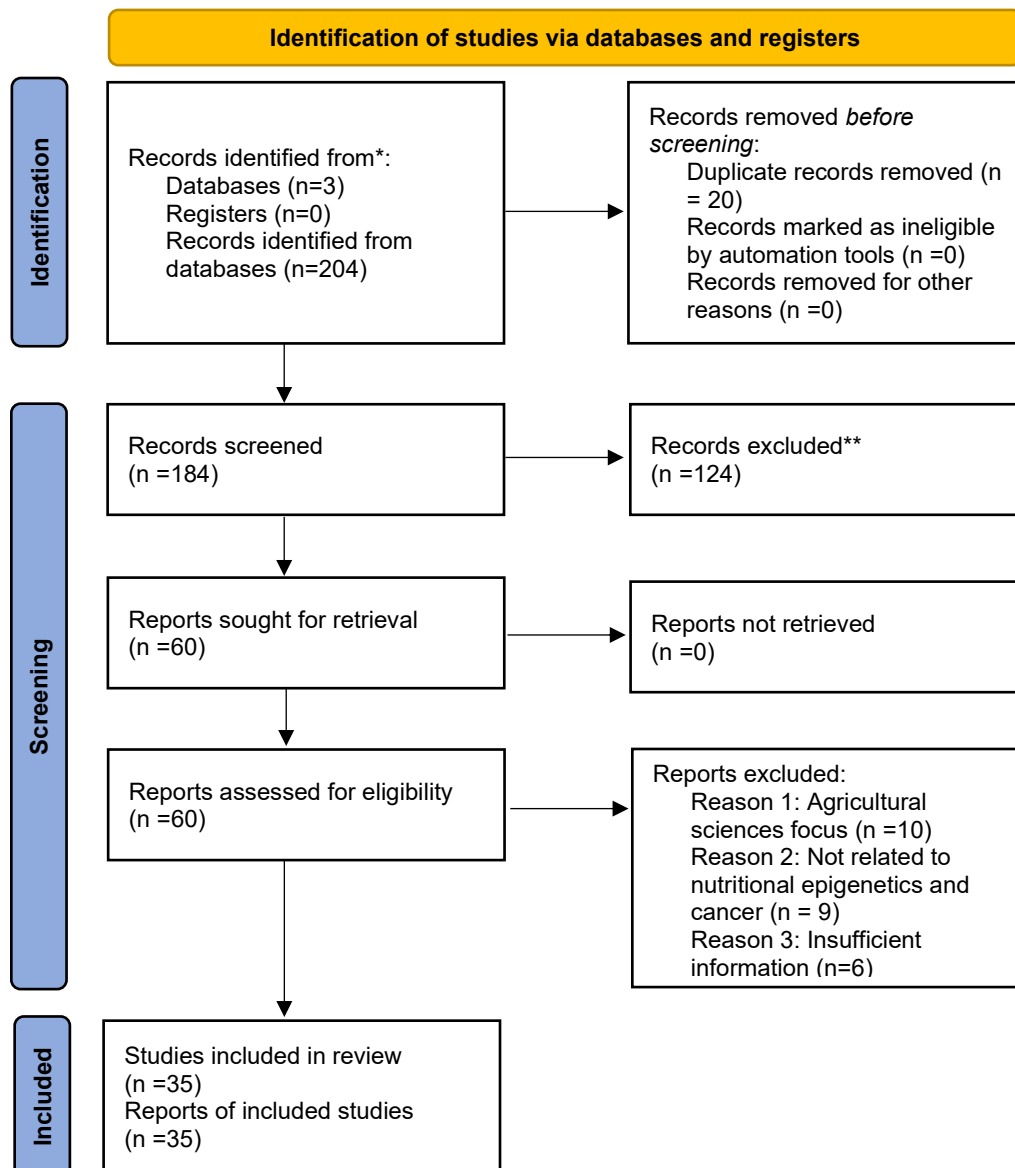
Se adoptarán criterios de transparencia y sistematicidad inspirados en la guía PRISMA para fortalecer la selección y reporte de estudios, aunque no se trate de una revisión sistemática formal.

Resultado esperado

Se espera identificar y sintetizar la evidencia científica relevante sobre como los componentes de la dieta influyen en los mecanismos epigenéticos asociados al cáncer, aportando una visión integradora sobre su potencial en prevención y tratamiento.

ILUSTRACIÓN 1.

DIAGRAMA PRISMA



RESULTADOS

TABLA 10.

MATRIZ DE RESULTADOS

Autor/Año	Diseño del estudio	Población/ Muestra	Intervención	Resultados
Nasir et al. (2019)	Revisión sistemática/comprehensiva	Estudios sobre nutrigenómica y cáncer	Nutrientes y compuestos epigenéticos	Asociación entre epigenética y prevención del cáncer
Açar & Akbulut (2022)	Revisión narrativa	Estudios de epigenética nutricional	Fitoquímicos y nutrientes	Los fitoquímicos influyen en la metilación del ADN e histonas
Mahmoud & Ali (2019)	Revisión	Estudios sobre micronutrientes donadores de metilo	Folato, B12, colina y metionina	Cambios en metilación del ADN y evolución del cáncer
Zeisel (2017)	Revisión	Estudios en humanos y animales	Colina y donadores de metilo	Alteraciones en metilación global del ADN
Malcomson & Mathers (2023)	Revisión	Pacientes y sobrevivientes de cáncer	Nutrición personalizada	Potencial de nutrigenómica aplicada
Chávez-Hidalgo et al. (2022)	Revisión	Estudios sobre nutrigenómica	Nutrientes bioactivos	Relación entre dieta y regulación genética
Spallotta (2022)	Revisión	Pacientes con cáncer gastrointestinal	Manejo nutricional epigenético	Beneficios potenciales de dieta epigenética
Bakrim et al. (2025)	Revisión	Estudios moleculares y clínicos	Epi-nutrientes	Modulación de DNMT, HDAC y miARN
Błasiak et al. (2020)	Revisión	Adultos mayores con cáncer	Nutrición y epigenética	Relación entre envejecimiento, dieta y cáncer

Carlos-Reyes et al. (2019)	Revisión	Estudios experimentales y clínicos	Compuestos dietéticos epigenéticos	Reactivación de genes supresores tumorales
Divella et al. (2020)	Revisión	Estudios sobre dieta mediterránea	Nutraceuticos mediterráneos	Efectos anticancerígenos mediados por epigenética
Li & Tollefsbol (2010)	Revisión	Estudios celulares y animales	Compuestos bioactivos	Modulación epigenética del cáncer
Meeran et al. (2010)	Revisión experimental	Modelos celulares	Polifenoles y fitoquímicos	Inhibición de proliferación tumoral
Pop et al. (2019)	Revisión	Estudios moleculares	Nutrientes epigenéticos	Cambios en proliferación y apoptosis
Stefańska et al. (2012)	Revisión	Estudios de epigenética nutricional	Polifenoles y compuestos bioactivos	Regulación de microARN y ADN
Arora et al. (2019)	Revisión	Pacientes oncológicos y estudios experimentales	Intervenciones dietéticas	Mejor respuesta terapéutica
Mondal et al. (2020)	Revisión	Estudios sobre quimioprevención	Nutrientes bioactivos	Regulación epigenética favorable
Montgomery & Srinivasan (2019)	Revisión	Modelos de cáncer de colon y mama	Omega-3 y AGCC	Modulación de miARN y apoptosis
Nshanian et al. (2025)	Estudio experimental	Modelos celulares	Butirato y propionato	Nuevas marcas de histonas y cromatina abierta
Li et al. (2024)	Estudio experimental	Modelos celulares	Ácidos grasos de cadena corta	Regulación de genes de crecimiento celular
Feitelson et al. (2023)	Revisión	Estudios de cáncer y microbiota	Butirato y AGCC	Inhibición de HDAC
Luu et al. (2021)	Estudio experimental	Modelos murinos	Butirato y pentanoato	Incremento de IFN- γ y TNF- α

Casari et al. (2024)	Revisión	Estudios sobre compuestos vegetales	Sulforafano e indoles	Inhibición de DNMT y HDAC
Roy et al. (2025)	Revisión	Estudios de cáncer colorrectal	Curcumina, genisteína y EGCG	Reducción de proliferación y aumento de apoptosis
Nanakali et al. (2022)	Revisión	Estudios epigenéticos	Fitoquímicos	Reactivación de genes supresores
Vrânceanu et al. (2022)	Revisión	Estudios sobre nutraceuticos	Curcumina, resveratrol y EGCG	Modulación positiva del epigenoma
Friso et al. (2017)	Revisión	Estudios sobre folato y metilación	Folato y vitaminas B	Metilación global del ADN
Ferrari et al. (2019)	Revisión	Estudios nutricionales	Donadores de metilo	Regulación de ADN y cromatina
Ghazi et al. (2020)	Revisión	Estudios experimentales	Polifenoles	Inhibición de DNMT1/3A/3B
Shoaib et al. (2023)	Revisión	Estudios celulares	Organosulfurados	Cambios en acetilación de histonas
You et al. (2023)	Estudio experimental	Cáncer colorrectal	Butirato	Efectos antiproliferativos
Sharma & Tollefsbol (2022)	Estudio experimental	Líneas celulares de cáncer de mama	Sulforafano, genisteína y butirato	Efectos sinérgicos epigenéticos
Shan et al. (2021)	Revisión	Estudios de miARN	EGCG, curcumina y resveratrol	Regulación de oncomiRs y miARN supresores
Guz et al. (2021)	Revisión	Estudios sobre microbiota y cáncer colorrectal	Dieta y AGCC	Alteración de miARN colónicos
Jondo et al. (2017)	Revisión	Estudios sobre lncRNA	Regulación epigenética por dieta	Participación de lncRNA en tumorigénesis

Objetivo específico 1

Identificar los principales nutrientes y compuestos bioactivos que participan en la regulación epigenética relacionada con el cáncer.

La revisión identifico como los “epi-nutrinetes” clave a los donadores de metilo (folato, riboflavina, piridoxina, cobalamina, colina, betaína y metionina), los cuales regulan los niveles de S-adenosilmetionina y S-adenosilhomocisteina, condicionando así la metilación del ADN y por ende el riesgo y la progresión del cáncer (Mahmoud & Ali, 2019; Stefanska et al., 2012).

Entre los fitoquímico, destacan los polifenoles como la curcumina, epigallocateuina-3-galato, genisteína, quercetina, resveratrol y sulforafano, ampliamente presentes en las frutas, verduras, té y soja, que modulan la cromatina y la expresión génica mediante los mecanismos epigenéticos (Bakrim et al., 2025; Carlos-Reyes et al., 2019)

También se reconocen a los ácidos grasos omega-3, así como los minerales y las vitaminas como son el zinc, selenio y folato, implicados en la reparación del ADN y con propiedades anticancerígenas relacionadas con los procesos epigenéticos (Nasir et al., 2019).

TABLA 11.*RESULTADOS OBJETIVO 1*

Autor/Año	Diseño del estudio	Población/ Muestra	Intervención	Resultados
Mahmoud & Ali(2019)	Revisión	Estudios sobre micronutrientes donadores de metilo	Folato, B12, colina y metionina	Cambios en metilación del ADN y evolución del cáncer
Zeisel (2017)	Revisión	Estudios en humanos y animales	Colina y donadores de metilo	Alteraciones en metilación global del ADN
Açar & Akbulut (2022)	Revisión narrativa	Estudios de epigenética nutricional	Fitoquímicos y nutrientes	Los fitoquímicos influyen en la metilación del ADN e histonas
Chávez-Hidalgo et al. (2022)	Revisión	Estudios sobre nutrigenómica	Nutrientes bioactivos	Relación entre dieta y regulación genética
Bakrim et al. (2025)	Revisión	Estudios moleculares y clínicos	Epi-nutrientes	Modulación de DNMT, HDAC y miARN

Objetivo 2

Describir los mecanismos epigenéticos modulados por la dieta y su relación con la carcinogénesis.

La literatura revisada nos muestra que la dieta puede alterar tanto la metilación global del ADN como la metilación específica de promotores de genes supresores y oncogenes, siendo la hipermetilación de islas CpG y la hipo metilación global rasgos frecuentes en varios cánceres humanos (Mahmoud & Ali, 2019; Li & Tollefsbol, 2010).

Los polifenoles como EGCG y genisteína pueden revertir la hipermetilación de promotores de genes supresores (p.ej., p16INK4a, RAR β) mediante la inhibición de DNMT1, reactivando genes previamente silenciados (Li & Tollefsbol, 2010; Pop et al., 2019).

A nivel de modificaciones de histonas, distintos fitoquímicos (curcumina, resveratrol, flavonoides, isotiocianatos) modulan la actividad de HDAC, HAT y enzimas de metilación/demetilación, lo que se asocia con cambios en la proliferación, migración y apoptosis de celular tumorales (Meeran et al., 2010; Dorna et al., 2023; Casari et al., 2024).

Por último, se destaca la interacción metabolismo-epigenoma, donde los genes de metabolismo glucídico y lipídico están regulados epigenéticamente y metabolitos derivados de la dieta actúan como cofactores de enzimas epigenéticas, lo que abre la posibilidad de utilizar intervenciones dietéticas para marcadores modulares epigenéticos de forma individualizada (Zhang et al., 2025).

TABLA 12.*RESULTADOS OBJETIVO 2*

Autor/Año	Diseño del estudio	Población/ Muestra	Intervención	Resultados
Nasir et al. (2019)	Revisión sistemática/compreensiva	Estudios sobre nutrigenómica y cáncer	Nutrientes y compuestos epigenéticos	Asociación entre epigenética y prevención del cáncer
Stefańska et al. (2012)	Revisión	Estudios de epigenética nutricional	Polifenoles y compuestos bioactivos	Regulación de microARN y ADN
Li & Tollefsbol (2010)	Revisión	Estudios celulares y animales	Compuestos bioactivos	Modulación epigenética del cáncer
Montgomery & Srinivasan (2019)	Revisión	Modelos de cáncer de colon y mama	Omega-3 y AGCC	Modulación de miARN y apoptosis
Shan et al. (2021)	Revisión	Estudios de miARN	EGCG, curcumina y resveratrol	Regulación de oncomiRs y miARN supresores

Objetivo 3

Evaluar la eficacia de intervenciones dietéticas en la prevención y tratamiento del cáncer mediante la modulación epigenética.

En los modelos celulares y animales, diversos fitoquímicos dietarios revierten alteraciones epigenéticas y muestran efectos antitumorales potentes, restaurando la expresión de genes supresores y suprimiendo los oncogenes (Carlos-Ryes et al., 2019; Bakrim et al., 2025).

La exposición prolongada a bajas dosis de fitoquímicos se propone como la táctica innovadora de quimio prevención, ya que puede renovar y reprogramar la expresión de genes supresores de tumores (Hsieh et al., 2025).

No obstante, la utilización de estos compuestos en estrategias humanas de quimio prevención aún se encuentra en etapas iniciales: aunque se reconoce su potencial para dirigirse a vías epigenéticas, aún falta evidencia sólida para poder definir esquemas eficaces y seguros en la población humana (Montgomery & Srinivasan, 2019).

TABLA 13.

RESULTADOS OBJETIVO 3

Autor/Año	Diseño del estudio	Población/ Muestra	Intervención	Resultados
Spallotta (2022)	Revisión	Pacientes con cáncer gastrointestinal	Manejo nutricional epigenético	Beneficios potenciales de dieta epigenética
Divella et al. (2020)	Revisión	Estudios sobre dieta mediterránea	Nutraceuticos mediterráneos	Efectos anticancerígenos mediados por epigenética
Mondal et al. (2020)	Revisión	Estudios sobre quimioprevención	Nutrientes bioactivos	Regulación epigenética favorable
Arora et al. (2019)	Revisión	Pacientes oncológicos y estudios experimentales	Intervenciones dietéticas	Mejor respuesta terapéutica
Błasiak et al. (2020)	Revisión	Adultos mayores con cáncer	Nutrición y epigenética	Relación entre envejecimiento, dieta y cáncer

Objetivo 4

Analizar el potencial de la epigenética nutricional en estrategias terapéuticas y preventivas personalizadas en oncología

El conocimiento creciente sobre el “crosstalk” entre metabolismo y epigenética en vías relacionadas con el cáncer sugiere que identificar moléculas clave podría permitir desarrollar terapias dirigidas y además abre la posibilidad de usar intervenciones dietéticas para marcadores modulares epigenéticos de forma individualizada (Zhang et al., 2025).

En consecuencia, se ha planteado el concepto de “epi-nutrientes” como bioactivos epigenéticos naturales que, combinados con fármacos epigenéticos, pueden llegar a modificar los estados epigenéticos aberrantes e inhibir la progresión del cáncer, lo que refuerza su potencial dentro de un enfoque de medicina de precisión (Mondal et al., 2020).

Sin embargo, para que estas estrategias nutri-epigenéticas lleguen a la clínica se requieren más estudios clínicos, validación de biomarcadores epigenéticos y el uso de tecnologías multi-ómicas que nos permitan una verdadera estratificación y personalización del tratamiento (Pan et al., 2025; Montgomery & Srinivasan, 2019).

TABLA 14.

RESULTADOS OBJETIVO 4

Autor/Año	Diseño del estudio	Población/ Muestra	Intervención	Resultados
Malcomson & Mathers (2023)	Revisión	Pacientes y sobrevivientes de cáncer	Nutrición personalizada	Potencial de nutrigenómica aplicada
Bakrim et al. (2025)	Revisión	Estudios moleculares y clínicos	Epi-nutrientes	Modulación de DNMT, HDAC y miARN
Divella et al. (2020)	Revisión	Estudios sobre dieta mediterránea	Nutraceuticos mediterráneos	Efectos anticancerígenos mediados por epigenética
Mondal et al. (2020)	Revisión	Estudios sobre quimioprevención	Nutrientes bioactivos	Regulación epigenética favorable
Vrânceanu et al. (2022)	Revisión	Estudios sobre nutracéuticos	Curcumina, resveratrol y EGCG	Modulación positiva del epigenoma

DISCUSIÓN

Los hallazgos de esta revisión confirman la hipótesis general de que la dieta, a través de los nutrientes y compuestos bioactivos específicos, modulan los mecanismos epigenéticos claves implicados en la carcinogénesis, contribuyendo de manera relevante a la prevención y al apoyo terapéutico en cáncer (Mahmoud & Ali, 2019; Stefanska et al., 2012). En relación con la primera pregunta de investigación, la revisión identifica un conjunto coherente de “epi-nutrientes” donadores de metilo, polifenoles, ácidos grasos, omega-3, AGCC y determinados minerales y vitaminas que muestran efectos epigenéticos relativamente consistentes, respaldando la hipótesis H1 sobre la existencia de nutrientes y fitoquímicos capaces de reactivar genes supresores de tumores e inhibir oncogenes (Mahmoud & Ali, 2019; Bakrim et al., 2025; Carlos-Reyes et al., 2019). La incorporación de estudios recientes, como Farheen et al. Y Bakrim et al., refuerza esta conclusión al mostrar que, además de los polifenoles clásicos, emergen nuevos nutraceuticos con potencial modulador del epigenoma tumoral, lo que amplía el repertorio de compuestos descritos originalmente en la literatura base de nuestra revisión.

En cuanto a los mecanismos epigenéticos modulados por la dieta (segunda pregunta e hipótesis H2), los resultados apoyan que la alimentación puede alterar tanto la metilación global como la específica de promotores, las modificaciones de las histonas y la regulación de ncRNA, con efectos directos sobre las vías de proliferación, apoptosis, inflamación, angiogénesis y metástasis (Li & Tollefsbol, 2010; Meeran et al., 2010; Stefanska et al., 2012). La revisión nos documenta que los donadores de metilo regulan la disponibilidad de SAM y condicionan la metilación del ADN, mientras que los polifenoles como EGCG, curcumina, resveratrol, genisteína y sulforafano inhiben DNMT y HDAC, modifican las marcas de histonas y modulan miARN y lncARN, revirtiendo patrones epigenéticos aberrantes típicos del cáncer (Bakrim et al., 2025; Carlos-Reyes et al., 2019; Pop et al.,

2019). Esta convergencia de mecanismos apoya la idea de que la dieta actúa sobre una red epigenética integrada, confirmando la relación propuesta entre nutrición y vías de señalización oncológica.

En relación con la tercera pregunta, sobre la eficacia de las intervenciones dietéticas y nutraceuticas, la discusión muestra un contraste marcado entre la solidez de los modelos preclínicos y la heterogeneidad de la evidencia en humanos. En estudios celulares, múltiples fitoquímicos revierten la hipermetilación de promotores, restauran la expresión de genes supresores y reducen la proliferación e invasión, lo que respalda parcialmente H3 y refuerza el concepto de “epi-dietas” como estrategias de quimio prevención y coadyuvancia terapéutica (Carlos-Reyes et al., 2019; Li & Tollefsbol, 2010; Bakrim et al., 2025). Sin embargo, los ensayos clínicos identificados son escasos, de tamaño reducido y con gran variabilidad en tipo de intervención, dosis, duración y desenlaces, y con frecuencia se centra en metilación global o edad epigenética, más que en resultados oncológicos duros, lo que limita la posibilidad de formular recomendaciones específicas basadas en epigenética nutricional (García-García et al., 2024; Divella et al., 2020; Maleknia et al., 2023). Esta situación obliga a matizar H3; aunque la plausibilidad biológica y los resultados preclínicos son favorables, la fuerza de la evidencia clínica sigue siendo moderada.

Finalmente, respecto al potencial de la epigenómica nutricional para estrategias personalizadas (pregunta 4 e hipótesis H4), los hallazgos apoyan que las firmas de metilación, los perfiles de modificaciones de histonas y de ncRNA pueden funcionar como biomarcadores modificables de riesgo y de respuesta a intervenciones dietéticas, sirviendo de base para la estratificación de pacientes y el diseño de dietas personalizadas en oncología (Bishop & Ferguson, 2015; Widschwendter et al., 2018; Nasir y otros, 2019).

La revisión destaca que la integración de genoma, epigenoma, microbioma y dieta, apoyada en tecnologías ómicas e inteligencia artificial, abre una nueva vía concreta hacia la nutrición e precisión en prevención y en supervivientes de cáncer, pero también enfatiza en los retos importantes: necesidad de validar biomarcadores, costos, requerimientos de infraestructura bioinformática y cuestiones éticas como privacidad y equidad en el acceso (Lagoumintzis & Patrinos, 2023; Santaló & Berdasco, 2022; Malcomson y Mathers, 2023). En conjunto, la discusión concluye que la hipótesis general y as hipótesis H1 y H2 quedan ampliamente respaldadas, mientras que H3 y H4 se sostienen en un plano de alta plausibilidad y evidencia emergente, señalando al mismo tiempo la brecha entre el conocimiento y la evidencia emergente, señalando al mismo tiempo la brecha entre el conocimiento mecanístico y la confirmación clínica necesaria para incorporar plenamente la epigenómica nutricional en la práctica oncológica.

CONCLUSIONES

La evidencia recopilada respalda que la dieta actúa como un modulador clave de la maquinaria epigenética implicada en la carcinogénesis. Nutrientes donadores de metilo y diversos compuestos bioactivos presentes en alimentos de origen vegetal influyen sobre la metilación del ADN, las modificaciones de histonas y los ARN no codificantes, modificando la expresión de genes supresores y oncogenes (Mahmoud & Ali, 2019; Stefanska et al., 2012; Bakrim et al., 2025; Carlos-Reyes et al., 2019).

Los estudios preclínicos nos mostraron de forma consistente que los polifenoles, isotiocianatos y los compuestos organoazufrados revierten los patrones epigenéticos aberrantes, reactivan genes supresores de tumores e inhiben la proliferación y la progresión tumoral, lo que sustenta el concepto de epi- nutrientes como estrategias prometedoras de quimioprevención y co-terapia (Li & Tollefsbol, 2010; Meeran et al., 2010; Dorna et al., 2023; Shoaib et al., 2023).

Sin embargo, la traslación clínica de estos hallazgos aun es limitada. Aunque los patrones dietarios basados en plantas, en especial la dieta mediterránea y los modelos pro-vegetarianos saludables, se asocian con una menor incidencia y mortalidad por ciertos cánceres, la evidencia no nos permite establecer causalidad directa ni protocolos específicos de intervención epigenética nutricional en humanos (Molina-Montes et al., 2020; Castro-Espin & Agudo, 2022; Martínez et al., 2023).

En conjunto, los resultados respaldan que la epigenética nutricional ofrece una base biológica sólida para la prevención y apoyo terapéutico en el cáncer, pero de igual forma se evidencia una brecha importante entre la fuerte plausibilidad mecanística y la evidencia clínica. Futuros estudios deberán integrar dieta, perfiles epigenéticos y desenlaces oncológicos, y apoyarse en tecnologías multi-ómicas y enfoques de medicina de precisión

para definir las intervenciones nutricionales individualizadas más robustas (Zhang et al., 2025; Montgomery & Srinivasan, 2019; Song et al., 2025).

RECOMENDACIONES

Recomendaciones para la práctica clínica y la salud pública

Se recomienda promover patrones dietarios basados en alimentos de origen vegetal (frutas, verduras, legumbres, granos integrales, frutos secos, aceite de oliva); similares a la dieta mediterránea y a patrones pro-vegetarianos saludables, dado que se asocian con una menor incidencia y mortalidad por algunos cánceres (Molina-Montes et al., 2020; Castro-Espín & Agudo, 2022; Martínez et al., 2023)

De igual forma es aconsejable priorizar alimentos ricos en epi-nutrientes (folato, vitaminas del grupo B, colina, polifenoles, compuestos azufrados, ácidos grasos omega-3), evitando centrar las recomendaciones en suplementos aislados, ya que la evidencia de beneficio proviene sobre todo del patrón global y de matrices alimentarias complejas (Stefanska et al., 2012; Nasir et al., 2019; Bakrim et al., 2025).

En supervivientes del cáncer, se sugiere incluir la mejora de la calidad global de la dieta como parte de los programas de seguimiento, dado que una mejor puntuación dietética se asocia con una menor mortalidad y mejor calidad de vida (Castro-Espín & Agudo, 2022).

Recomendaciones para la investigación

Se recomienda diseñar estudios longitudinales y ensayos clínicos que integren simultáneamente: evaluación dietética detallada, biomarcadores epigenéticos (metilación de ADN, modificaciones de histonas, perfiles de microARN) y desenlaces clínicos oncológicos, para cerrar la brecha entre evidencia mecanística y aplicación clínica (Mahmoud & Ali, 2019; Montgomery & Srinivasan, 2019).

Dado el “crosstalk” entre metabolismo y epigenética, se aconseja impulsar los proyectos multi-ómicos (epigenoma, transcriptoma, metaboloma) que permitan identificar

dianas clave para la estrategia de nutrición personalizada en oncología (Zhang et al., 2025; Song et al., 2025).

Se sugiere explorar combinaciones de epi-dietas con epidrugs y otras terapias oncológicas, evaluando eficacia, seguridad y posibles sinergias, dado el potencial mostrado por combinaciones epigenéticas farmacológicas y dietarias (Mondal et al., 2020; Chaudhary et al., 2025).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Açar, Y., & Akbulut, G. (2022). *Nutritional epigenetics and phytochemicals in cancer formation. Journal of the American Nutrition Association, 41*(8), 1–13.
- Asada, R., Maruyama, S., Homma, G., & Aoki, Y. (2023). *Associations of dietary methyl-group donors with epigenetics through one-carbon metabolism in breast cancer risk. Acta Scientific Nutritional Health, 7*(9), 1–7.
- Bakrim, S., El Omari, N., El Yaagoubi, O. M., Khalid, A., Abdalla, A. N., Hamza, S. M. A., & Aanniz, T. (2025). *Epi nutrients for cancer prevention: Molecular mechanisms and emerging insights. Cell Biology and Toxicology.*
- Bishop, K. S., & Ferguson, L. R. (2015). *The interaction between epigenetics, nutrition and the development of cancer. Nutrients, 7*(2), 922–947.
- Błasiak, J., Chojnacki, J., Pawłowska, E., Szczepanska, J., & Chojnacki, C. (2020). *Nutrition in cancer therapy in the elderly—An epigenetic connection? Nutrients, 12*(11), 1–25.
- Brandolino, S., Franzago, M., Murmura, G., Ricci, F., Gatta, V., Stuppia, L., & Vitacolonna, E. (2025). *Nutrition, environment, and genetics in colorectal cancer: Epigenetics and possible future perspectives. Current Nutrition Reports, 14*(3), 1–15.
- Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). *Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians.* Advance online publication.
- Carlos Reyes, Á., Lopez Gonzalez, J. S., Meneses Flores, M., Gallardo Rincón, D., Ruíz García, E., Marchat, L. A., & López Camarillo, C. (2019). *Dietary compounds as epigenetic modulating agents in cancer. Frontiers in Genetics, 10*, 79.

- Cencioni, C., Trestini, I., Piro, G., Bria, E., Tortora, G., Carbone, C., & Spallotta, F. (2022). *Nutritional management of patients with gastrointestinal cancer: From specific needs to novel epigenetic dietary approaches*. *Nutrients*, 14(7), 1–27.
- Chávez-Hidalgo, L. P., Martín-Fernández-de-Labastida, S., de Pancorbo, M. M., & Arroyo-Izaga, M. (2023). *Influence of methyl donor nutrients as epigenetic regulators in colorectal cancer: A systematic review of observational studies*. *World Journal of Gastroenterology*, 29(7), 1037–1058.
- de Vogel, S., Bongaerts, B. W. C., Wouters, K. A. D., Kester, A. D. M., Schouten, L. J., de Goeij, A. F. P. M., & Weijenberg, M. P. (2008). *Associations of dietary methyl donor intake with MLH1 promoter hypermethylation and related molecular phenotypes in sporadic colorectal cancer*. *Carcinogenesis*, 29(9), 1765–1773.
- Divella, R., Daniele, A., Savino, E., & Paradiso, A. (2020). *Anticancer effects of nutraceuticals in the Mediterranean diet: An epigenetic diet model*. *Cancer Genomics & Proteomics*, 17(3), 335–350.
- Fernández-Ramos, D., Lopitz-Otsoa, F., Lu, S. C., & Mato, J. M. (2025). *S-adenosylmethionine: A multifaceted regulator in cancer pathogenesis and therapy*. *Cancers*, 17(2), 1–32.
- Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Mathers, C., Parkin, D. M., Piñeros, M., Znaor, A., & Bray, F. (2019). *Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods*. *International Journal of Cancer*, 144(8), 1941–1953. <https://doi.org/10.1002/ijc.31937>
- Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Parkin, D. M., Piñeros, M., Znaor, A., & Bray, F. (2021). *Cancer statistics for the year 2020: An overview*. *International Journal of Cancer*, 149(4), 778–789. <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>

- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D. M., Forman, D., & Bray, F. (2015). *Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012*. *International Journal of Cancer*, 136(5), E359–E386. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>
- Gu, H., Wang, R., Beeraka, N. M., Lu, P., Zhao, X., Li, L., Liu, Y., Kandula, D. R., Fan, R., Gayathri, T., Nikolenko, V. N., Nagalakshmi, A., Basappa, B., & Liu, J. (2025). *Global burden and trends of breast cancer: GLOBOCAN 2022 estimates of incidence and mortality in 185 countries*. *Chinese Medical Journal*. Advance online publication.
- Hardy, T. M., & Tollefsbol, T. O. (2011). *Epigenetic diet: Impact on the epigenome and cancer*. *Epigenomics*, 3(4), 503–518.
- Kassem, N., Abdelmegid, Y. A., El-Sayed, M. K., Sayed, R., Abdel-Aalla, M. H., & Kassem, H. A. (2023). *Nutrigenomics and microbiome: Shaping the future of personalized medicine: A review article*. *Journal of Genetic Engineering & Biotechnology*, 21(1), 1–18.
- Lagoumintzis, G., & Patrinos, G. P. (2023). *Triangulating nutrigenomics, metabolomics and microbiomics toward personalized nutrition and healthy living*. *Human Genomics*, 17(1), 1–17.
- Leite, L. F., da Conceição, L. D., Saldanha, E., Menezes, S., de Melo, A. C., Borea, R., Corassa, M., Mañana, A. V., Cardona, A. F., Arrieta, O., Rios-Garcia, E., Corrales, L., Rolfo, C., & Cordeiro de Lima, V. C. (2025). *Cancer incidence and mortality estimates in Latin America and the Caribbean: A systematic analysis of the GLOBOCAN 2022*. *Cancer Research Communications*. Advance online publication.

- Li, Y., & Tollefsbol, T. O. (2010). *Impact on DNA methylation in cancer prevention and therapy by bioactive dietary components. Current Medicinal Chemistry, 17*(20), 2141–2151.
- Ma, B., & Liu, H. (2025). *Functional foods and exercise in breast cancer: Epigenetic modulation, chemotherapy tolerance, and fatigue management. Frontiers in Nutrition.*
- Mahmoud, A. M., & Ali, M. M. (2019). *Methyl donor micronutrients that modify DNA methylation and cancer outcome. Nutrients, 11*(3), 1–26.
- Malcomson, F. C., & Mathers, J. C. (2023). *Translating nutrigenomic research for personalized and precision nutrition in cancer prevention and cancer survivors. Redox Biology, 60*, 102602.
- Maleknia, M., Ahmadi-rad, N., Golab, F., Katebi, Y., & Haj Mohamad Ebrahim Ketabforoush, A. (2023). *DNA methylation in cancer: Epigenetic perspective of dietary and lifestyle factors. Epigenetics Insights, 16*, 1–15.
- Meeran, S. M., Ahmed, A. A., & Tollefsbol, T. (2010). *Epigenetic targets of bioactive dietary components for cancer prevention and therapy. Clinical Epigenetics, 1*(3–4), 101–116.
- Mondal, P., Natesh, J., Penta, D., & Meeran, S. M. (2020). *Progress and promises of epigenetic drugs and epigenetic diets in cancer prevention and therapy: A clinical update. Seminars in Cancer Biology, 69*, 265–291.
- Montgomery, M. R., & Srinivasan, A. (2019). *Epigenetic gene regulation by dietary compounds in cancer prevention. Advances in Nutrition, 10*(2), 240–258.
- Nasir, A., Bullo, M., Ahmed, Z., Imtiaz, A., Yaqoob, E., Safdar, M., Ahmed, H., Afreen, A., & Yaqoob, S. (2019). *Nutrigenomics: Epigenetics and cancer prevention: A*

- comprehensive review. Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 59(13), 2159–2173.
- Pan, D., Wang, S., & Sun, G. (2025). *The ambivalent nature of methyl donors in cancer development, from prevention to progression. International Journal of Molecular Sciences*, 26(1), 1–22.
- Pehlivan, F. (2021). *Interactions between diet and the epigenome: Epigenetic drugs modulating the epigenetic machinery during cancer prevention. In Epigenetics: “A parallel universe” in the study of cancer biology* (pp. 1–28).
- Piñeros, M., Laversanne, M., Barrios, E., Cancela, M. de C., de Vries, E., Pardo, C., & Bray, F. (2022). *An updated profile of the cancer burden, patterns and trends in Latin America and the Caribbean. The Lancet Regional Health – Americas*, 13, 100294.
- Pop, S., Enciu, A., Tarcomnicu, I., Gille, E., & Tănase, C. (2019). *Phytochemicals in cancer prevention: Modulating epigenetic alterations of DNA methylation. Phytochemistry Reviews*, 18(4), 1005–1024.
- Rodriguez-Melendez, E. A., Pulla-Cadmilema, E., Velez Avila, L. P., Sanchez Salazar, M. del M., Tamayo Aguilar, P., Yagual Bohorquez, L., Martin-Delgado, J., Ramos Martinez, G., Garcia Matamoros, K., Santacruz Maridueña, M., Engracia Vivanco, R., Escala Cornejo, R., Campoverde Merchan, F., Delgado Guerrero, I., Torres Floril, V., Garcia Gamboa, D., Gómez, L. P., Gamarra Cabezas, E., Santos, J. C., & Valencia-Espinoza, E. (2023). *Impact of baseline ECOG, comorbidities, and surgery treatment election on overall survival [Abstract P4-07-64]. Cancer Research*, 83(5 Suppl).

- Singar, S., Nagpal, R. K., Arjmandi, B., & Akhavan, N. S. (2024). *Personalized nutrition: Tailoring dietary recommendations through genetic information. Nutrients, 16*(8), 1–23.
- Stefańska, B., Karlic, H., Varga, F., Fabianowska-Majewska, K., & Haslberger, A. (2012). *Epigenetic mechanisms in anti-cancer actions of bioactive food components: Implications in cancer prevention. British Journal of Pharmacology, 167*(2), 279–297.
- Steven H. Zeisel. (2017). *Choline, other methyl donors and epigenetics. Nutrients, 9*(5), 1–15.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). *Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 71*(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Talib, W. H., Ahmed Jum'ah, D. A., Attallah, Z. S., Jallad, M. S., Al Kury, L. A., Hadi, R. W., & Mahmod, A. (2024). *Role of vitamins A, C, D, E in cancer prevention and therapy: Therapeutic potentials and mechanisms of action. Frontiers in Nutrition, 11*, 1–21.
- Vrănceanu, M., Galimberti, D., Banc, R., Dragoș, O., Cozma Petruț, A., Hegheș, S., & Filip, L. (2022). *The anticancer potential of plant-derived nutraceuticals via the modulation of gene expression. Plants, 11*(19), 2636.
- Widschwendter, M., Jones, A., Evans, I., Reisel, D., Dillner, J., Sundström, K., & Pashayan, N. (2018). *Epigenome-based cancer risk prediction: Rationale, opportunities and challenges. Nature Reviews Clinical Oncology, 15*(5), 292–309.

- You, M., Xie, Z., Zhang, N., Zhang, Y., Xiao, D., Liu, S., & Tao, Y. (2023). *Signaling pathways in cancer metabolism: Mechanisms and therapeutic targets*. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8, 1–25.
- Yu, X. D., & Guo, Z. (2010). *Epigenetic drugs for cancer treatment and prevention: Mechanisms of action*. *Seminars in Cancer Biology*, 20(4), 243–250.