



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

***INFLUENCIA DE LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3, SOBRE LA
PREVENCIÓN DE CÁNCER DE COLON***

Trabajo Monográfico de Actualización

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA DE ALIMENTOS

PRESENTA

BIRIDIANA SOLÍS ARIAS



MÉXICO, D.F.

AÑO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: M en C. Bernardo Lucas Florentino

VOCAL: Q.F.B. María de Lourdes Gómez Ríos

SECRETARIO: M en C. Lucía Cornejo Barrera

1er. SUPLENTE: M en C. Argelia Sánchez Chinchillas

2° SUPLENTE: M en C. Verónica García Saturnino

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: LABORATORIO 4C EDIFICIO A FACULTAD DE QUÍMICA

ASESOR DEL TEMA: LUCÍA CORNEJO BARRERA _____

SUSTENTANTE (S): BIRIDIANA SOLÍS ARIAS _____

ÍNDICE	PAGÍNA
INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS	2
1 Desarrollo del Tema	3
1.1 Panorama epidemiológico nacional	4
1.1.2 <i>Incidencia</i>	4
1.1.3 <i>Mortalidad</i>	7
1.2 Panorama epidemiológico internacional del cáncer colorrectal (CCR)	10
1.2.1 <i>Incidencia</i>	10
1.2.2 <i>Mortalidad</i>	14
2 Ácidos Grasos	20
2.1 Historia	20
2.2 Estructura de los ácidos grasos	20
2.2.1 Ácidos grasos insaturados	21
2.2.1.1 Ácidos grasos monoinsaturados (AGMI)	22
2.2.1.2 Ácidos grasos poliinsaturados (AGPI)	22
2.3 Ácidos Grasos Omega-3	25
2.3.1 Aporte Dietario y Metabolismo de los ácidos grasos	25
2.3.1.1 Fuentes alimentarias de AGPI omega-3 y omega-6	25
2.3.1.2 Metabolismo	28

2.3.1.3 Síntesis de novo de los ácidos grasos	30
2.3.1.4 Síntesis de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPICL)	32
2.3.1.5 Formación de eicosanoides y docosanoides	33
2.3.1.6 Funciones fisiológicas de los AGPI n-6 y n-3 y de los eicosanoides	37
3 Ácidos grasos su relación con el cáncer	41
3.1 Posibles Mecanismos	41
3.1.1 Primer Mecanismo	43
3.1.2 Segundo Mecanismo	44
3.1.3 Tercer Mecanismo	45
3.1.4 Cuarto Mecanismo	45
3.1.5 Quinto Mecanismo	46
3.1.6 Sexto Mecanismo	47
3.2 Efectos Protectores de AGPICL	49
3.2.1 AGPICL Omega-3 en la Prevención y Tratamiento del Cáncer	51
CONCLUSIONES	53
BIBLIOGRAFÍA	55

Abreviaturas

AA- ácido araquidónico

AG- Ácidos Grasos

AGE- ácidos grasos esenciales

AGMI - Ácidos grasos monoinsaturados

AGPI- ácidos grasos poliinsaturados

AGPICL- Acidos Grasos Poliinsaturados De Cadena Larga

AGS- Ácidos grasos saturados

ALA- ácido α -linolénico

CCR- cáncer colorrectal

ChREBP reducen la concentración nuclear de la proteína de unión al elemento de respuesta a hidratos de carbono

CoA- coenzima A

COX- ciclooxigenasa

DHA- ácido docosahexaenoico

DHGLA- Ácido dihomo- γ -linolénico

DPA- Ácido docosapentaenoico

DHA- Ácido docosahexaenoico

EPA- ácido eicosanoico

ERN- Especie Reactiva de Nitrógeno

ERO- Especie Reactiva de Oxígeno

FAO- Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura

HETE- ácidos hidroxieicosatetraenoicos

HPETE- ácidos hidroperoxitetraenoicos

ICAM-1 molécula de adhesión intercelular 1

iNOS- inducible de la óxido nítrico sintasa

LA- ácido linoleico

LOX- lipooxigenasa

LT -leucotrienos

LTB4-serie 4 de leucotrienos

LTB5- serie 5 de leucotrienos

NF- kB factor de transcripción nuclear kB

NO- óxido nítrico

NOS- óxido nítrico sintasa

OA- ácido oleico

ODC- ornitina descarboxilasa

PGE2- prostaglandinas

PGI2- prostaciclina

PGI3- serie 3 de los prostanoides (prostaglandina I3)

PPAR- receptores activados por el proliferador de peroxisomas

SREBP-1 proteína de unión al elemento de respuesta a esteroides

TG- triacilglicéridos

TX- tromboxanos

TXA2- tromboxanos

VCAM-1 molécula de adhesión celular vascular 1

WHO- Organización Mundial de la Salud

INTRODUCCIÓN

El cáncer de colon puede definirse como un crecimiento descontrolado de células anormales que se pueden desarrollar en el intestino grueso, colon y recto. La mayoría de los cánceres colorrectales (CCR) aparecen sobre pequeños crecimientos de la mucosa del intestino grueso (pólipos), que por diversas circunstancias, evolucionan a tumores malignos. Es una neoplasia que se presentan con mayor frecuencia a partir de los 50 años.

Debida a la alta letalidad que presenta esta neoplasia, es de utilidad, diseñar programas preventivos de control de dicha patología. En México del total de defunciones registrados en 2008 (67,048) el 4.88 % (3,275) corresponden a cáncer de colon, presentan mayor incidencia en mujeres y las entidades federativas son Distrito Federal (cd. De México), Chihuahua, Baja California norte y sur, Jalisco, Nuevo león, Sonora, Zacatecas y Veracruz y a nivel mundial es Canadá, Estados Unidos, Europa y Australia.

Es importante difundir el consumo de alimentos con alto contenido en ácidos grasos omega-3 como arenques, sardinas, salmón, merluza, trucha, atún, aceite de soya, colza y cartamo.

Existen varios trabajos que reportan mecanismos para explicar la inhibición y progresión del cáncer de colon por la ingestión de ácidos grasos omega-3.

En esta investigación se revisara la bibliografía relacionada a los ácidos grasos omega-3 y cáncer de colon, reportada en los últimos 5 años, para elaborar un trabajo monográfico de actualización y divulgar la importancia que tienen los ácidos grasos omega-3 en la salud humana.

OBJETIVOS

Objetivo general

- Informar la importancia de los ácidos grasos omega-3 y el cáncer de colon, para difundir, su consumo y ayudar a disminuir este problema de salud.

Objetivos específicos

- Conocer la incidencia de cáncer de colon en el país y en el mundo.
- Describir sus propiedades y características químicas de los ácidos grasos saturados y omega-3.
- Difundir las fuentes de los ácidos grasos omega-3.
- Explicar la relación ácido graso omega-3 con cáncer.

1 Desarrollo del Tema

Cáncer

El cáncer de colon puede definirse como un crecimiento descontrolado de células anormales que se pueden desarrollar en el intestino grueso, colon y recto (véase figura 1). La mayoría de los cánceres colorrectales (CCR) aparecen sobre pequeños crecimientos de la mucosa del intestino grueso, pólipos, que, por diversas circunstancias, evolucionan a tumor maligno (Villanueva, 2001).

El cáncer de colon y recto (CCR) es una de las neoplasias que se presentan con mayor frecuencia a partir de los 50 años de edad.

En México, se carece de información sobre la tasa de incidencia del CCR ya que no existen registros poblacionales que permitan el cálculo de la misma, sin embargo, se tiene el número de casos nuevos notificados por los patólogos y médicos oncólogos incorporados al Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM). Debido a la alta letalidad que presenta esta neoplasia maligna, la mortalidad constituye un indicador de gran utilidad para el diseño y desarrollo de programas preventivos y de control de dicha patología. Asimismo, la mortalidad puede permitir la planeación de recursos de atención médica para enfrentar este grave problema de salud a corto y mediano plazo.

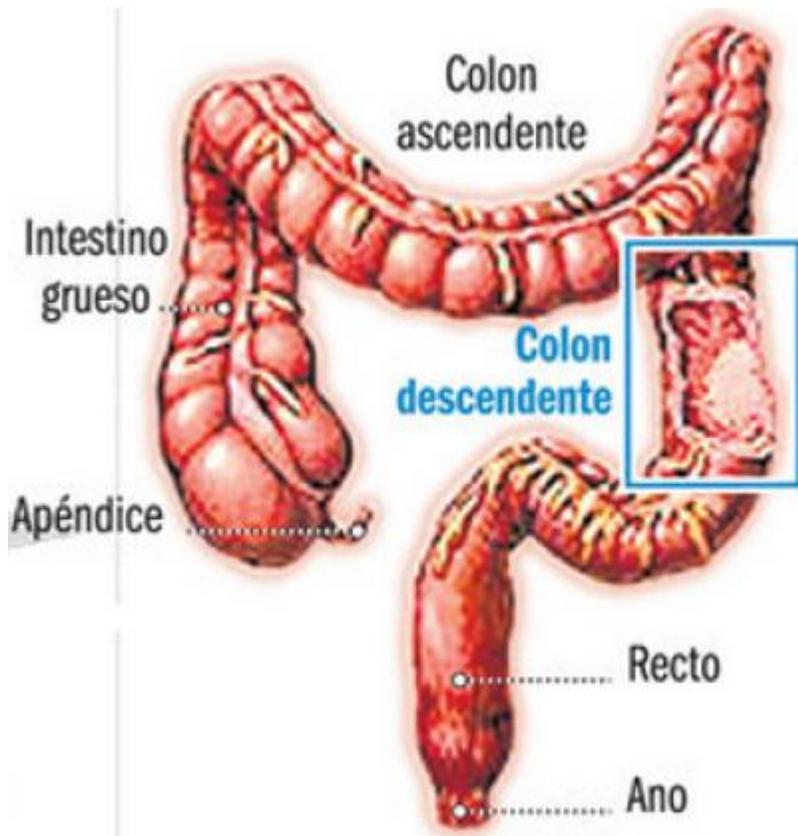


Figura 1 El colon y el recto son partes del aparato digestivo. Forman un tubo largo, muscular, llamado intestino grueso. El colon puede medir entre 1 y 1.5 metros al inicio del intestino grueso, y el recto son las últimas pulgadas.

1.1 Panorama epidemiológico nacional

1.1.2 Incidencia

En México, en el 2002, se registraron un total de 108,064 casos nuevos con diagnóstico histopatológico de cáncer; (Secretaría de Salud, 2002) del total de casos nuevos, 3,791 (3.5%) correspondieron a cáncer de colon (2.3%) y cáncer de recto (1.2%), situación que motivó que esta neoplasia se ubique dentro de las primeras 10 causas de morbilidad por neoplasias malignas. (Véase Figura 2)

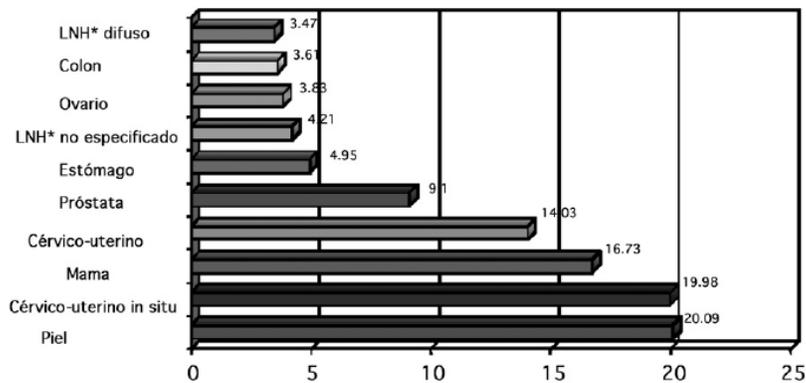


Figura 2 Diez primeras causas de morbilidad por neoplasias malignas, México, 2002

*LNH= Linfoma No-Hodgkin

Fuente: Secretaria de salud. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas 2002

En la Figura 3 se presenta la distribución porcentual de casos por cáncer de colon y recto, según grupo de edad, observándose una relación directamente proporcional con la edad; casi la mitad de los casos se presentan en la población de 60 y más años de edad en ambos tipos de cáncer.

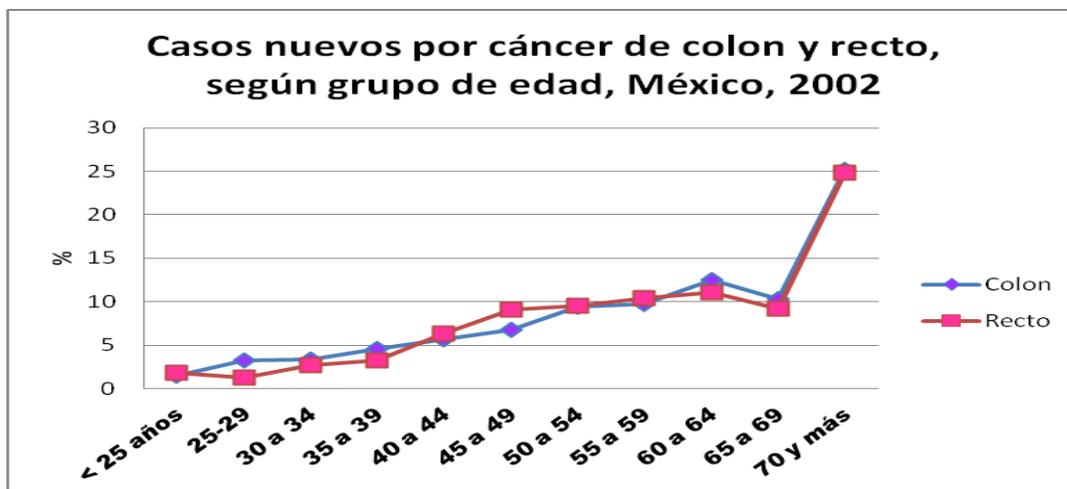


Figura 3 Casos por cáncer de colon y recto, según grupo de edad, México, 2002

Fuente: Secretaria de salud. Registro histopatológico de Neoplasias Malignas 2002.

El Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), notificó el 36% de los casos nuevos de cáncer de colon y el 37 % de los casos nuevos de cáncer de recto; por su parte, la Secretaría de Salud reportó el 15% de los casos de cáncer de colon y el 18% de los casos de cáncer de recto, equivalentes a una tercera parte del total de casos registrados en México (Secretaria de salud. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas, 2002).

Tabla 1 Casos por cáncer colorrecta, según institución notificadora, Secretaria de salud, México, 2002

Institución	Colon	%	Recto	%
IMSS	913	36.2	474	37.4
SSA	375	14.9	235	18.5
ISSSTE	144	5.7	64	5.0
PEMEX	39	1.5	20	1.6
SEDENA	117	4.6	51	4.0
SEDEMAR	24	1.0	14	1.1
DDF	5	0.2	0	0.0
PRIVADO	825	32.7	365	28.8
OTRO	81	3.2	45	3.5
TOTAL	2523	100.0	1268	100.0

Fuente: Secretaria de salud. Registro histopatológico de neoplasias, 2002

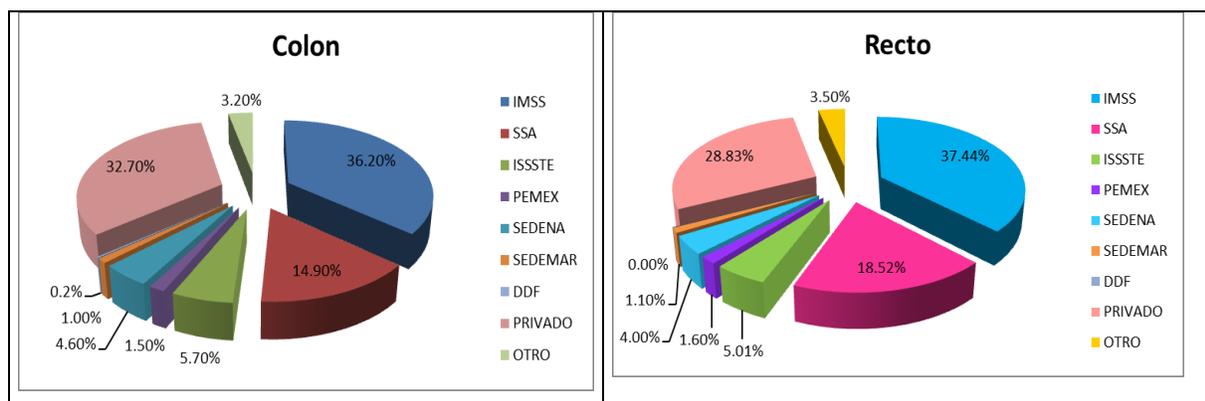


Figura 4 Caso de cáncer de colon y recto, según institución notificante.

Fuente: Secretaria de salud. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas, 2002

1.1.3 Mortalidad

En 1985, el cáncer de colon produjo 1,004 defunciones en ambos sexos. En 2008, el número de casos registrados fue más del doble (3,275 defunciones), situación que da como resultados una tendencia ascendente (Secretaría de salud. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas, 2008).

Del total de defunciones registradas para el 2008 (67, 048), el 4.88% (3, 275) correspondieron a cáncer de colon (2,178) y a cáncer de recto (424), lo que representó una tasa de 3.1 y 0.4 por 100,000 habitantes, de manera respectiva. Cerca de 85% de estos tipos de cáncer corresponde a colon (Secretaría de salud. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas, 2008).

En los diferenciales de mortalidad por género se observa un ligero predominio de sexo femenino en el cáncer de colon (51% vs. 49%) y del sexo masculino en el cáncer de recto (53% vs. 46%). (Véase Tabla 2).

Tabla 2 Mortalidad por cáncer colorrectal, según género, México, 2002.

Causa	Defunciones								
	Total			Hombre			Mujeres		
	n	%	Tasa*	n	%	Tasa*	n	%	Tasa*
Todas las defunciones por cáncer	58 612								
Colon	2178	83.7	2.1	1070	49.1	2.1	1108	50.9	2.15
Recto	424	16.3	0.4	227	53.5	0.4	197	46.5	0.38
Suma	2602	100.0		1297	102.7		1305	97.3	
%	4.4								

*Tasa por 100, 000 habitantes

Fuente: Secretaría de Salud. Registro histopatológico de neoplasias, 2002

El cáncer de colon dejó de ser una enfermedad rara en México y apenas en unas décadas, se ha situado entre las 10 primeras causas de muerte, a pesar de que en la actualidad se cuenta con información detallada respecto al contenido nutricional de los alimentos, así como sobre las necesidades de vitaminas, minerales, proteínas e hidratos de carbono del organismo humano, es cada vez mayor el número de personas que adapta una dieta con abundantes cantidades de grasas, carne y harinas refinadas, a la vez que pobre en frutas y verduras; este mal hábito

ha originado un dramático aumento en el número de pacientes con problemas de sistema digestivo y concretamente con cáncer de colon (Secretaría de salud. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas, 2008).

Con relación en la distribución geográfica, en 2008, se observó que las entidades federativas con mayores tasas de mortalidad, de acuerdo con el estado de residencia, correspondieron a las siguientes entidades federativas: Distrito Federal (3.8), Chihuahua (3.7), Baja California (3.7), Jalisco (3.7), Baja California Sur (3.7), Nuevo León (2.8), Sonora (3.7), Zacatecas (2.7) y Veracruz (2.7). (Véase Figura 5).



Figura 5 Tasa de mortalidad por cáncer de colon, según entidad federativa, 2008

Tasa por 100 000 habitantes.

Fuente: Secretaría de salud. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas, 2008

El riesgo de adquirir este tipo de cáncer se incrementa a partir de los 35 años de edad con un máximo a los 65 en adelante, así como las defunciones las cuales se observamos en la tabla 3 y figura 6. La relación hombre mujer es prácticamente igual para el año 2008. Se dice que aproximadamente el 70% de los pacientes con cáncer de colon no tiene causas aparentes, sin embargo el tabaquismo aumenta hasta 2.5 veces más el riesgo, por otro lado los antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal, como colitis ulcerosa, aumenta entre 7 y 11 más el riesgo de padecer cáncer de colon (Dirección General de Información en Salud (DGIS)).

Tabla 3 Defunciones por cáncer de colon, según grupos de edad y sexo, México, 2008.

Edad	Sexo							
	Total		Masculino			Femenino		
	Num.	Tasa*	Total	Tasa*	%	Total	Tasa*	%
< 1 años	0	0.0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0
1-4	3	0.0	1	0.0	0.1	2	0.1	0.1
5-14	1	0.0	1	0.0	0.1	0	0.0	0.0
15-24	28	0.1	17	0.2	1.0	11	0.1	0.7
25-34	109	0.6	60	0.7	3.6	49	0.5	3.1
34-44	219	1.5	120	1.7	7.1	99	1.3	6.2
45-54	434	4.1	222	4.4	13.2	212	3.9	13.3
55-64	672	10.5	378	12.5	22.5	294	8.7	18.4
65 y más	1 084	30.1	882	32.7	52.5	922	28.0	57.8
No especificado	5			-	0.0	5		0.3
Total	3 275	3.1	1 681	3.2	100.0	1594	2.9	100.0

Fuente: Dirección General de Información en Salud (DGIS). Base de datos defunciones 1979-2008. Proyecciones de la población en México CONTEO2005 1990-2012. Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS)

*Por 100 000 hab. Por grupos de edad y sexo (excepto en menores de un año que es por 100)

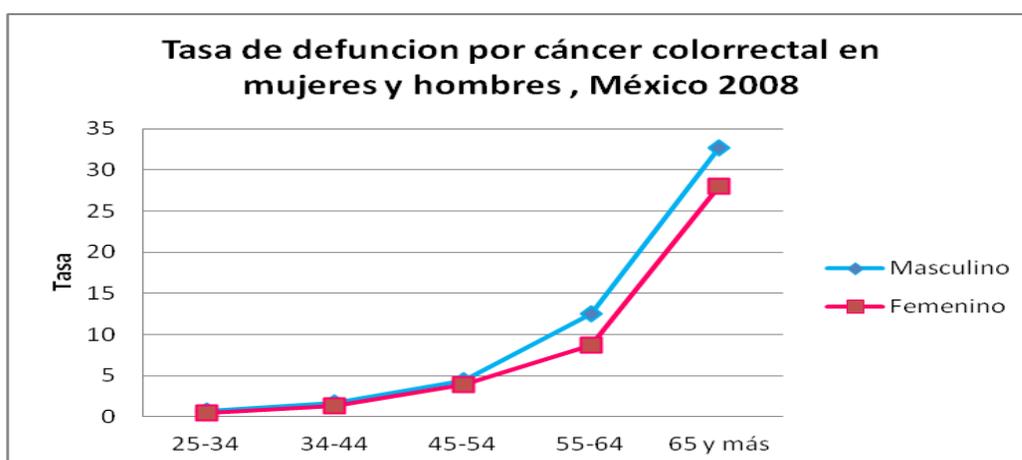


Figura 6 Tasa de defunción por cáncer colorrectal en mujeres y hombres, 2008.

Fuente: Dirección General de Información en Salud (DGIS). Base de datos defunciones 1979-2008. Proyecciones de la población en México CONTEO2005 1990-2012. Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS)



Figura 7 Porcentaje de defunciones por cancer de colon, 2008.

Fuente: Dirección General de Información en Salud (DGIS). Base de datos defunciones 1979-2008. Proyecciones de la población en México CONTEO2005 1990-2012. Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS)

1.2 Panorama epidemiológico internacional del cáncer colorrectal (CCR)

1.2.1 Incidencia

En el 2002, el CCR en los hombres ocupó el cuarto lugar dentro de las neoplasias a nivel mundial (después del cáncer de pulmón, de próstata y de estómago) con 550,465 casos nuevos; en las mujeres, se ubicó en el tercer lugar (después del cáncer de mama y de cérvix) con 472,687 casos nuevos. (World Health Organization, 2002)(Véase Tabla 4, Figura 8).

En 2008, el cáncer colorrectal a nivel mundial en ambos sexos, era más frecuente en América del Norte, Australia, Nueva Zelanda, y partes de Europa (World Health Organization, 2002). (Véase Figura 9)

Tabla 4 Principales causas de morbilidad por neoplasias malignas según género

Veinte principales causas de morbilidad por neoplasias malignas en el mundo, según género, 2002*								
Lugar	Causa	Femenino			Causa	Masculino		
		Casos nuevos	Tasa cruda	Tasa ajustada		Casos nuevos	Tasa cruda	Tasa ajustada
1	Mama	1 151 298	37.4	37.4	Pulmón	965 241	30.9	33.5
2	Cérvix	439 243	18.0	16.2	Próstata	679 023	21.7	25.3
3	Colon y recto	472 687	15.3	14.6	Estómago	603 419	19.3	22.0
4	Pulmón	386 691	12.6	12.1	Colon y recto	550 465	17.6	20.1
5	Estomago	330 518	10.7	10.3	Hígado	442 119	14.1	15.7
6	Ovario	204 499	6.6	6.6	Esófago	315 394	10.1	11.5
7	Cuerpo del útero	198 783	6.5	6.5	Vejiga	273 858	8.8	10.1
8	Hígado	184 043	6.0	5.8	Cavidad oral	175 916	5.6	6.3
9	Esófago	146 123	4.8	4.7	Linfoma No-holgkin	175 123	5.6	6.1
10	Leucemia	129 485	4.2	4.1	Leucemia	171 037	5.5	5.9
11	Linfoma No-holgkin	125 448	4.1	3.9	Laringe	139 230	4.5	5.1
12	Páncreas	107 465	3.5	3.3	Riñón	129 223	4.1	4.7
13	Tiroides	103 589	3.4	3.3	Páncreas	124 841	4.0	4.6
14	Cavidad oral	98 373	3.2	3.2	Otros faríngeos	106 219	3.4	3.8
15	Melanoma de piel	81 134	2.6	2.6	Cerebro y SN	108 221	3.5	3.7
16	Cerebro y SN	81 264	2.6	2.6	Melanoma de piel	79 043	2.5	2.8
17	Riñón	79 257	2.6	2.5	Nasofaringe	55 796	1.8	1.9
18	Vejiga	82 699	2.7	2.5	Mieloma múltiple	46 512	1.5	1.7
19	Mieloma múltiple	39 192	1.3	1.2	Testículo	48 613	1.6	1.5
20	Nasofaringe	24 247	0.8	0.8	Tiroides	37 424	1.2	1.3

Fuente: World Health Organization, Globocan 2002.

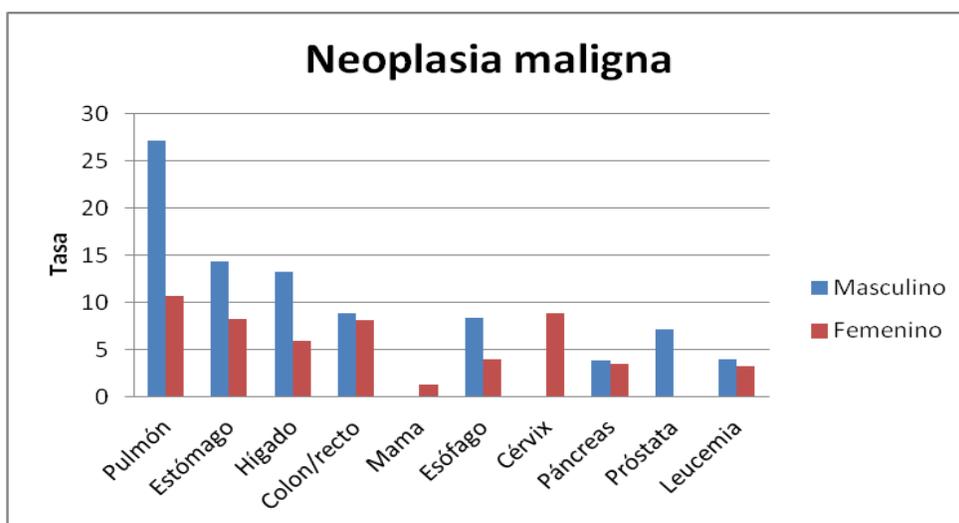


Figura 8 Mortalidad mundial por cáncer según tipo de neoplasia maligna y género.

Fuente: World Health Organization, Globocan 2002.

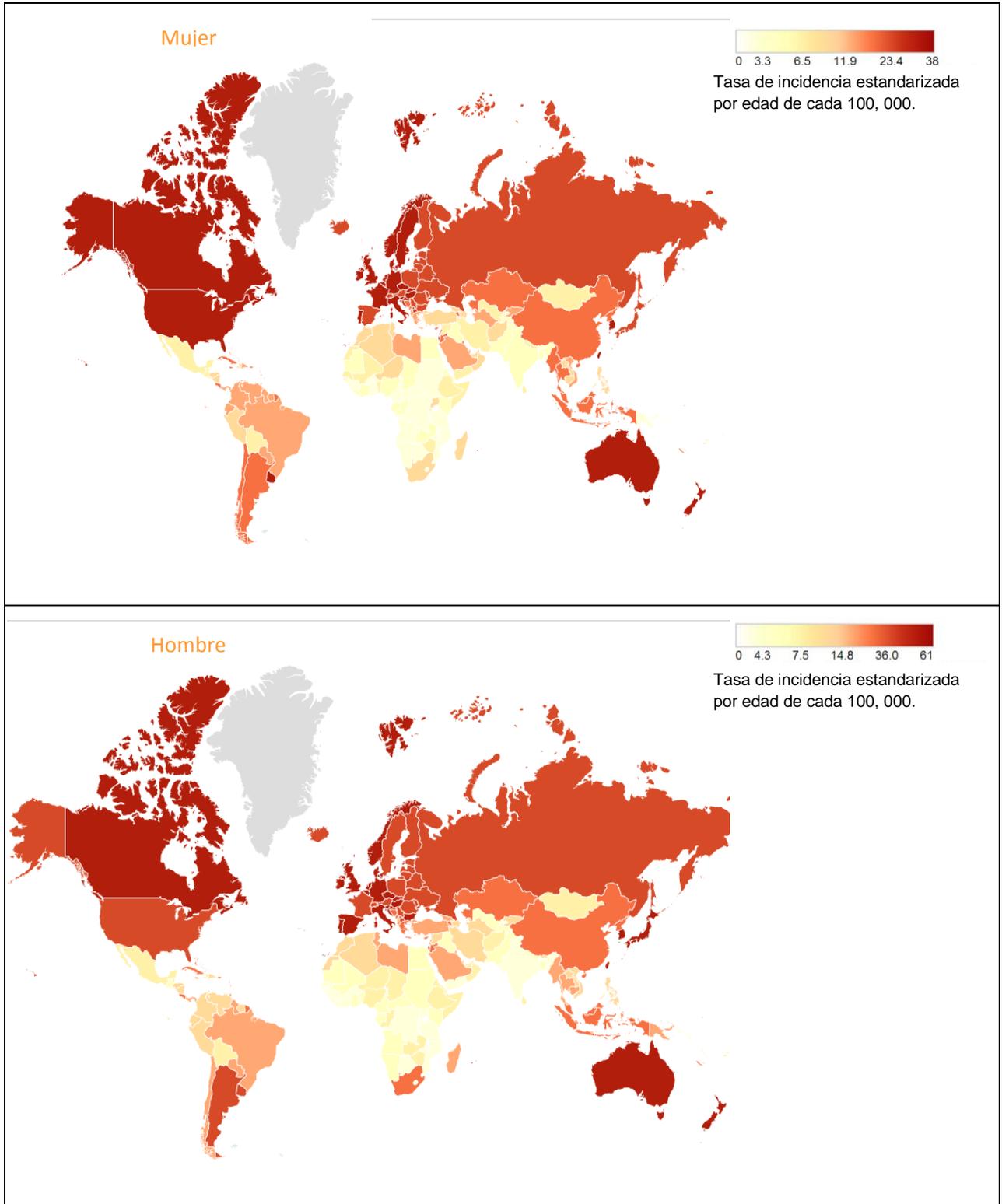


Figura 9 Incidencia mundial por cáncer de colon y recto en hombres y mujeres, 2008
 Fuente: World Health Organization, Globocan 2008.

En cuanto a la distribución por edad, se observa que es un padecimiento propio de la edad adulta y un incremento muy acentuado en la tasa de incidencia a partir de los 45 años tanto en hombres como en mujeres, dicho incremento se mantiene hasta alcanzar su valor máximo en la población de 65 años y más (164 y 117 por 100,000 habitantes, de manera respectiva). En relación con la magnitud de las tasas de incidencia por género, se observó que tanto la tasa global de incidencia (17.6 vs. 15.3 por 100,000 habitantes) como las tasas por grupo de edad son mayores en sexo masculino. (Véase Tabla 5).

Tabla 5 Tasa de incidencia y tasa de mortalidad mundial por tumores colorrectales, según grupo de edad

Edad	Tasa de incidencia		Tasa de mortalidad	
	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino
0 a 14	0.03	0.02	0.02	0.02
15 a 44	3.03	2.55	1.4	1.16
45 a 54	22.24	18.5	9.41	7.95
55 a 64	60.61	41.51	26.6	18.55
65 y +	164.02	116.66	91.26	67.91
Total	17.6	15.3	8.9	8.1

Fuente: World Health Organization, Globocan 2002.

De acuerdo con la distribución geográfica, las tasas de incidencia más altas se ubican en Oceanía y Estados Unidos (tasas ajustadas (TA) entre 46.5 y 48.3 casos por 100,000 habitantes para el periodo 1993-97). Las tasas más bajas corresponden por lo regular a Asia, África y Sudamérica (TA entre 10.5 y 12.8) (Parkin et al., 2002; Muir et al., 2006).

Las tasas de cáncer podrían aumentar en un 50% a 15 millones de nuevos casos en el año 2020, según el Informe Mundial sobre Cáncer, sin embargo, el informe también ofrece una clara evidencia de que los estilos de vida saludables y medidas de salud pública por los gobiernos y los profesionales de la salud podrían frenar esta tendencia, y evitar hasta un tercio de los cánceres en el mundo (Organización Mundial de la Salud (WHO)).

1.2.2 Mortalidad

La mortalidad por cáncer a nivel mundial presenta un claro patrón ascendente, el cual también se refleja en el CCR. En el 2002, se registraron 12'684,189 defunciones por cáncer, de ellas, el 4.17% correspondieron a CCR, ubicándose dentro de las primeras diez causas de mortalidad por neoplasias malignas a nivel mundial. (Véase Tabla 6).

Tabla 6 Principales causas de mortalidad por neoplasias malignas según género

Veinte principales causas de mortalidad por neoplasias malignas en el mundo, según género, 2002*								
Lugar	Causa	Femenino			Causa	Masculino		
		Defunciones	Tasa cruda	Tasa ajustada		Defunciones	Tasa cruda	Tasa ajustada
1	Mama	410 712	1.3	13.2	Pulmon	848 132	27.1	31.9
2	Pulmón	330 786	10.7	10.3	Estómago	446 052	14.3	16.3
3	Cérvix	273 505	8.9	9.0	Hígado	416 882	13.3	14.9
4	Estómago	254 297	8.3	7.9	Colon y recto	278 446	8.9	10.2
5	Colon y recto	250 532	8.1	7.6	Esófago	261 162	8.4	9.6
6	Hígado	181 439	5.9	5.7	Próstata	221 002	7.1	8.2
7	Ovario	124 860	4.1	4.0	Páncreas	119 544	3.8	4.4
8	Esófago	124 730	4.0	3.9	Leucemia	125 142	4.0	4.3
9	Páncreas	107 479	3.5	3.3	Vejiga	108 310	3.5	4.0
10	Leucemia	97 364	3.2	3.1	Linfoma No-holgkin	98 865	3.2	3.5
11	Linfoma No-holgkin	72 955	2.4	2.3	Cavidad oral	80 736	2.6	2.9
12	Cerebro y SN	61 616	2.0	2.0	Laringe	78 629	2.5	2.9
13	Cuerpo del útero	50 327	1.6	1.6	Cerebro y SN	80 034	2.6	2.8
14	Cavidad oral	46 723	1.5	1.5	Otros faríngeos	67 964	2.2	2.5
15	Riñón	39 199	1.3	1.2	Riñón	62 696	2.0	2.3
16	Vejiga	36 699	1.2	1.1	Nasofaringe	34 913	1.1	1.2
17	Mieloma múltiple	29 839	1.0	0.9	Mieloma múltiple	32 696	1.0	1.2
18	Tiroides	24 078	0.8	0.8	Melanoma de piel	21 952	0.7	0.8
19	Melanoma de piel	18 829	0.6	0.6	Linfoma holgkin	14 460	0.5	0.5
20	Nasofaringe	15 419	0.5	0.5	Tiroides	11 297	0.4	0.4
Todas las demás causas		2 927 896	Todas las demás causas			3 795 991		
Suma		5 479 284				7 204 905		

Fuente: World Health Organization, Globocan 2002.

La distribución de la mortalidad por edad fue muy similar a la observada en la incidencia; es decir, la tendencia de la mortalidad por estas entidades nosológicas fue ascendente de acuerdo con el grupo de edad, alcanzando su nivel máximo en el grupo de 65 años y más tanto en hombres como en mujeres, cabe aclarar que la tasa de mortalidad fue mayor en los hombres (91.26 vs. 67.91). (Véanse Figura 10 y Tabla 7).

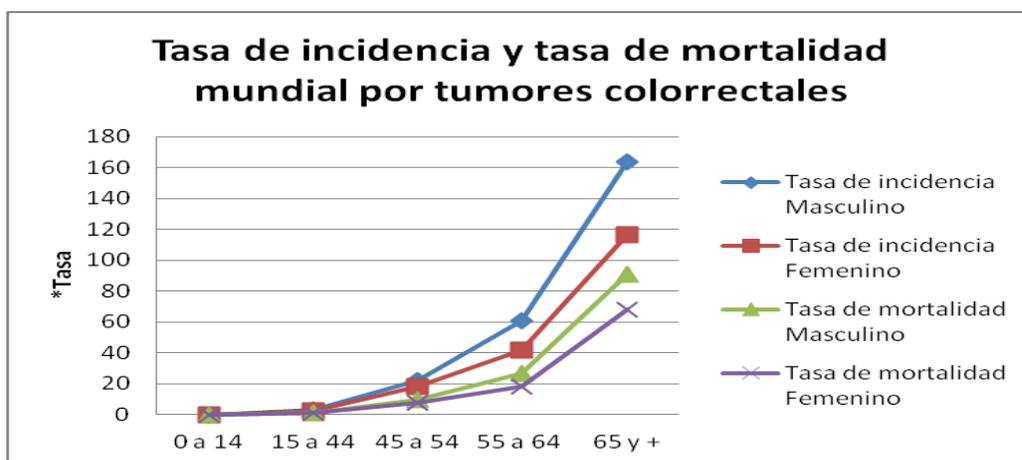


Figura 10 Tasa de incidencia y tasa de mortalidad mundial por cáncer de colon y recto, según grupo de edad, 2002.

*Tasa por 100, 000 habts.

Fuente: World Health Organization, Globocan 2002.

Tabla 7 Casos nuevos por cáncer colorrectal, según grupo de edad, México, 2002

Colon					Recto					
Edad	Masculino	Femenino	Total	%	Razón Hombre /mujer	Masculino	Femenino	Total	%	Razón Hombre /mujer
< 25 años	13	25	38	1.5	0.5	14	9	23	1.8	1.6
25-29	39	44	83	3.3	0.9	6	11	17	1.3	0.5
30 a 34	36	49	85	3.4	0.7	17	17	34	2.7	1.0
35 a 39	61	54	115	4.6	1.1	25	16	41	3.2	1.6
40 a 44	73	72	145	5.7	1.0	47	33	80	6.3	1.4
45 a 49	81	91	172	6.8	0.	59	56	115	9.1	1.1
50 a 54	130	106	236	9.4	1.2	56	65	121	9.5	0.9
55 a 59	121	127	248	9.8	1.0	73	59	132	10.4	1.2
60 a 64	169	146	315	12.5	1.2	80	61	141	11.1	1.3
65 a 69	127	134	261	10.3	0.9	57	60	117	9.2	1.0
70 y más	309	327	636	25.2	0.9	171	143	314	24.8	1.0
No especificado	95	94	189	7.5		69	64	133	10.5	
Total	1254	1269	2553	100.0		674	594	1268	100.0	
			66.6					33.4		

Fuente: Secretaria de salud. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas, 2001.

Con relación en la distribución geográfica se observa que las tasas de mortalidad más altas, reportadas en 2008, se localizaron en países desarrollados como Canadá, Estados Unidos, Europa y Australia, en contraste, las tasas más baja se registraron en África, Asia y Centroamérica. (Véase Figura 11).

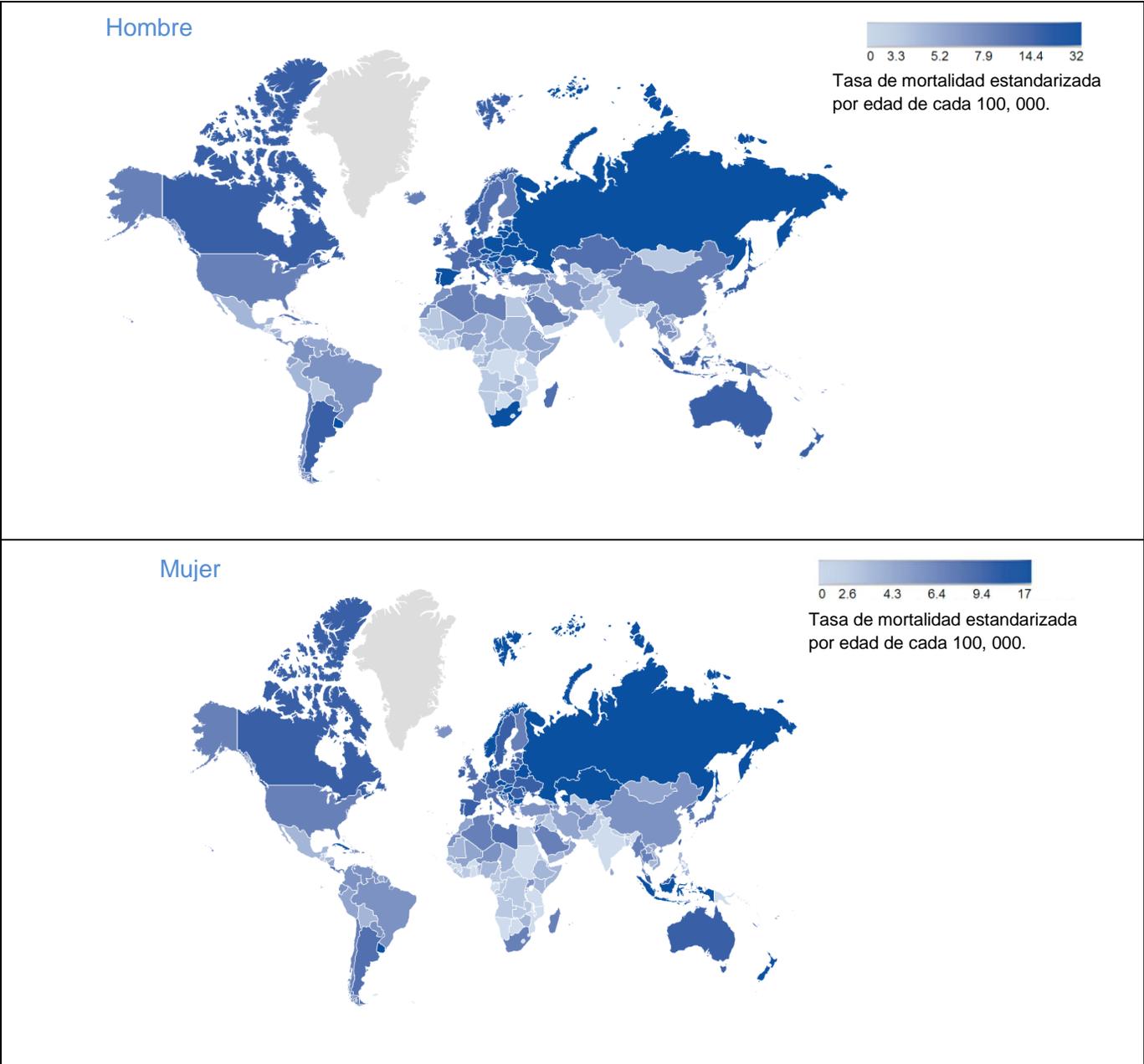


Figura 11 Mortalidad mundial por cáncer de colon y recto en hombres y mujeres, 2008
Fuente: World Health Organization, Globocan 2008.

De acuerdo con los registros del Globocan 2002, al analizar la mortalidad según el tipo de cáncer más frecuente en la población femenina, se observó que los países más desarrollados fueron los que reportaron el mayor número de defunciones por CCR. (Véase Figura 12).

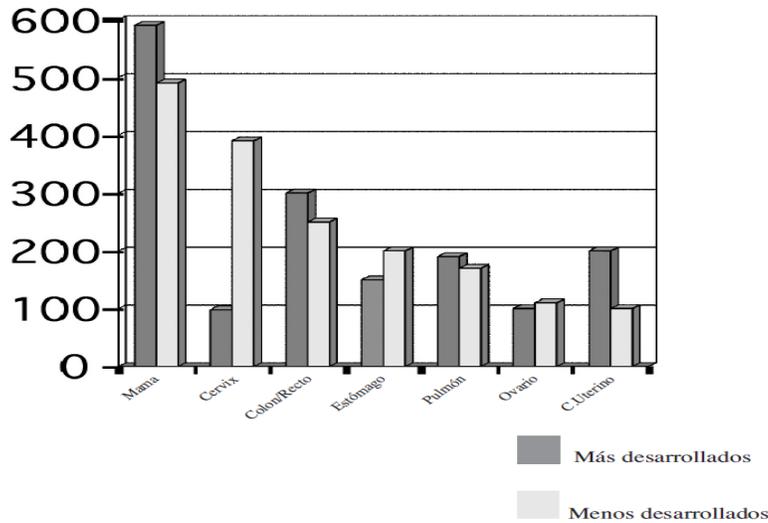


Figura 12 Principales causas de defunción por cáncer en mujeres según nivel de desarrollo de los países en 2002.

Fuente: World Health Organization, Globocan 2002.

Es probable que una parte de las diferencias de tasas entre países se explique por la falta de detección y/o diagnóstico en las zonas de baja incidencia (países en desarrollo donde la tecnología es menos sofisticada y existe una mayor tolerancia a los síntomas). Sin embargo, esta hipótesis no explica las diferencias de incidencia entre países con similares sistemas sanitarios y estilos de vida como Dinamarca y Finlandia, por ejemplo la diferencia entre distintas razas o grupos étnicos que habitan una misma zona geográfica, como es el estudio sobre cáncer colorrectal realizado, según raza o grupo étnico y género en Estados Unidos entre 1992 y 2001. (Centro Nacional de Estadísticas de Salud, 2004) En este estudio, las tasas fueron ajustadas según edad, empleando como población estándar la población estadounidense en el 2000. De acuerdo con la Figura 13, la población

afro-norteamericana registró la tasa más alta de mortalidad por CCR, seguida de la población blanca. La mortalidad por este cáncer fue más baja entre la población asiática y los habitantes de las islas del pacífico, los hispanos, indígenas y nativos de Alaska, comparados con los afro-norteamericanos y los blancos. Los hallazgos no mostraron diferencia en el análisis por género.

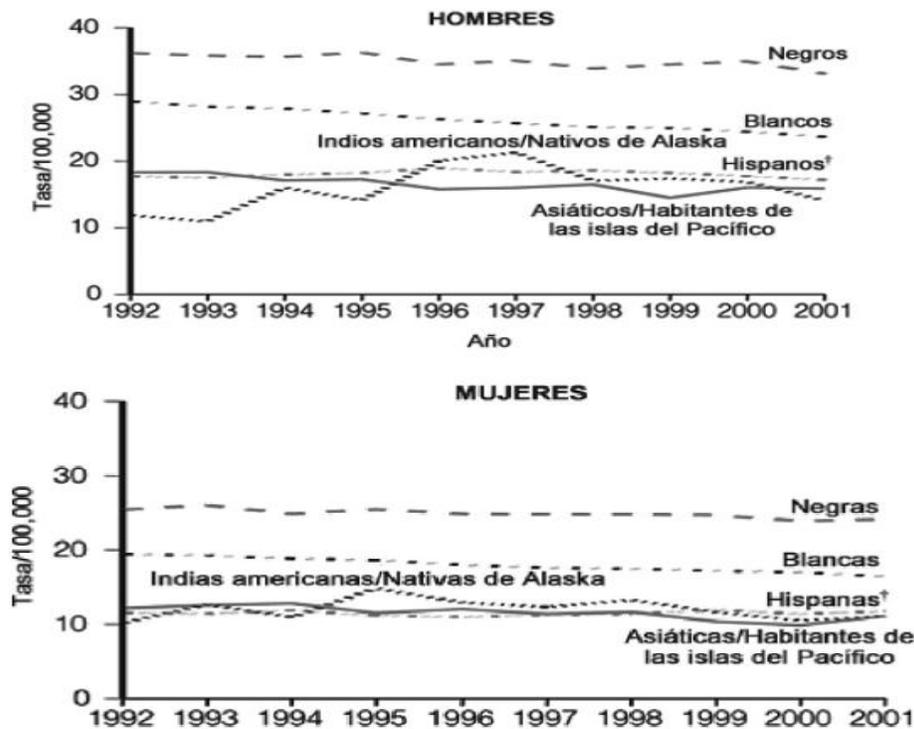


Figura 13 Tasas de mortalidad por cáncer colorrectal* entre hombres y mujeres según raza o grupo étnico y género en los Estados Unidos, 1992 a 2001.

Tasa por 100, 000 habitantes, ajustadas por edad con la población estándar de los Estados Unidos 2000.

Fuente: Centro Nacional de Estadísticas de Salud, CDC (National Center for Health Statistics)

<http://www.ede.gov/spanish/cancer/fe/2004/colorectal.htm>

Este cáncer tiene una incidencia mayor en países desarrollados y poblaciones urbanas, ya que interactúan factores genéticos y ambientales. Es menos frecuente en poblaciones con dieta rica en fibra y baja en grasas de origen animal. De 1980 al 2008 se nota una tendencia a la alta significativa con una tasa por 100,000

habitantes de 0.9 a 3.1, representando en promedio 3.6% del total de los tumores malignos y 0.4% de las defunciones generales. (Figura14)

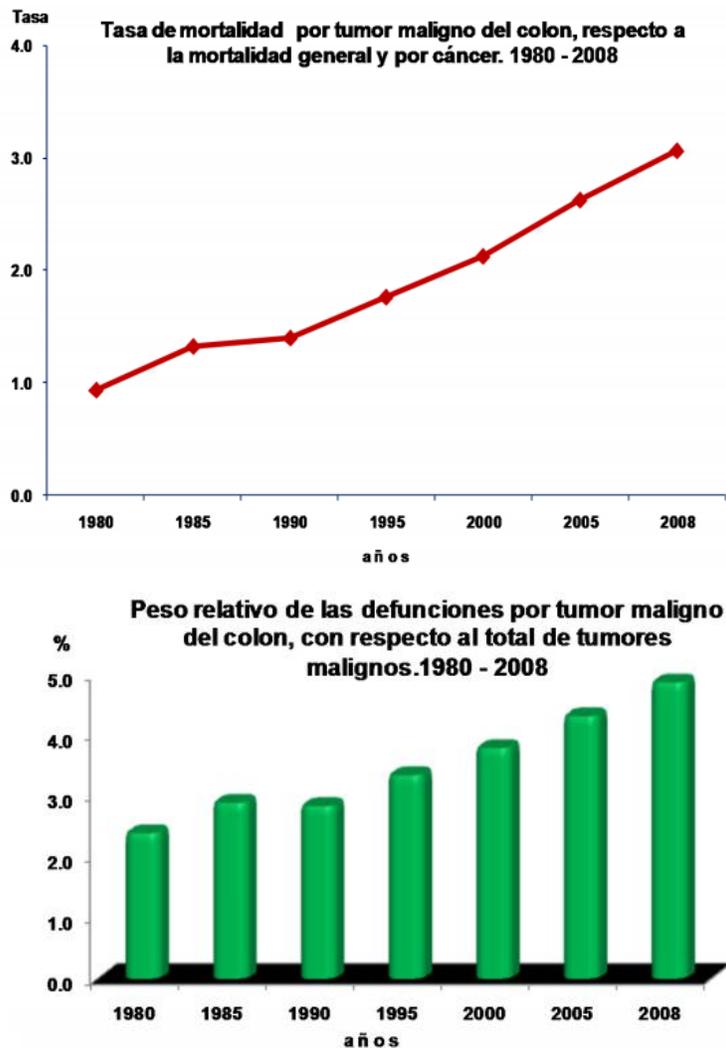


Figura 14 Tasa de mortalidad y peso relativo de las defunciones por cáncer de colon, 1980 a 2008.

Fuente: Centro Nacional de Estadísticas de Salud, CDC (National Center for Health Statistics)

2 Ácidos Grasos

2.1 Historia

Desde 1929 George y Mildred Burr descubrieron los ácidos grasos indispensables. En principio, experimentaron con animales y más tarde demostraron que la falta de estos ácidos grasos en la dieta produce alteraciones en la salud humana. Después, en 1956, Hugh Sinclair apuntó otros padecimientos asociados con el metabolismo de los lípidos a los que denominó enfermedades de la civilización (cardiovasculares, cáncer y diabetes, entre otras). En ese momento, surgió la relación con el tipo de dieta consumida en occidente. Como indica Simopoulos, las poblaciones actuales, respecto a las de hace unos 10,000 años, han incorporado mayor cantidad de calorías a la dieta y menos gasto de éstas, más ácidos grasos trans, grasas saturadas y más ácidos grasos omega-6, frente a un menor consumo de ácidos grasos omega-3 y menos hidratos de carbono ya sea fibra o frutas y hortalizas. (Coronado, 2006)

En el hombre sirven como fuentes de energía y se distribuyen en 3 regiones del cuerpo; la gluteofemoral, la subcutánea y la intrabdominal, esta última caracteriza a la obesidad como factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares. (Nasiff-Hadad, 2003).

2.2 Estructura de los ácidos grasos

Los ácidos grasos (AG) son un grupo de compuestos orgánicos formados por una cadena hidrocarbonada y un grupo carboxílico que son los que les confieren las propiedades fisicoquímicas a las grasas (Nasiff-Hadad, 2003). Los AG de la dieta más comunes han sido subdivididos en tres grupos según el grado de insaturación: los ácidos grasos saturados (AGS) no poseen dobles enlaces, los ácidos grasos monoinsaturados (AGMI) poseen un doble enlace y los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) poseen dos o más dobles enlaces. Estos ácidos

grasos poseen por regla general un número par de átomos de carbono y estructuras no ramificadas. Los dobles enlaces de ácidos grasos insaturados que existen en la naturaleza son muy a menudo de orientación cis. Una configuración cis significa que los átomos de hidrógeno unidos a los dobles enlaces se encuentran en el mismo plano. Si los átomos de hidrógeno se encuentran en los planos opuestos, la configuración se denomina trans (Fahy et al., 2005).

2.2.1 Ácidos grasos insaturados

Estos ácidos también se clasifican en tres subgrupos según la longitud de su cadena. Al igual que los anteriores, se han usado varias definiciones para describir los subgrupos de este tipo de ácidos. La figura 15, presenta la estructura molecular de estos ácidos grasos. Pese a que no se ha llegado a un consenso internacional para definir los subtipos de los ácidos grasos insaturados, El Comité de Consulta de Expertos FAO/WHO recomienda las siguientes definiciones:

- Ácidos grasos insaturados de cadena corta: con 19 o menos átomos de carbono.
- Ácidos grasos insaturados de cadena larga: de 20 a 24 átomos de carbono.
- Ácidos grasos insaturados de cadena muy larga: con 25 o más átomos de carbono (Fahy et al., 2005).

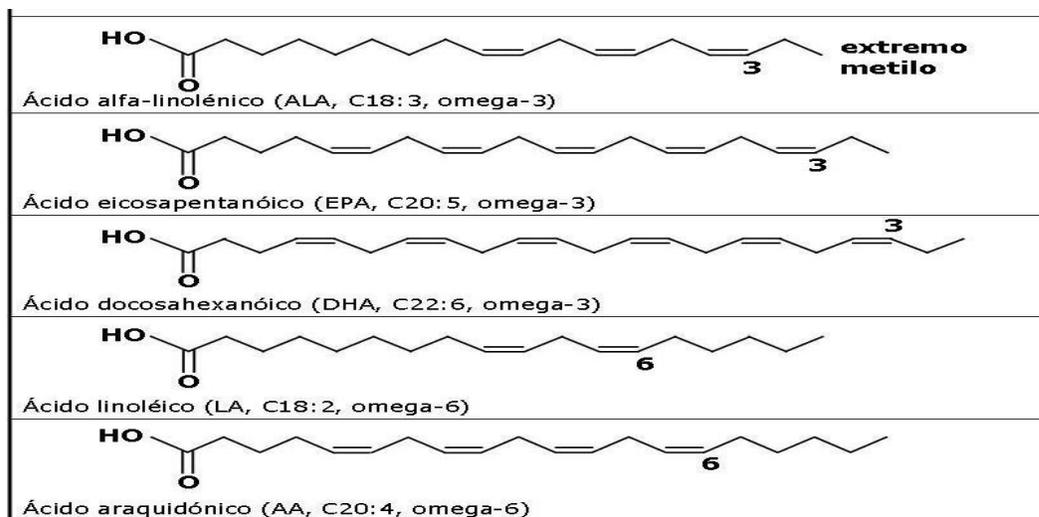


Figura 15 Estructura química de los principales ácidos grasos poliinsaturados (omega 3 y 6). Fuente: European Food Information Council www.eufic.org

2.2.1.1 Ácidos grasos monoinsaturados (AGMI)

En la naturaleza existen más de un centenar de AGMI cis, pero la mayoría son componentes poco comunes. El ácido oleico (OA) es el AGMI más común y está presente en cantidades considerables en fuentes tanto de origen animal como vegetal. En la Tabla 8 se muestran los AGMI de la dieta más comunes.

Tabla 8 Algunos ácidos grasos monoinsaturados *cis* en grasas y aceites

Nombre común	Nombre sistemático	Abreviatura delta	Fuentes principales
Palmitoleico	<i>cis</i> -9-hexadecenoico	16:1 Δ 9c(9c-16:1)	Aceites de origen marino, aceite de macadamia, la mayoría de los aceites vegetales.
Oleico	<i>cis</i> -9-octadecenoico	18:1 Δ 9c(9c-18:1)(OA)	Todos los aceites y grasas, especialmente el de oliva, aceite de canola, los aceites de girasol y cártamo ricos en ácido oleico.
<i>cis</i> -Vaccénico	<i>cis</i> -11-octadecenoico	18:1 Δ 11c(11c-18:1)	La mayoría de los aceites vegetales.
Gadoleico	<i>cis</i> -9-eicosenoico	20:1 Δ 9c(9c-20c:1)	Aceites de origen marino.
	<i>cis</i> -11-eicosenoico	20:1 Δ 11c(11c-20:1)	Aceites de origen marino.
Erúcico	<i>cis</i> -13-docosenoico	22:1 Δ 13c(13c-22:1)	Aceite de semilla de mostaza, aceite de colza rico en ácido erúcico.
Nervónico	<i>cis</i> -15-tetracosenoico	24:1 Δ 15c(15c-24:1)	Aceites de origen marino.

Fuente: Fahy et al., 2005

2.2.1.2 Ácidos grasos poliinsaturados (AGPI)

Los AGPI naturales, con dobles enlaces separados por un metileno y de configuración *cis* pueden dividirse en 12 familias diferentes: pueden comprender entre dobles enlaces situados en la posición n-1 hasta la n-12 (Gunstone, 1999). Las familias más importantes, por lo que se refiere al grado de frecuencia y la salud y nutrición humanas, son la n-6 y la n-3. En la Tabla 9 y en la Tabla 10 aparecen enumerados los miembros de estas familias. El ácido linoleico (LA) es el ácido graso esencial primario o generador de la familia n-6. Posee 18 átomos de

carbono y dos dobles enlaces. Además, el primer doble enlace se encuentra a 6 átomos de carbono del extremo metilo de la cadena de ácidos grasos, y este es el motivo de que se denomine n-6. El LA puede ser desaturado y alargado en humanos para formar series de AGPI n-6 (Tabla 9). El ácido α -linolénico (ALA) es el ácido graso esencial primario o generador de la familia n-3. Cuenta igualmente con 18 átomos de carbono, pero posee tres dobles enlaces. A diferencia del LA, el primer doble enlace del ALA se encuentra en el tercer átomo de carbono partiendo del extremo metilo de la cadena de ácidos grasos, y de ahí el nombre de n-3. Al igual que el LA, el ALA también puede ser desaturado y alargado para formar series de AGPI n-3 (Tabla 10).

El LA y el ALA se encuentran en todas las grasas de la dieta y presentan mayores proporciones en la mayoría de los aceites vegetales (White, 2008). El ALA se encuentra sobre todo en las plantas y presenta mayores concentraciones en algunas semillas y frutos secos y en algunos aceites vegetales. El ácido araquidónico (AA) es el AGPI n-6 más importante de todos los ácidos grasos n-6 porque es el precursor principal de los eicosanoides derivados de la familia n-6. El AA se encuentra en menor cantidad en carnes, huevos, pescado, algas y otras plantas acuáticas (Wood et al., 2008; Ackman, 2008). El ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA) son los ácidos grasos n-3 más importantes de la nutrición humana. El EPA y el DHA son componentes de los lípidos marinos. De hecho, la caballa, el salmón, la sardina, el arenque y el eperlano son fuentes muy ricas en EPA y DHA (Ackman, 2008). Los aceites de pescado que contienen un 60 % de EPA y DHA se venden como fuentes de estos importantes ácidos grasos n-3.

Ya se encuentran disponibles aceites de algas y otros aceites de fuentes unicelulares de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPICL) que proporcionan EPA+DHA+AA. Además, los aceites modificados genéticamente, como producto de la soja y otras plantas, se están desarrollando actualmente y estarán disponibles en un futuro cercano (Wood et al., 2008).

Tabla 9 AGPI n-6 importantes a nivel nutricional

Nombre común	Nombre sistemático	Abreviatura omega componente en cantidad mínima de tejidos animales	Fuentes principales
Ácido linoleico	ácido <i>cis-9,cis-12</i> -octadecadienoico	18:2n-6 (LA)	La mayoría de aceites vegetales
Ácido γ -linolénico	ácido <i>cis-6, cis-9, cis-12</i> -octadecatrienoico	18:3n-6 (GLA)	Aceites de semillas de onagra, borraja y grosella negra
Ácido dihomo- γ -linolénico	ácido <i>cis-8, cis-11, cis-14</i> -eicosatrienoico	20:3n-6 (DHGLA)	Componente en cantidad mínima de tejidos animales
Ácido araquidónico	ácido <i>cis-5, cis-8, cis-11, cis-14</i> -eicosatetraenoico	20:4n-6 (AA)	Grasas animales, hígado, lípidos de huevo, pescado
Ácido docosatetraenoico	ácido <i>cis-7, cis-10, cis-13, cis-16</i> -docosatetraenoico	22:4n-6	Componente en cantidad mínima de tejidos animales
Ácido docosapentaenoico	ácido <i>cis-4, cis-7, cis-10, cis-13, cis-16</i> -docosapentaenoico	25:5n-6 (DPA)	Componente en cantidad mínima de tejidos animales

Fuente: Fahy et al., 2005

Tabla 10 AGPI n-3 importantes a nivel nutricional

Nombre común	Nombre sistemático	Abreviatura omega	Fuentes principales
Ácido α -linolénico	ácido <i>cis-9,cis-12, cis-15</i> -octadecatrienoico	18:3n-3 (ALA)	Aceites de lino, perilla, canola y soja
Ácido estearidónico	ácido <i>cis-6, cis-9, cis-12, cis-15</i> -octadecatetraenoico	18:4n-3 (SDA)	Aceites de pescado, aceite de soja modificado genéticamente, aceite de semilla de grosella negra y de aceite de cáñamo
	ácido <i>cis-8, cis-11, cis-14, cis-17</i> -eicosatetraenoico	20:4n-3	Componente en cantidad mínima de tejidos animales
Ácido eicosapentaenoico	ácido <i>cis-5, cis-8, cis-11, cis-14, cis-17</i> -eicosapentaenoico	20:5n-3 (EPA)	Pescado, especialmente el azul (salmón, arenque, anchoa, eperlano y caballa)
Ácido docosapentaenoico	ácido <i>cis-7, cis-10, cis-13, cis-16, cis-19</i> -docosapentaenoico	22:5n-3 (n-3 DPA)	Pescado, especialmente el azul (salmón, arenque, anchoa, eperlano y caballa)
Ácido docosahexaenoico	ácido <i>cis-4, cis-7, cis-10, cis-13, cis-16, cis-19</i> -docosahexaenoico	25:5n-6 (DHA)	Pescado, especialmente el azul (salmón, arenque, anchoa, eperlano y caballa)

Fuente: Fahy et al., 2005

2.3 Ácidos Grasos Omega-3

El ácido α -linolénico no puede obtenerse de la dieta, pero de él derivan los ácidos eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA) que se encuentran en los pescados de aguas profundas llamados pescados de carne azul. Las especies más ricas en AG ω -3 (EPA/DHA) por cada 100 g de pescado crudo son: sardina, 3.3 g; macarela, 2.5; arenque, 1.7; anchoa, 1.4; salmón, 1.4 y sable, 1.4. Los concentrados de aceites de pescado con mayor contenido en EPA/DHA por cada 100 g de aceite son: promega, 44.2 g; MaxEPA, 29.4; aceite de salmón, 19.9; aceite de hígado de bacalao, 18.5 y aceite de arenque, 11.4. (Nasiff-Hadad, 2003). El consumo de pescados de carne azul disminuye la incidencia de cardiopatía isquémica. (Von Schacky C, 2007) Dyerberg fue el primero en reportar esta asociación tras sus observaciones de los esquimales, quienes ingieren en promedio 7 g/d de EPA, mientras los daneses consumen menos de 0,1 g/d. La prevalencia de cardiopatía isquémica en los esquimales es la quinta parte de la de los daneses (Nasiff-Hadad, 2003).

Desde entonces se ha recomendado incrementar el uso de pescado en la dieta en sustitución de las carnes rojas. Sin embargo, la multiplicidad de cambios producidos por los AG ω -3 en el metabolismo lipídico y glucídico, en las funciones de las membranas celulares, en los mecanismos trombogénicos y en la respuesta inmune e inflamatoria han hecho necesario revisar el balance beneficio-perjuicio que estas sustancias pudieran provocar y establecer recomendaciones dentro de las estrategias propuestas para reducir la morbilidad y la mortalidad por enfermedades cardiovasculares (Nestel PJ. 1999).

2.3.1 Aporte Dietario y Metabolismo de los ácidos grasos

2.3.1.1 Fuentes alimentarias de AGPI omega-3

El ser humano sintetiza a partir de novo los AG saturados y monoinsaturados. Sin embargo, carece de la maquinaria enzimática para sintetizar AGPI, por lo que

estos deben ser aportados por la dieta, por lo cual son denominados ácidos grasos esenciales (AGE). Estos son los AGPI omega-3 y omega-6 y sus respectivos AGPICL derivados de ellos. Los vegetales, especialmente aquellos con alto contenido de lípidos, pueden sintetizar el primer precursor de los AGPICL omega-6, el ácido linoleico (C18:2, Δ 9, 12; omega-6; LA). Es así como los aceites de maravilla (girasol), de soja, pepa de uva y de maíz, entre otros, constituyen una buena fuente dietaria de LA (Tabla 11). Por otro lado, el primer precursor de los AGPICL omega-3, el ácido alfa linolénico (C18:3, Δ 9, 12, 15; omega-3; ALA), es más abundante en los aceites de raps (canola), nuez, linaza y chía, entre otros, y en menor proporción en el aceite de soya (uno de los aceites más consumidos en occidente) (Holman, 1998). Los AGPICL omega-3 de mayor importancia son el ácido eicosapentaenoico (C20:5, Δ5, 8, 11, 14, 17; EPA) y el ácido docosahexaenoico (C22:6, Δ4, 7, 10, 13, 16, 19; DHA), los que sólo están presentes en los vegetales y animales de origen marino, siendo estos últimos la principal fuente nutrimental, particularmente los peces de aguas frías (salmónidos, jurel, sardina, caballa) o profundas (atún, bacalao) (Tvrdik, 2000) quienes los obtienen del fito y zooplancton que forma parte de su cadena alimentaria. La población occidental, lamentablemente consume pocos vegetales de origen marino, los que son particularmente ricos en DHA (Igarashi, 2007). Es importante señalar que el contenido de AGPICL omega-3 de los peces varía considerablemente en función de la especie, contenido de materia grasa y ubicación geográfica de estos (Tabla 12). Los peces de aguas profundas y de temperaturas frías tienen, un mayor contenido de EPA y DHA que los peces de cultivo (salmónidos), ya que estos pueden tener una variación significativa en sus niveles de ácido graso poliinsaturado de cadena larga (AGPICL) omega-3, derivado principalmente de las características de la dieta artificial que se suministra a estos peces (Sargent, 1997).

Tabla 11 Composición en ácidos grasos de productos animales y vegetales

Ácido graso	Saturados, g/100g	Monoinsaturados, g/100g	Poliinsaturados, g/100g	n-3, g/100g
Aceites de pescado				
Sardinias	nd	nd	nd	3.3
Arenque	nd	nd	nd	1.7
Anchoa	nd	nd	nd	1.4
Salmón	nd	nd	nd	1.4
Grasas animales				
Tocino	40.8	43.8	9.6	nd
Mantequilla	54	19.8	2.6	nd
Grasas vegetales				
Aceite de coco	85.2	6.6	1.7	nd
Aceite de palma	45.3	41.6	8.3	nd
Aceite de germen de trigo	18.8	15.9	60.7	8
Aceite de soja	14.5	23.2	56.5	5
Aceite de oliva	14	69.7	11.2	0
Aceite de maíz	12.7	24.7	57.8	nd
Aceite de girasol	11.9	20.2	63	0
Aceite de cártamo	10.2	12.6	72.1	0.1 a 6
Aceite de colza	5.3	64.3	21 a 28	0.6 a 10

nd= no se determinó.
Villanueva, 2011

Tabla 12 Contenido (g/100g) de ácidos grasos omega-3 en distintas especies de pescado y aceites de pescado.

	Grasa total	ALA	EPA	DHA
Pescados				
Arenque del pacífico	18.5	0.3	1.0	1.6
Caballa del Atlántico	16.0	0.3	0.9	1.6
Merluza de Alaska	15.3	0.1	0.7	0.7
Sardina	14.8	0.2	1.2	1.8
Salmón del Atlántico	12.0	0.2	0.6	1.2
Sardineta	11.0	0.1	0.9	1.4
Trucha (arco iris)	9.6	0.1	0.5	1.1
Atún	9.0	0.7	0.1	0.3
Lamprea	7.1	0.1	0.2	0.2
Anchoa	4.8	Tr	0.5	0.9
Anjova	4.3	Tr	0.3	0.5
Esturión del Atlántico	4.0	0.1	1.0	0.5
Pez espada	4.0	0.2	0.1	0.1
Aceites de pescado				
Salmón	99.9	1.1	13.0	18.2
Hígado de bacalalo	99.9	0.9	6.9	11.0
Arenque	99.9	0.8	6.3	4.2

Tr=traza (0,005 g/100 g). ALA= ácido α - linoleico, EPA=ácido eicosapentaenoicos, DHA= Ácido docosahexaenoico

Fuente: Muriana 2004

2.3.1.2 *Metabolismo*

La grasa almacenada en forma de triacilgliceroles (TG) representa la fuente de energía más concentrada del cuerpo, ya que los TG son de tamaño reducido y anhidro. El rendimiento energético de un gramo de grasa catabolizada es de 9 kcal (37,7 kJ/g), comparado con las 4 kcal (16,8 kJ/g) de las proteínas y los hidratos de carbono. Los ácidos grasos producen energía mediante β -oxidación en las mitocondrias. En general, el proceso de β -oxidación no es muy eficiente ya que requiere transporte a la mitocondria mediante la carnitina, que consta de cuatro pasos. Por consiguiente, los ácidos grasos son más lentos para producir energía que los hidratos de carbono, y son almacenados preferentemente en el tejido adiposo. Además, la oxidación de ácidos grasos de cadena muy larga se lleva a cabo inicialmente en los peroxisomas y no es muy eficiente. En aquellas personas

que siguen dietas ricas en grasas y que presentan una ingesta calórica excesiva, la mayor parte de los ácidos grasos de la dieta se almacenan rápidamente en el tejido adiposo (Carrillo-Tripp et al, 2005).

La estructura de los ácidos grasos influye en la velocidad de oxidación. Por lo general, los ácidos grasos de cadena larga saturados se oxidan más lentamente y los ácidos grasos insaturados se oxidan más rápidamente que los saturados. La oxidación de los ácidos grasos saturados disminuye al aumentar la longitud de la cadena de carbono (laurato > miristato > palmitato > estearato). En el caso de los ácidos grasos insaturados, la oxidación que tiene lugar en 24 horas se produce en el siguiente orden: ácido α -linolénico > ácido oleico > ácido linoleico > araquidónico (Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura (FAO)).

En la figura 16, se presenta el esquema del proceso metabólico de los ácidos grasos poliinsaturados y los productos finales involucrados, los cuales se asocian con la salud. El ácido araquidónico da lugar a la llamada serie 2 de prostaglandinas (PGE₂), prostaciclina (PGI₂), tromboxanos (TXA₂) y la serie 4 de leucotrienos (LTB₄). Por otra parte, los eicosapentaenoicos (EPA) omega-3, dan lugar a la serie 3 de los prostanooides (prostaglandina I₃ (PGI₃) y la serie 5 de leucotrienos (LTB₅), estos últimos productos son benéficos para la salud (Calvani, 2003).

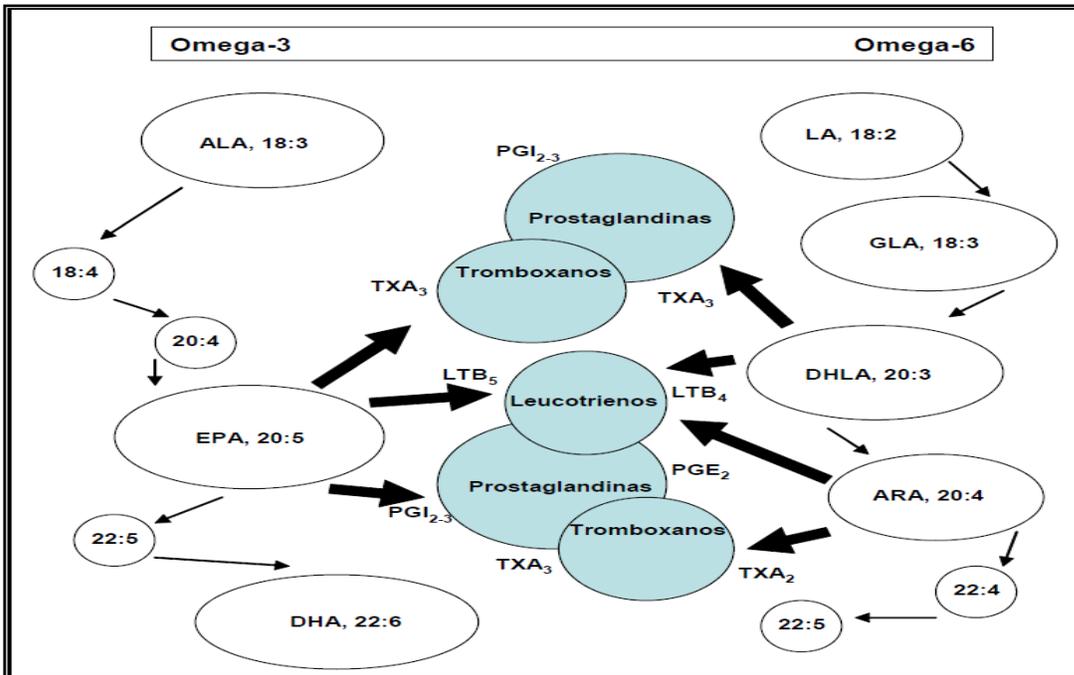


Figura 16 Metabolismo de los ácidos grasos poliinsaturados y los productos finales asociados con la salud. (Simopoulos, AP. 2002).

A partir del proceso enzimático los tromboxanos y las prostaglandinas se asocian con la regulación homeostática y la vasomotilidad, por lo que una dieta alta en ácidos grasos omega-3 tiene efectos antihemostáticos y antitrombóticos porque alteran el equilibrio entre los diversos eicosanoides (Simopoulos, AP. 2002).

2.3.1.3 Síntesis de novo de los ácidos grasos

El proceso de síntesis implica la conversión de los hidratos de carbono que están en exceso en la dieta en unidades de acetato, y la condensación de acetato, como acetil coenzima A (acetil CoA), con bicarbonato para formar malonil CoA. El acetil CoA se combina con una serie de moléculas de malonil CoA para formar ácidos grasos saturados de diferentes longitudes de carbono, siendo el producto final el ácido palmítico (16:0). Las reacciones de síntesis de los ácidos grasos hasta esta etapa tienen lugar en el complejo multienzimático de la sintetasa de ácidos grasos. Una vez que el ácido palmítico se libera de dicho complejo, puede ser alargado a ácido esteárico e incluso a ácidos grasos saturados superiores si se añaden

grupos acetilo, mediante la acción de los sistemas de alargamiento de los ácidos grasos (Calvani, 2003).

En los tejidos animales la desaturación de los ácidos grasos saturados sintetizados **de novo** se detiene con la formación de AGMI de la serie n-9. Esta conversión es llevada a cabo por la $\Delta 9$ -desaturasa, que es una enzima muy activa en los tejidos de los mamíferos, y que introduce dobles enlaces en la posición 9 a 10 de la cadena. El ácido oleico (18:1 Δ 9 o 18:1n-9) es el producto principal. Los productos de la síntesis **de novo** son esterificados con glicerol para formar TG. En el hígado estos TG se incorporan a las lipoproteínas de muy baja densidad y se transportan a la circulación. En el tejido adiposo se almacenan en forma de gotitas de lípidos. Si se sigue constantemente una dieta baja en grasas y rica en hidratos de carbono, el tejido adiposo se compondrá sobre todo de 16:0, 18:0 y 18:1n-9, que son los principales productos de la síntesis **de novo**. Si se produce una falta de LA y otros AGPI en la dieta, el 18:1n-9 se desatura más y justo después tiene lugar el alargamiento que da lugar a la familia n-9 de los AGPI (Vemuri & Kelly, 2008).

Los ácidos grasos de la dieta tienen una gran influencia en la síntesis **de novo** y es probable que todos los ácidos grasos, excepto los ácidos grasos de cadena corta, la inhiban (Vemuri & Kelly, 2008). Las personas sanas con vida independiente tienen una gran capacidad de síntesis **de novo**, lo que aporta como término medio y aproximadamente el 20 % de los TG del tejido adiposo recién formado. Factores como la dieta habitual, la actividad física, la genética, las hormonas, etc. pueden influir en la síntesis **de novo**. Se deben llevar a cabo más investigaciones para determinar cómo estos factores, especialmente el exceso de grasas comestibles, influyen en la síntesis **de novo** (Strawford et al., 2004).

2.3.1.4 Síntesis de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPICL)

Aunque los mamíferos pueden introducir fácilmente dobles enlaces en la posición $\Delta 9$, no pueden introducir dobles enlaces adicionales entre la posición $\Delta 10$ y el extremo terminal metilo. Por lo tanto, el LA y el ALA no pueden ser sintetizados por los mamíferos. Sin embargo, las plantas pueden sintetizar ambos al introducir dobles enlaces en las posiciones $\Delta 12$ y $\Delta 15$. Debido a que son precursores necesarios para la síntesis de AGPICL y de eicosanoides, el LA y el ALA son ácidos grasos esenciales y deben obtenerse de las plantas que tomamos en la dieta (Sprecher, 2002).

Una vez obtenidos el LA y el ALA de la dieta, se pueden convertir en familias n-6 y n-3 de AGPICL C20 y C22 mediante una serie de reacciones alternas de desaturación y alargamiento (Figura 17). Estas rutas sólo necesitan las desaturasas $\Delta 6$ y $\Delta 5$, una elongasa del sistema microsómico y una fase de acortamiento de la cadena, lo que implica la β -oxidación en los peroxisomas (Moore et al., 1995; Sprecher, 2002). El primer paso consiste en la inserción de un doble enlace en la posición $\Delta 6$ del LA y del ALA mediante la acción de la $\Delta 6$ -desaturasa, a la cual le sigue el alargamiento de dos unidades de carbono de la cadena mediante la elongasa y la introducción de otro doble enlace en la posición $\Delta 5$ mediante la $\Delta 5$ -desaturasa para formar el ácido araquidónico (20:4n-6 o AA) y el ácido eicosapentaenoico (20:5 n-3 o EPA), respectivamente. En el siguiente paso, el AA y EPA son alargados mediante dos unidades de carbono a 22:04 n-6 y 22:5 n-3 (n-3 DPA), respectivamente. Un alargamiento adicional de 22:04 n-6 y 22:5 n-3 mediante dos unidades de carbono produce 24:4 n-6 y 24:5 n-3, respectivamente. A continuación, estos AGPI C24 son desaturados por la $\Delta 6$ -desaturasa para producir 24:5 n-6 y 24:6 n-3. Esta es la misma enzima que desatura al LA y al ALA. El DHA se forma a partir del 24:6n-3 a través de un acortamiento de la cadena por dos unidades de carbono durante un ciclo de la ruta β -peroxisómica, mediante el mismo mecanismo de acortamiento de la cadena, el 22:5 n-6 se produce a partir del 24:5 n-6 (D'Andrea et al., 2002).

Las dos rutas son independientes la una de la otra y no hay reacción cruzada. Sin embargo, ambas rutas emplean las mismas enzimas, por lo que las dos series compiten por las transformaciones. Puesto que el LA es el AGPI predominante en la dieta humana y la ingesta de ALA es generalmente baja, el plasma y los niveles celulares de los AGPICK n-6 derivados del LA tienden a ser más altos que los niveles de AGPICK n-3 (Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura. (FAO)).

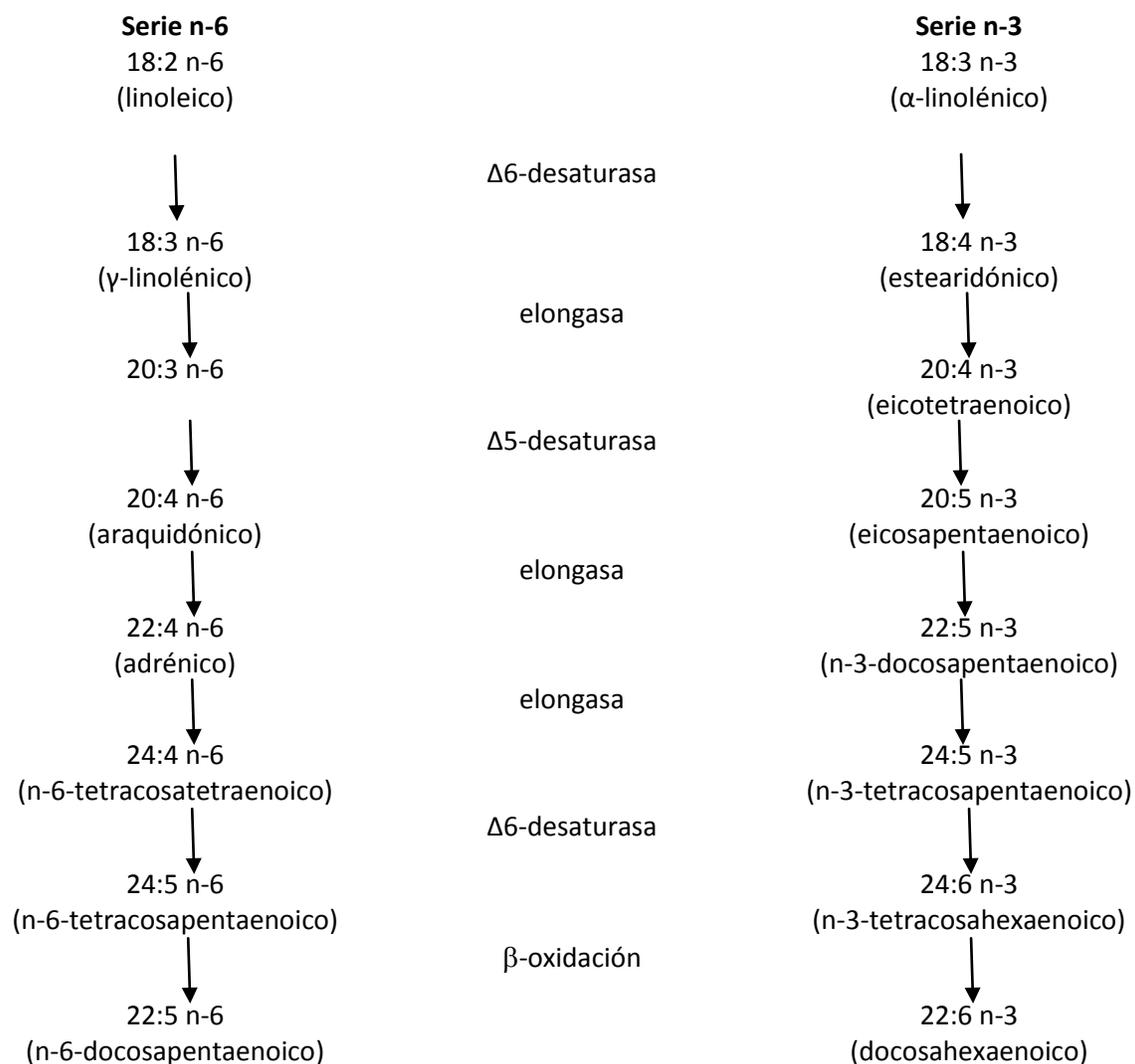


Figura 17 Rutas metabólicas para la transformación de los ácidos linoleico y α-linolénico de la dieta en ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga

2.3.1.5 Formación de Eicosanoides y Docosanoides

La formación de eicosanoides es una función biológica importante de los AGPICL C20 de las familias n-6 y n-3. Los eicosanoides incluyen prostaglandinas (PG), prostaciclina (PGI), tromboxanos (TX), leucotrienos (LT), ácidos hidroperoxitetraenoicos (HPETE), ácidos hidroxieicosatetraenoicos (HETE) y lipoxinas (Lee & Hwang, 2008).

Hay dos rutas principales en las que participan dos enzimas microsómicas. La ciclooxigenasa (COX) transforma los ácidos grasos C20 en prostanoides (PG, PGI y TX), mientras que la lipooxigenasa (LOX) los transforma en HPETE, los cuales se transforman rápidamente en LT, HETE y lipoxinas (Smith et al., 1991; Samuelson, 1987). Los tres ácidos grasos más importantes que participan en la producción de eicosanoides son el DHGLA, el AA y el EPA. Puesto que su número de dobles enlaces es diferente, cada uno de ellos da lugar a una serie diferente de eicosanoides. Los prostanoides de la serie 1 y los leucotrienos de la serie 3 se forman a partir del DHGLA. Los prostanoides de la serie 2 y los leucotrienos de la serie 4 se forman a partir del AA, mientras que los prostanoides de la serie 3 y los leucotrienos de la serie 5 se producen a partir del EPA. Los eicosanoides originados a partir del AA y del EPA son biológicamente más activos e importantes que los derivados del DHGLA. En la Figura 18 y en la Figura 19 se muestran las rutas de los eicosanoides derivados del AA y del EPA, respectivamente. Estos ácidos grasos se liberan de los fosfolípidos de la membrana celular por la acción de la fosfolipasa-A2. El AA y el EPA compiten por las mismas enzimas y, por lo tanto, los niveles relativos de los productos formados dependen de las concentraciones de AA y EPA de la membrana celular. Las membranas celulares suelen contener una alta proporción de AA y unas proporciones bajas de EPA y DHA y, por lo tanto, el AA es el sustrato dominante para la síntesis de eicosanoides. Sin embargo, un alto consumo de EPA o DHA puede inhibir la producción de eicosanoides derivados del AA (Corey et al., 1983; Culp et al., 1979). Además de los eicosanoides, en los últimos años se ha identificado un

nuevo grupo de mediadores formados a partir del EPA por la COX-2, denominados resolvinas de serie E (Serhan et al., 2000) (Figura 20). El DHA es un mal sustrato para la COX y, por lo tanto, no se conocían derivados bioactivos de dicho ácido graso. Recientemente, sin embargo, se han identificado derivados bioactivos del DHA, originados por la COX-2 y la 5-LOX, que han sido denominados resolvinas de serie D y protectinas (neuroprotectinas D1) y que reciben el término genérico de docosanoides (Serhan et al., 2002; Bazan, 2007; Lee & Hwang, 2008) (Figura 20).

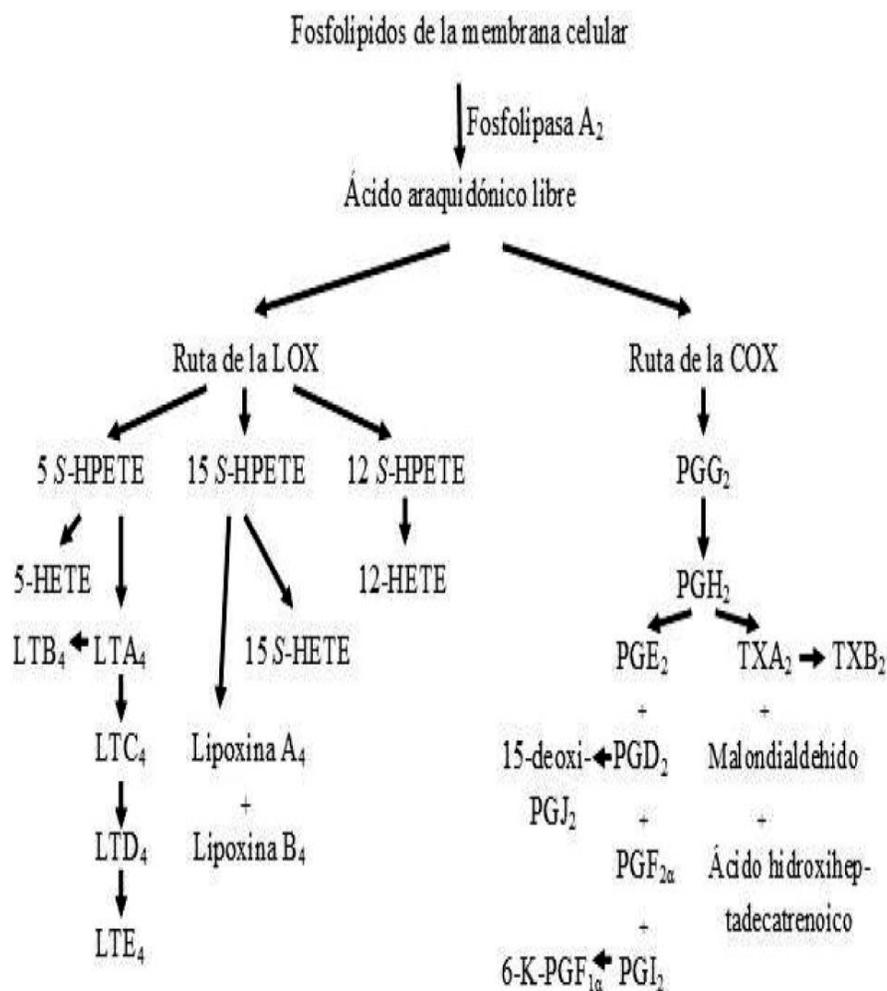


Figura 18 Formación de eicosanoides a partir del ácido araquidónico (AA) por medio de las rutas de la ciclooxygenasa (COX) y la lipooxygenasa (5-LOX).

HPETE= ácido hidroxiperoxitetraenoico, HETE= ácido hidroxieicosatetraenoico, LT= leucotrieno, TX= tromboxanos, PG= prostaglandinas

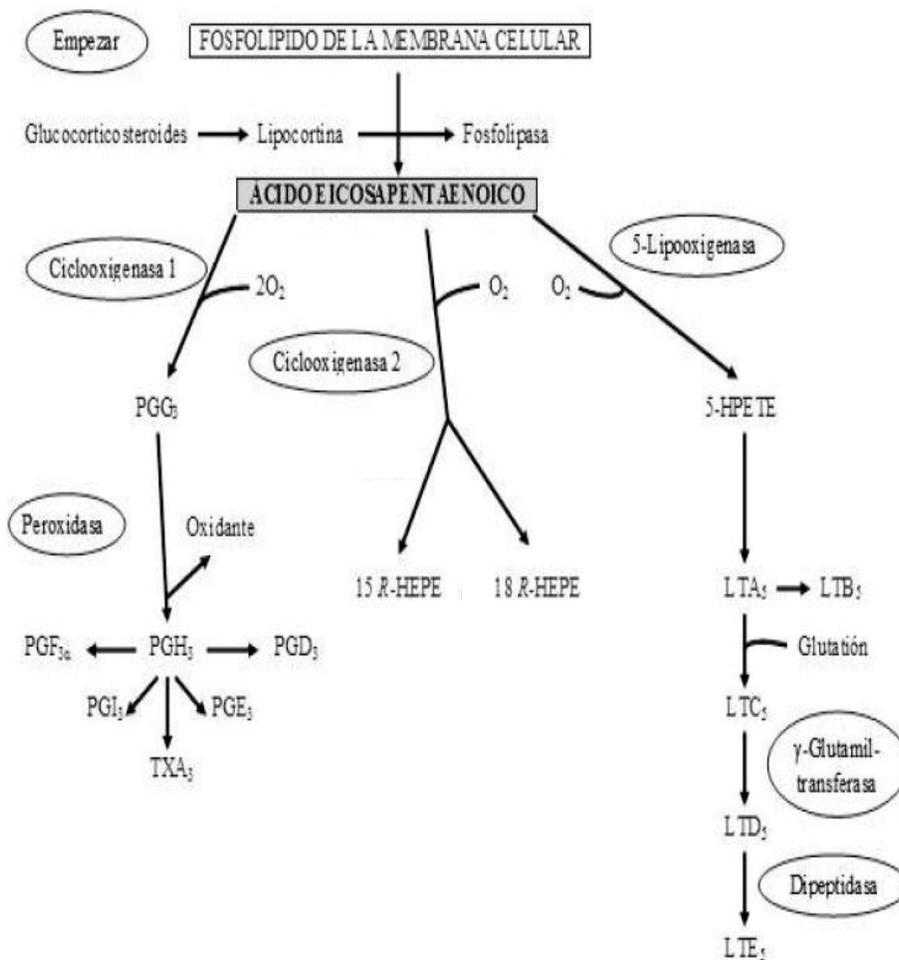


Figura 19 Formación de eicosanoides a partir del ácido eicosapentaenoico (EPA) por medio de las rutas ciclooxigenasa (COX) y la lipooxigenasa (5-LOX).

HPETE= ácido hidroxietetraenoico, HETE= ácido hidroxieicosatetraenoico, HEPE=ácido hidroxieicosapentaenoico, LT= leucotrieno, TX= tromboxanos, PG= prostaglandinas

Adaptado de Li et al., 2002

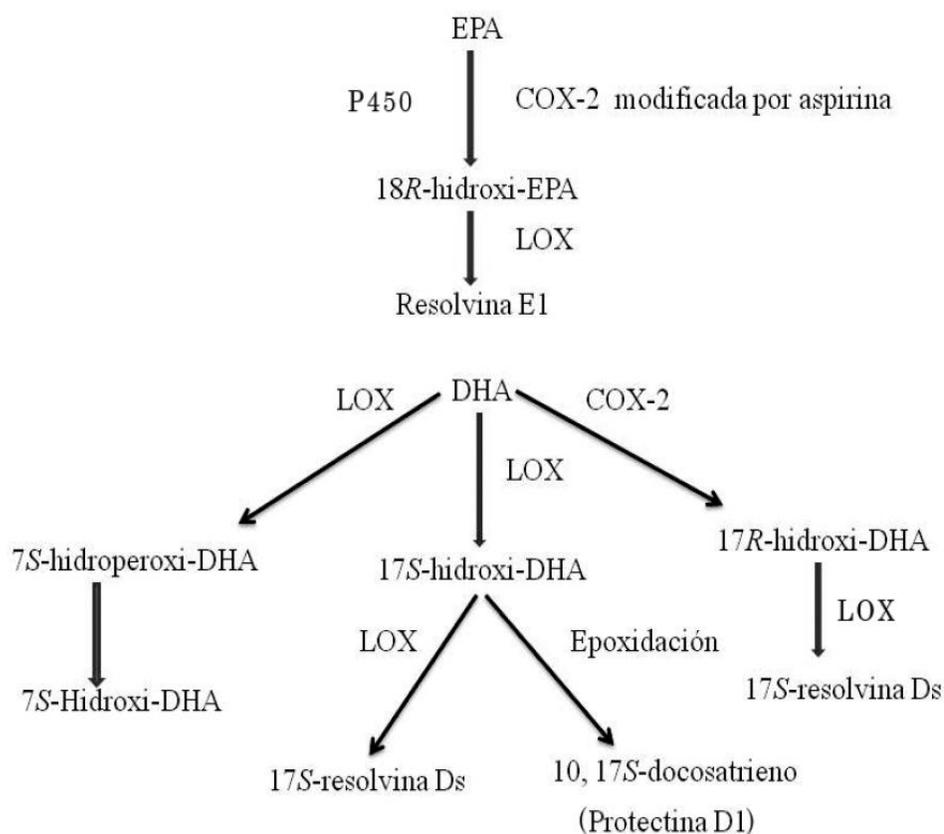


Figura 20 Rutas metabólicas para la transformación de los ácidos eicosapentanoico (EPA) y docosahexanoico (DHA) en resolvinas y protectinas. Ciclooxygenasa (COX); lipooxygenasa (5-LOX)

2.3.1.6 Funciones Fisiológicas de los AGPI N-6 y N-3 y de los Eicosanoides

Los dos ácidos grasos esenciales, el LA y el ALA, así como sus productos de cadena larga (AA, EPA y DHA) tienen importantes funciones fisiológicas en diferentes órganos. Tras incorporarse a los lípidos estructurales, estos ácidos grasos pueden modificar la fluidez y el espesor de la membrana y alterar las interacciones específicas con las proteínas de la membrana (Carrillo-Tripp et al, 2005). Aunque los efectos antiinflamatorios clave del EPA y del DHA se deben a la inhibición del metabolismo del AA, estos ácidos grasos n-3 tienen otra serie de efectos antiinflamatorios. Los ácidos grasos n-3 afectan a las citoquinas y a otros factores. Las citoquinas son una familia de proteínas producidas y liberadas por

las células implicadas en el proceso inflamatorio y en la regulación del sistema inmunitario. Los estudios de cultivos celulares han demostrado que los ácidos grasos n-3 pueden disminuir la expresión endotelial de una variedad de moléculas de adhesión de los leucocitos inducidas por citoquinas y los productos proteínicos secretados implicados en la incorporación de leucocitos y la ampliación local de la inflamación (López et al., 2006).

El DHA, a diferencia del EPA, es eficaz a la hora de reducir la expresión endotelial de la E-selectina, la ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular 1) y la VCAM-1 (molécula de adhesión celular vascular 1), y reduce la capacidad de los ligandos de los monocitos para adherirse al endotelio vascular. La magnitud de este efecto es paralela a la de la incorporación del DHA a los fosfolípidos celulares (De Caterina & Libby, 1996).

Otro papel biológico importante de los AGPI n-3 y n-6 es la regulación de las enzimas implicadas en el metabolismo lipídico. Los AGPI activan la expresión de los genes de transporte y oxidación de ácidos grasos (acil-CoA sintetasa, acil-CoA oxidasa, proteína hepática de unión a ácidos grasos, carnitina palmitoiltransferasa-1 y citocromo P450) y reducen la expresión de genes que regulan la síntesis **de novo** de los lípidos (la esteroil CoA desaturasa, la acetil-CoA carboxilasa y la sintasa de ácidos grasos) (Jump, 2002; Jump, 2008; Sampath & Ntambi, 2005). Los AGPI ejercen estos efectos sobre la expresión génica mediante la regulación de tres factores principales de la transcripción que controlan múltiples rutas involucradas en el metabolismo lipídico. Los AGPI activan a los PPAR α (receptores que estimulan la proliferación de peroxisomas) y reducen la concentración nuclear de la proteína de unión al elemento de respuesta a hidratos de carbono (ChREBP)/Max-like factor X (MLX) y de la proteína de unión al elemento de respuesta a esteroides (SREBP-1). La activación de los PPAR α por los AGPI asegura la oxidación de los ácidos grasos, mientras que la reducción de las SREBP-1 y ChREBP)/MLX tiene como resultado la inhibición de la síntesis **de novo** de los ácidos grasos (Sampath & Ntambi, 2005).

Como tales, los AGPI promueven un cambio en el metabolismo hacia la oxidación de los ácidos grasos y no hacia la síntesis de los ácidos grasos y su

almacenamiento. El resultado de esta doble acción es un balance negativo de grasas, de ahí que los AGPI sean buenos candidatos para el tratamiento dietético de la hiperlipidemia. Los factores de transcripción muestran una respuesta diferencial a los AGPI. El EPA es un potente activador de los PPAR α y el DHA controla la abundancia nuclear de la SREBP-1. La abundancia nuclear de la ChREBP/MLX, parece igualmente sensible a una amplia gama de AGPI n-3 y n-6 de carbonos C18-C22 (Jump, 2008). Se deben llevar a cabo más estudios para evaluar la importancia de estas diferencias. La evaluación de las mismas puede proporcionar nuevos conocimientos sobre los trastornos del metabolismo lipídico asociados con enfermedades metabólicas crónicas como la diabetes y la obesidad.

Los AGPI n-3 y n-6 inhiben la sintasa de ácidos grasos en el tejido adiposo. Los AGPI también reprimen la transcripción del gen de la leptina. La leptina es una hormona producida en los adipocitos que regula el apetito, el peso corporal y la adiposidad. Se ha correlacionado el aumento de los niveles plasmáticos de leptina con una mayor adiposidad, mientras que la pérdida de peso tiene como resultado la disminución de los niveles plasmáticos de leptina. La sustitución de los AGS por los AGPI en la dieta provoca una disminución en los niveles plasmáticos de leptina (Reseland et al., 2001; Duplus et al., 2000). Los AGPI de las series n-6 y n-3 con C20 y C22 afectan a la agudeza visual y son necesarios para el desarrollo óptimo del cerebro.

Los eicosanoides derivados del AA y del EPA, así como los docosanoides derivados del DHA están involucrados en varios procesos biológicos entre los que se incluyen la modulación de la inflamación, la agregación plaquetaria, la respuesta inmunitaria, el crecimiento y proliferación celular, y la contracción y la dilatación de las células del músculo liso (Tablas 13 y 14). Los eicosanoides derivados del EPA son generalmente menos potentes que los derivados del AA. Este es el caso, por ejemplo, de la prostaciclina (PGI) y del tromboxano (TX). El TX se produce en las plaquetas mientras que la prostaciclina se origina en el endotelio vascular. El TXA₂ derivado del AA es un potente agregante plaquetario y vasoconstrictor mientras que la PGI₂ es antiagregante y vasodilatadora.

La PGI₃, derivada del EPA, tiene también acción antiagregante. (Sin embargo, TXA₃, derivado del EPA, es menos proagregante). Un desequilibrio en la síntesis de eicosanoides en los tejidos puede conducir al desarrollo de ciertas condiciones patológicas, entre las que se incluyen la trombosis, la enfermedad renal, la inflamación, el asma, la enfermedad inflamatoria intestinal y otras muchas condiciones inflamatorias (Calder, 2006).

Tabla 13 Acciones fisiológicas de los eicosanoides derivados del ácido araquidónico

Eicosanoide	Acción fisiológica
PGE ₂	Proinflamatoria, proagregatoria, reprime la respuesta inmunitaria, promueve el crecimiento y la proliferación celular, la vasodilatación y la broncoconstricción. Antiinflamatoria leve (inhibe la 5-LOX y así disminuye la formación de la serie 4 LT, produce la 15-LOX que promueve la formación de lipoxinas antiinflamatorias).
PGI ₂	Antiinflamatoria, inhibe la agregación de plaquetaria y es un potente vasodilatador.
TXA ₂	Potente agregante plaquetario y potente vasoconstrictor.
PGD ₂	Inhibe la agregación plaquetaria, vasodilatación, produce sueño.
PGF _{2α}	Induce la contracción del músculo liso y del útero.
LBT ₄	Proinflamatoria, produce agregación de neutrófilos y quimiotaxis de neutrófilos y de eosinófilos.
LCT ₄	Proinflamatoria, promueve la permeabilidad de las células endoteliales, contrae las células del músculo liso y estrecha las vías respiratorias periféricas.
LTD ₄	Contrae las células del músculo liso y estrecha las vías respiratorias periféricas.
12-HETE	Quimiotaxis de neutrófilos, estimula la secreción de insulina inducida por la glucosa.
15-HETE	Inhibe las lipooxigenasas 5 y 12.
Lipoxina A	Genera aniones superóxido, quimiotaxis.
Lipoxina B	Inhibe la actividad de los linfocitos NK (citotóxicos naturales)

Tabla 14 Acciones fisiológicas de los eicosanoides derivados del ácido eicosapentaenoico (EPA) y de los docosanooides derivados del ácido docosahexaenoico (DHA)

Eicosanoide / Docosanoide	Acción fisiológica
PGE ₃	Antiagregante leve y vasodilatador.
PGI ₃	Antiagregante leve.
TXA ₃	Proagregante muy leve.
EPA Resolvin E1	Potente antiinflamatorio.
DHA Resolvin D	Potente antiinflamatorio.
DHA Protectina D1	Potente antiinflamatorio.

3 Ácidos grasos su relación con el cáncer

Los ácidos grasos Omega-3 han demostrado inducir muerte cancerígena a la vez que protegen tejidos sanos contra malignidades. Estas células cancerígenas captan las lipoproteínas que transportan en sangre los ácidos grasos omega-3, estos se incorporan inicialmente en los fosfolípidos de las membranas y de manera asimétrica, es decir, preferentemente en las moléculas de fosfatidiletanolamina localizados en la monocapa interna de la bicapa lipídica. Esta distribución heterogénea de los ácidos grasos omega-3 implica cambios profundos en la organización molecular y en las propiedades funcionales de las membranas de las células cancerígenas, aumentando su fluidez, permeabilidad, fusión, compresibilidad elástica y "flip-flop" transmembrana, así como pueden ser capaces de afectar la actividad de segundos mensajeros en rutas de señalización intracelular y procesos transcripcionales y postranscripcionales relacionados con el control del crecimiento celular, de la diferenciación, apoptosis, angiogénesis y metástasis. Estos cambios, incluyendo la curvatura intrínseca de la bicapa lipídica, pueden afectar la actividad de proteínas anfitrópicas (aquellas que desarrollan su actividad tanto en forma soluble en el citoplasma como unida a membrana), estructurales y de reconocimiento. Cuando la membrana citoplasmática de células humanas de adenocarcinoma de colon (CX-1) se enriquecen en DHA, se reduce drásticamente su capacidad de adhesión a células endoteliales. Estos factores dinámicos alteran la movilidad de las células cancerígenas por los vasos linfáticos y sanguíneos, su capacidad para crecer en una nueva localización, y por tanto pueden reducir el riesgo de tumores secundarios por metástasis (Muriana,2004).

3.1 Posibles Mecanismos

La variedad de estudios realizados para explicar la inhibición y progresión del cáncer de colon por la ingestión de n-3 ha proporcionado diferentes propuestas del mecanismo molecular (figura 21). (Larsson, et al., 2004)

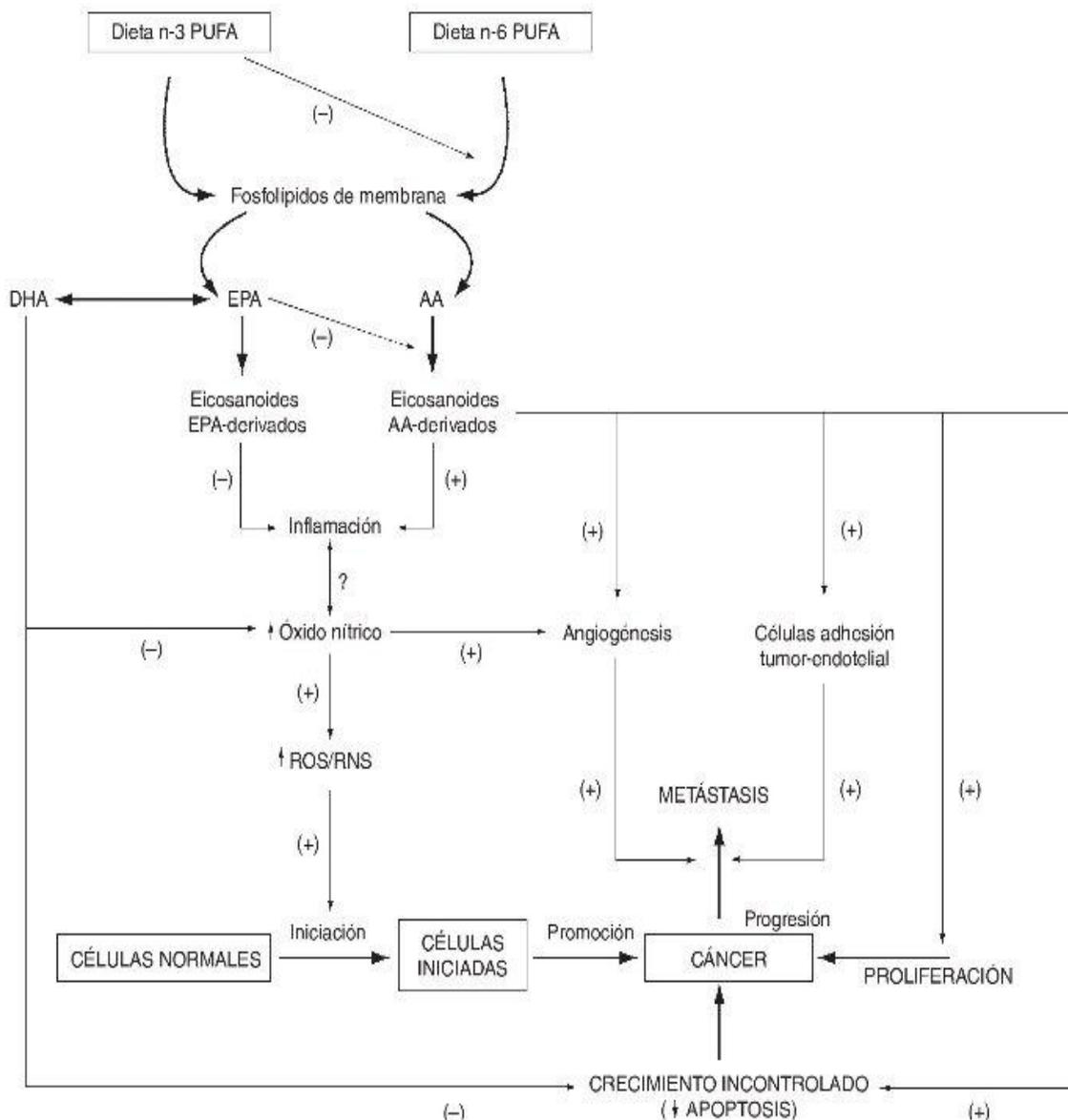


Figura 21 Hipotético esquema del mecanismo por el cual los n-3 y n-6 inhiben o potencian la carcinogénesis, respectivamente. En tumores celulares iniciados la fosfolipasa A, COX 2 y lipooxigenasa están frecuentemente sobreexpresadas, lo cual produce la sobreproducción del eicosanoide derivado del ácido araquidónico (AA), el cual aumentan la inflamación y el óxido nítrico (NO), el cual está implicado en la iniciación y en la progresión de los estados de la carcinogénesis. El NO puede estimular el crecimiento tumoral y la metástasis. Dieta rica en n-3 reducen la desaturación y elongación del LA a AA, la incorporación de AA a las membranas y la biosíntesis del eicosanoide derivado de AA promueve la inflamación, estimula la apoptosis, activa la expresión de genes que codifican enzimas antioxidantes y, en consecuencia, inhibe el crecimiento tumoral y la metástasis. ERN: especies reactivas de nitrógeno; ERO: especie reactivas de oxígeno; AGPI: ácidos grasos poliinsaturados. (Larsson et al., 2004)

3.1.1 Primer Mecanismo

En la figura 22 se muestra el primer mecanismo es la ingesta de los ácidos grasos omega-3, estos pueden reducir el riesgo de cáncer al suprimir los efectos de los compuestos eicosanoides derivados de AA. En este sentido, conviene mencionar que la potencia de EPA y DHA es 5 veces mayor que la de α -LNA y que, especialmente en células cancerígenas, al aumentar de 15 a 30 gramos la ingesta del ácido linoleico la eficiencia de conversión de α -LNA en EPA y DHA es relativamente baja, esta conversión es modulada por los ácidos grasos omega 6, observándose una reducción del 18 al 5% e incluso al 0.2%. Actualmente, la relación de ácidos grasos omega-3 y omega-6 en la dieta de la mayoría de los países occidentales es 1:10-1:20 respectivamente, mientras que los datos experimentales sugieren una relación de 1:1- 1:2 para retrasar el cáncer. EPA y DHA deberían considerarse como ácidos grasos esenciales en la alimentación y atención nutricional del paciente oncológico.

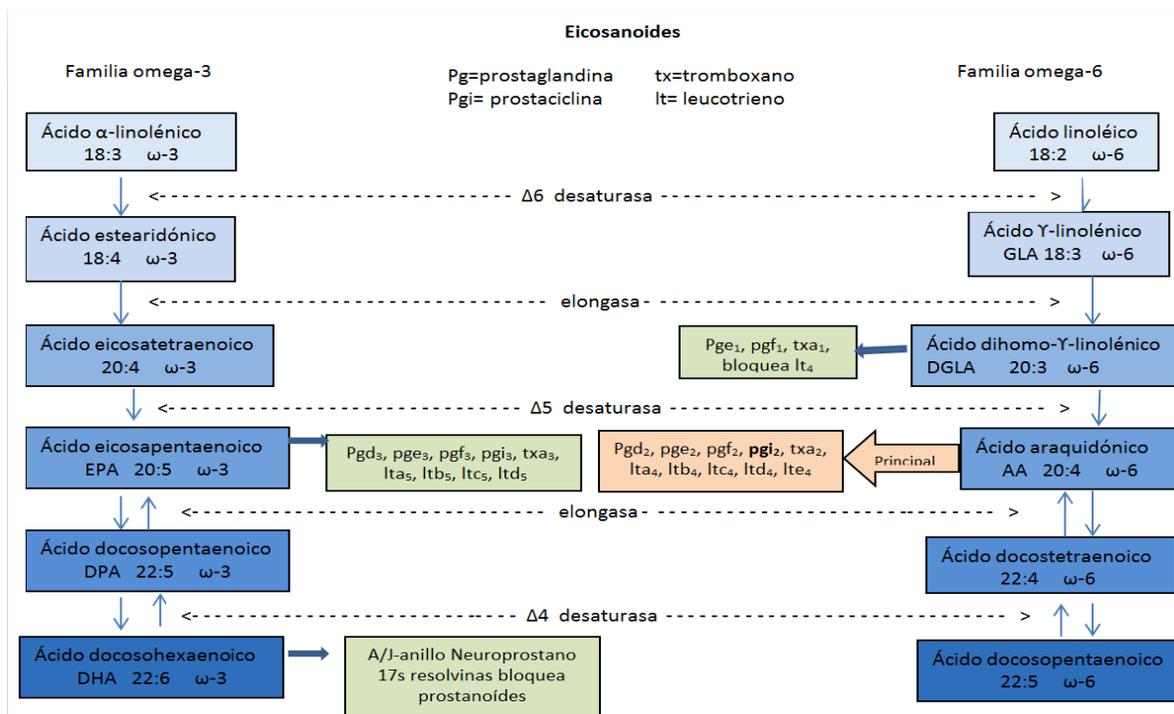


Figura 22 Metabolismo para la formación de eicosanoides.

3.1.2 Segundo Mecanismo

Secundariamente en la figura 23, se observa que la ingestión de omega 3 influye en la actividad de factores de transcripción como los receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR) y en el factor de transcripción nuclear kB (NF-kB). La familia de los PPAR está constituida por PPAR α , PPAR δ/β y PPA R γ (con sus isoformas γ 1, γ 2 y γ 3), y heterodimerizan con el receptor nuclear RXR (ácido 9-cis-retinoico).

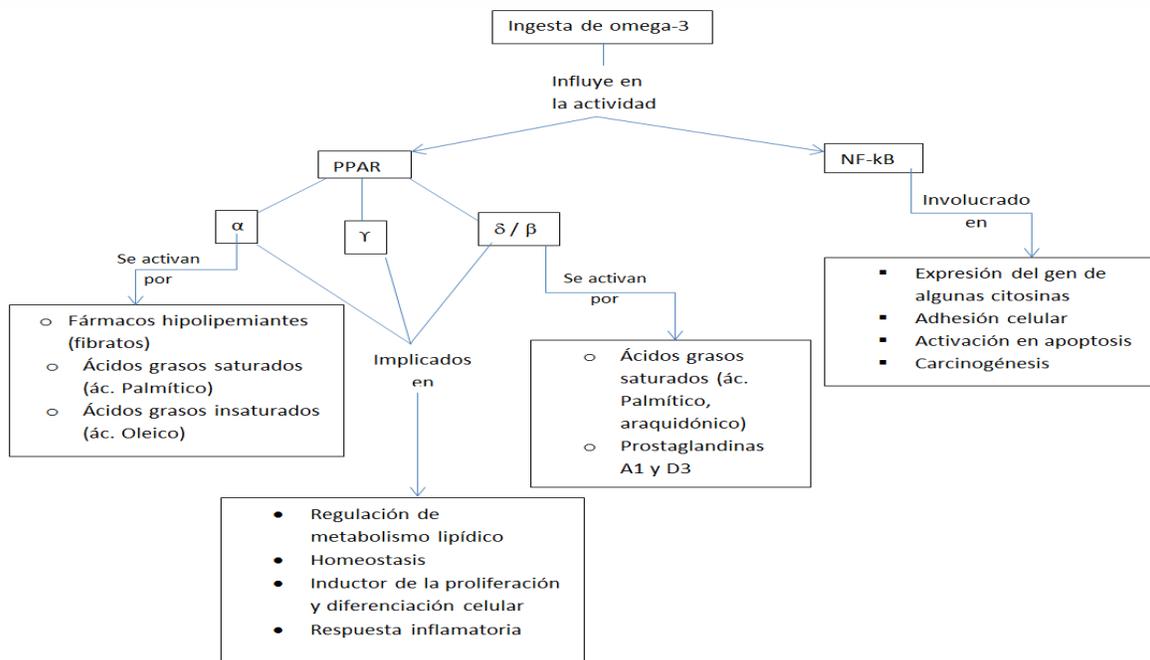


Figura 23 Mecanismo de factores de transcripción.

Estos factores de transcripción están implicados en la regulación del metabolismo lipídico y la homeostasis, pero también modulan la proliferación y diferenciación celular, y la respuesta inflamatoria. PPAR α se activa por fármacos hipolipemiantes (fibratos) y por ácidos grasos saturados (ácido palmítico) e insaturados (ácido oleico, LA, AA, EPA y conjugados de LA), mientras que PPAR δ se activa por ácido palmítico, DGLA, AA, EPA, y prostaglandinas A1 (PGA1) y D3 (PGD3). La activación de PPAR α y PPAR γ se relaciona con los efectos anticancerígenos de

los ácidos grasos omega-3. Los ácidos grasos omega-3, mediante mecanismos moleculares asociados a PPAR α y a PPAR γ , tienen propiedades antiinflamatorias y contribuyen a la supresión de la carcinogénesis (Lee & Hwang. 2002). En cambio, el NF- κ B está involucrado en la expresión del gen de algunas citosinas, en la adhesión celular y la activación del ciclo celular en la apoptosis y la carcinogénesis (Schwartz et al., 1999). En estudios experimentales se ha observado que los n-3 producen una disminución de NF- κ B y, consecuentemente, una reducción del riesgo de padecer cáncer colorrectal (Novak et al., 20003).

3.1.3 Tercer Mecanismo

En la figura 24 se muestra el siguiente mecanismo mediante el cual los omega 3 pueden inhibir la progresión del cáncer de colon es el oncogén ras.

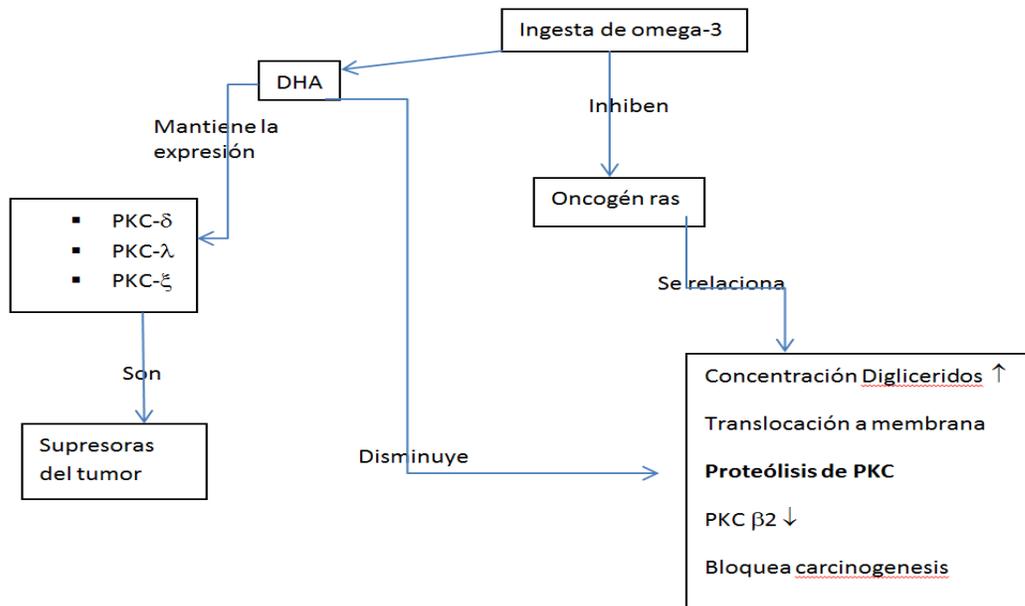


Figura 24 Mecanismo del oncogén ras

Esta situación patológica se asocia con un aumento de la concentración de diglicéridos en el citoplasma celular y la translocación a membrana y proteólisis de PKC. DHA, respecto a LA, disminuye la activación de ras en células de cáncer de colon. En el modelo experimental de animales con cáncer de colon inducido con azoximetano, los ácidos grasos omega-3 (EPA y DHA) mantienen la expresión de

las isoenzimas de PKC (PKC- δ , PKC- λ y PKC- ξ) con funciones supresoras de tumores. Los ácidos grasos omega-3 (EPA) disminuyen la activación de PKC- β 2 y bloquean la carcinogénesis a través de la ruta de señalización de COX-2 y TGF- β (Yu et al., 2003).

3.1.4 Cuarto Mecanismo

La concentración de ornitina descarboxilasa (ODC) y poliaminas es anormalmente alta en células cancerígenas (Figura 25).

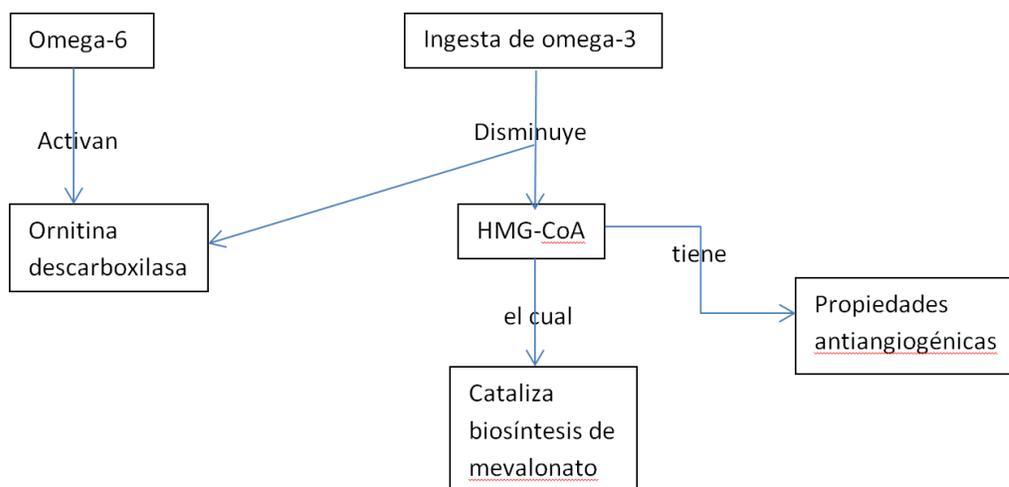


Figura 25 Mecanismo de ornitina descarboxilasa

Estudios en animales de experimentación y en humanos indican que dietas ricas en ácidos grasos omega-6 (aceite de maíz) aumentan la actividad de ODC y la proteína quinasa dependiente de tirosina en colon e hígado, lo contrario que ocurre con dietas ricas en ácido oleico (aceite de oliva) y ácidos grasos omega-3 (aceite de pescado). Varios estudios en animales han demostrado que omega 3 disminuye la actividad y la concentración de 3-hidroxi-3metilglutaril coenzima-A reductasa (HMG-CoA), el cual cataliza la biosíntesis de mevalonato que, además de ser esencial para la biosíntesis del colesterol y coenzima Q, es requerido para la síntesis y la proliferación celular (El-Sohemy et al., 1997). Es así que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa muestran propiedades antiangiogénicas, es

decir, son agentes químicos que van a inhibir la producción de nuevos vasos sanguíneos que requiere el tumor para seguir creciendo (Park et al., 2002).

3.1.5 Quinto Mecanismo

Se observa en la figura 26 la expresión de ciclooxygenasa 2 (COX-2) la cual es anormalmente alta en varios tipos de cáncer, incluido el cáncer de colon. COX-2 limita las rutas que conducen a la apoptosis (promueve la supervivencia del tumor) y cataliza la conversión de pro-carcinógenos en carcinógenos, y de xenobióticos en mutágenos (p.e., malondialdehído de la oxidación de AA, que daña el ADN). Numerosos estudios epidemiológicos asocian un menor riesgo de cáncer colorrectal con la ingesta de inhibidores de COX-2; distintos estudios en animales de experimentación indican que los ácidos grasos omega-6 promueven el cáncer de colon, al estimular la expresión combinada de p21ras y COX-2, el efecto contrario se observa con los ácidos grasos omega-3. La combinación a dosis subtóxicas de inhibidores de COX-2 (celecoxib, 50-100µM) y DHA (75 µM) reduce (50-85%) el metabolismo de AA y la producción de prostanoïdes de la serie 2 (Swamy et al., 2004).

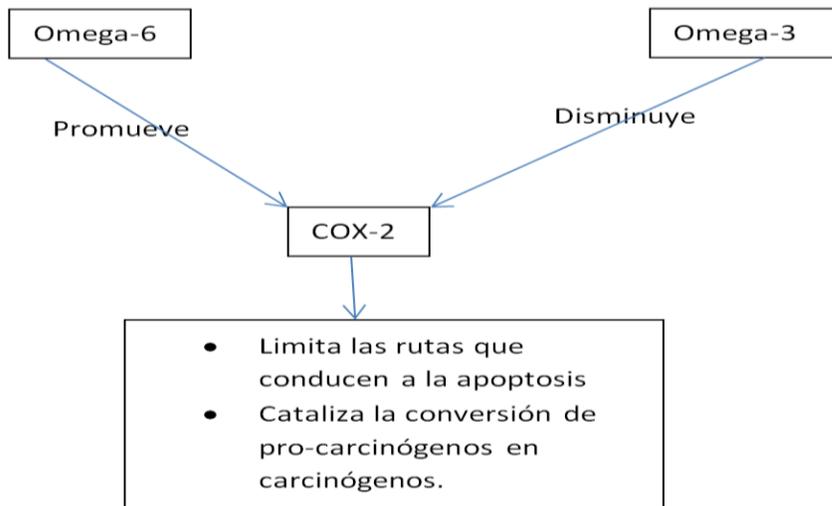


Figura 26 Mecanismo de ciclooxygenasa-2

3.1.6 Sexto Mecanismo

Aparte de los efectos de los omega 3 en la inhibición y progresión del cáncer de colon también puede estar relacionada con la reducción de la producción de óxido nítrico (NO) y la producción de radicales libres y especies reactivas oxigenadas (Fang et al., 1996) (Expresados en la figura 27). El NO y productos activos derivados son mutagénicos. Una situación de inflamación crónica con una producción excesiva de NO puede causar daño en el ADN y en los mecanismos de reparación (gen p53 supresor de tumores), además de angiogénesis. El NO promueve la supervivencia y progresión del tumor, así como sus metabolitos, como el peroxinitrito, pueden activar COX-2 y solamente iNOS produce concentraciones micromolares y constantes de NO. Los efectos anticancerígenos de los ácidos grasos omega-3 (DHA) se relacionan con su capacidad para reducir la expresión de iNOS y genes proinflamatorios (IFNs), y la producción de NO, cGMP e isoformas de NF-kB en células humanas Caco-2 de cáncer de colon (Narayanan et al., 2003).

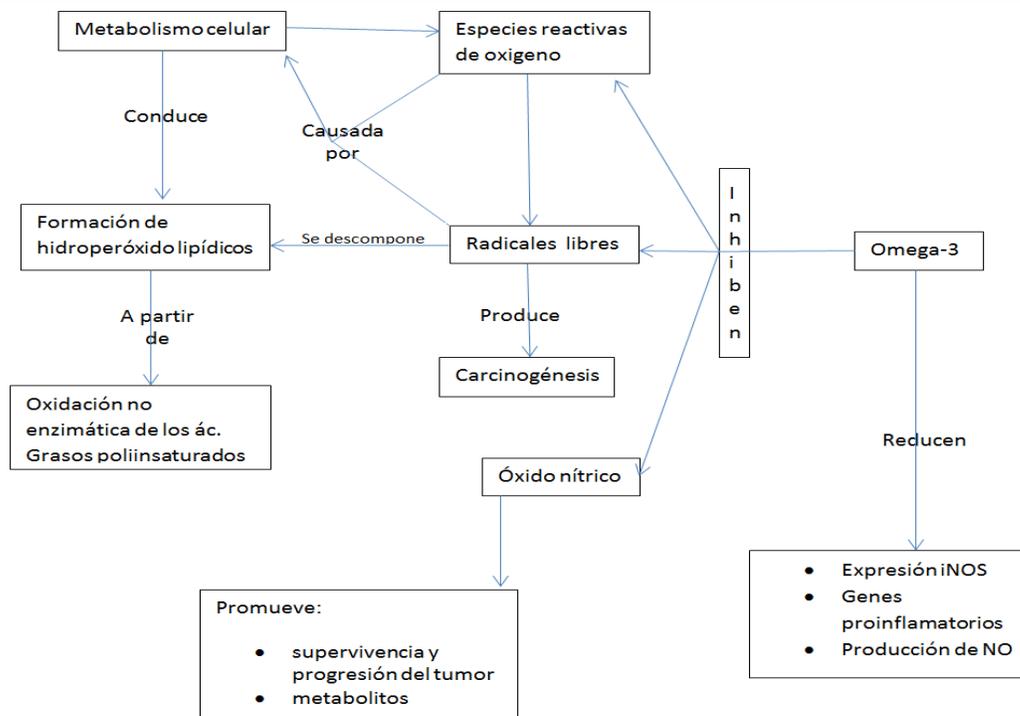


Figura 27 Mecanismo de oxidación nitrica y radicales libres

Por otro lado, los radicales libres y las especies reactivas de oxígeno que se producen como consecuencia del metabolismo celular, conducen a la formación de hidroperóxidos lipídicos a partir de la oxidación no enzimática de los ácidos grasos poliinsaturados. Estos hidroperóxidos lipídicos se descomponen mediante reacciones en cadena para formar más radicales libres y aldehídos reactivos, estos compuestos potencialmente pueden producir carcinogénesis. Sin embargo, cuando se compara la influencia de dietas ricas en ácidos grasos omega-6 y omega-3 sobre enfermedades relacionadas con la producción de radicales libres (cáncer, aterosclerosis, envejecimiento,...), los ácidos grasos omega-3 manifiestan efectos más beneficiosos o menos perjudiciales que los ácidos grasos omega-6 (Calder, 2002).

3.2 Efectos Protectores de los AGPICL

Estudios realizados en Japón (Kimura, 2007) y en Escocia (Theodoratou, 2007) han demostrado el papel protector de AGPICL omega-3 frente al cáncer, al observar una relación inversa entre el riesgo de desarrollar esta patología y el mayor consumo de AGPICL omega-3, siendo esta asociación fuertemente significativa para el cáncer de colon distal (Habermann, 2009).

Los antecedentes epidemiológicos actualmente disponibles permiten establecer una asociación entre la ingesta de AGPICL omega-3 y el cáncer, a través de estudios de correlación que sugieren un efecto protector de estos AG (Reese et al, 2009). Sin embargo, no todos los resultados son totalmente concluyentes, tema que aún requiere más estudios (Habermann et al., 2009). Esta discordancia se podría explicar por variaciones tanto en la cantidad como de la fuente utilizada de AGPI omega-3 (de origen terrestre, ALN, o marino, EPA y/o DHA). Muchos estudios se basan en datos de ingesta dietética (encuestas de libre consumo) o de estimaciones basadas en consumos nacionales, con lo cual estas

evaluaciones se correlacionan pobremente con mediciones directas de los AG en los individuos. En algunos de ellos, la ingesta de AGPICL omega-3 pudo ser demasiado baja para observar un efecto protector (algo frecuente en la población occidental), o el efecto protector pudo ser mitigado por contaminantes u otros componentes alimentarios.

Considerando el caso de los humanos, es posible esperar que distintas poblaciones consuman diferentes cantidades de AGPI omega-6 y omega-3, pudiendo existir diferencias genéticas o epigenéticas en la actividad de las enzimas responsables de las biotransformaciones de estos AG a sus respectivos derivados de cadena larga. Por lo cual, es necesario individualizar la cantidad ingerida de AGPI o AGPICL omega-6 y omega-3, con el fin de poder identificar una relación eficaz entre estos AG. También es posible que los resultados dependan de la forma en que consumen o administran estos AG, esto es en la forma libre, de triglicéridos, fosfolípidos, esterificados, entre otros (Van Beelen et al., 2007), ya que hay antecedentes que establecen diferencias en la biodisponibilidad de los AG según la estructura que los contiene, particularmente en el caso de los AGPICL omega-3 (Chapkin et al., 2008). Aún no está claro si los diferentes tipos de AGPI omega-3 consumidos o utilizados en los estudios, son igualmente eficaces en la supresión de tumores, por lo que resulta clave, en futuros estudios, considerar la real tasa de conversión de ALN en EPA y/o DHA. Por último, los efectos de los AGPICL omega-3, tanto en el riesgo de desarrollar un cáncer, como en la evolución de este, pueden estar influenciados por factores genéticos, tales como los polimorfismos que podrían producir una expresión y una respuesta distinta frente a la exposición a AGPI o AGPICL omega-3 (Siezen et al., 2005). Algunos estudios, por ejemplo, indican una posible interacción entre los AGPICL omega-3 dietarios y polimorfismos en la expresión de las isoformas de las enzimas ciclooxigenasas (COX) y lipoxigenasas (LOX), así como en la expresión de ciertos genes que podrían determinar el riesgo de presentar un cáncer (Hedelin et al., 2007).

Las dificultades prácticas para llevar a cabo estudios de intervención en humanos respecto a la función protectora de los AGPICL omega-3 frente al cáncer, obligan a realizar estos estudios en animales y en líneas celulares específicas.

A continuación se presentan antecedentes que demuestran el efecto protector de los AGPICL omega-3, frente a patologías específicas como cáncer de colon:

Modelos en cáncer de colon

En el caso del cáncer de colon los AGPICL omega-3 también han demostrado ejercer un rol protector frente a la enfermedad. Es así como en ratas con cáncer de colon alimentadas con dietas enriquecidas en AGPICL omega-3 se observó una disminución del crecimiento tumoral y una inhibición de la metástasis de las células cancerígenas (Paulsen et al., 1997). Un estudio demostró que los AGPICL omega-3, al inhibir la actividad de la enzima COX-2, disminuyen el crecimiento tumoral (Calviello et al., 2004). Sin embargo, en otros casos no es posible observar este efecto, lo cual indicaría que existirían isoformas de la COX-2 cuya actividad es independiente de la regulación que ejercen los AGPICL omega-3 en su funcionamiento. Aunque el efecto supresor del crecimiento tumoral es bastante claro cuando se usan ácidos grasos omega-3 de origen marino (EPA y DHA), este efecto resulta más bien controversial cuando se utiliza un ácido graso omega-3 de origen terrestre (ALN). Aunque varios estudios han informado que el aceite de linaza tendría un efecto anticancerígeno a nivel de colon por su contenido de ALN (Williams et al., 2007), existe consenso que sólo el EPA y el DHA provocarían una reducción en el volumen tumoral, como se observó en ratones ApcMin, los cuales generan espontáneamente tumores intestinales (Petrik et al., 2000).

La información obtenida de estudios epidemiológicos (Reese et al., 2009), combinada con los efectos beneficiosos de los AGPICL omega-3 observados en modelos animales (Wang et al., 2003; Kobayashi et al., 2006; Jourdan et al., 2007) y en cultivos celulares (Paulsen J, et al., 1997) en relación al cáncer, ha motivado el desarrollo de múltiples intervenciones clínicas usando aceite de pescado rico en AGPICL omega-3, en la prevención y el tratamiento de esta enfermedad, así como

para el apoyo nutricional de los pacientes con cáncer, con el objetivo de reducir la pérdida de peso y contribuir a restablecer la función del sistema inmune.

3.2.1 AGPICL Omega-3 en la Prevención y Tratamiento del Cáncer

Varios ensayos clínicos han abordado el uso de suplementos nutricionales que contienen AG omega-3 para reducir la pérdida de peso (caquexia) en pacientes con neoplasias malignas avanzadas. Los primeros estudios establecieron que el uso de AGPICL omega-3 permitía estabilizar la pérdida, e incluso lograr un aumento de peso, en pacientes caquéticos portadores de un cáncer avanzado (Jatoi et al., 2004; Mantovani et al., 2006). Un problema no menor en el uso de los AGPICL omega-3 es la intolerancia (principalmente gastrointestinal) frente a su administración, siendo un problema crucial a la hora de buscar efectos beneficiosos. Sin embargo, cuando los pacientes son capaces de ingerir y tolerar los suplementos, es posible estabilizar la pérdida de peso e incluso lograr pequeños incrementos de este (Dewey et al., 2008). Esto sugiere que los AGPICL omega-3 pueden tener un papel en el soporte nutricional de pacientes con cáncer, especialmente en cáncer de colon.

Existe evidencia respecto a que los inhibidores de la COX-2, al bloquear el metabolismo del AA, serían una primera estrategia en la prevención del cáncer de colon (Szymczak et al., 2008). Sin embargo, la toxicidad cardiovascular de los inhibidores de la COX-2 ha puesto en peligro su utilidad clínica (Reese et al., 2009). Reducir la ingesta de AGPI omega-6 y aumentar la ingesta de AGPI omega-3 en la dieta podría ser una intervención atractiva para reducir la producción de eicosanoides pro-inflamatorios y prevenir el desarrollo del cáncer (Varma et al., 2010).

Estudios orientados a la prevención del cáncer han demostrado que mediante el uso de AGPICL omega-3 es posible reducir el riesgo de desarrollar cáncer de colon, utilizando como indicador la disminución en la proliferación celular en la

mucosa colónica o del recto (Ramalho et al., 2009). Un estudio aleatorizado, doble ciego, estableció que tras la administración de aceite de pescado durante 30 días a personas con alto riesgo, se observó una disminución en la proliferación celular de la mucosa rectal y en el riesgo de presentar este tipo de cáncer (Hofmanová et al., 2009). Además, fue posible establecer un aumento en los niveles de EPA y DHA y una disminución de los niveles de AA en la mucosa rectal (Solomon et al., 2005).

En otro estudio aleatorio, doble ciego, realizado en personas sanas a las que se les dio una dieta en la cual se incorporó aceite de pescado o aceite de maíz durante cuatro semanas, se estableció una disminución significativa en la proliferación de las células del recto, menor actividad de la enzima ornitina descarboxilasa y menor liberación de PGI₂, en aquellas personas que consumieron aceite de pescado, pero no en aquellas que consumieron aceite de maíz (Yi et al., 2003). Sin embargo, cuando se repitió el ensayo con una dieta alta en grasas (50% de la calorías/día) no se encontraron diferencias significativas, lo que indica que la menor relación AG omega-6/ omega-3 es crucial para determinar los efectos del aceite de pescado sobre el riesgo de desarrollar cáncer (Bartram et al., 1995).

CONCLUSIONES

- En el 2002 se reporta que el cáncer de colon ocupa el noveno lugar de incidencia en México y el riesgo de cáncer de colon se presenta entre los 35 y 65 años de edad, la relación hombre mujer es prácticamente igual. En el 2008 a nivel mundial ocupa el cuarto lugar, reportando una tasa de mortalidad más alta en Canadá, Estados Unidos, Europa y Australia, las tasas más bajas se registran en África, Asia y Centroamérica.
- Buenas fuentes de ácido graso omega-3: la sardina, salmón, atún, arenque, la trucha, aceite de germen de trigo, aceite de soya, cártamo y colza.
- En las células tumorales las fosfolipasas A, COX 2 y lipooxigenasa están sobre expresadas, lo cual produce la sobreproducción del eicosanoide prostaglandina E2 (PGE₂) derivada del ácido araquidónico, la cual aumenta la inflamación y la producción de óxido nítrico (NO).
- La expresión de ciclooxigenasa 2 (COX-2) es alta en varios tipos de cáncer, incluido el cáncer de colon, que al consumir ácidos grasos omega-3 reduce el metabolismo de araquidónico y la producción de prostanoïdes de la serie 2.
- Los efectos de los omega 3 en la inhibición y progresión del cáncer de colon también puede estar relacionada con la reducción de la producción de óxido nítrico, radicales libres y especies reactivas de oxígeno; ya que el óxido nítrico estimula el crecimiento tumoral y la metástasis.
- Una dieta rica en omega 3 reduce la desaturación y elongación de linoleico a araquidónico, suprime la inflamación, estimula la apoptosis, activa la expresión de genes que codifican enzimas antioxidantes y, en consecuencia, inhibe el crecimiento tumoral y la metástasis.
- Los ácidos omega-3 disminuyen la activación de PKC-b2 y bloquean la carcinogénesis a través de la ruta de señalización de COX-2; estos a su vez disminuyen la activación del oncogén ras en el cáncer de colon.

- Las causas de padecer cáncer de colon depende de varios factores como: la genética, la dieta, la microbiota y el medio ambiente, por lo tanto la ingesta recomendada por la FDA es de 1 gramo de ácidos grasos omega-3 por día, sin embargo se requiere de más estudios.
- Las evidencias disponibles, aunque no sean concluyentes, inducen a hacer recomendaciones dietéticas con el objetivo de mejorar la supervivencia de los pacientes con cáncer de colon, e incluso contribuir a su prevención.

BIBLIOGRAFÍA

- Ackman, R.G. Fatty acids in fish and shellfish. In Chow, C.K., ed., *Fatty Acids in Foods and Their Health Implications*, CRC Press, London, 2008: 155-185.
- Bartram, H., Gostner, A., Reddy, B., Rao, C., Scheppach, W., Dusel, G., Richter, A., Kasper, H. Missing anti-proliferative effect of fish oil on rectal epithelium in healthy volunteers consuming a high-fat diet: potential role of the n-3: n-6 fatty acid ratio. *Eur. J. Cancer Prev.* 1995; 4:231-237.
- Bazan, N.G. Omega-3 fatty acids, pro-inflammatory signaling and neuroprotection. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 2007; 10: 136-141.
- Calder, P.C. Grimble RF. Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2002; 56 Suppl: S14-S19.
- Calder, P.C. Polyunsaturated fatty acids and inflammation. *Pros. Leuk. EFA*, 2006; 75: 197-202.
- Calviello, G., Di Nicuolo, F., Gragnoli, S., Piccioni, E. n-3 PUFAs reduce VEGF expression in human colon cancer cells modulating the COX-2/PGE2 induced ERK-1 and -2 and HIF-1 α induction pathway. *Carcinogenesis* 2004; 25:2303-2310.
- Calvani, M., Benatti P. Polyunsaturated fatty acids (PUFA). Sigma-Tou S.P.A. 2003; pp.43
- Carrillo-Trip, M. & Feller, S.E. Evidence for a mechanism by which -3 polyunsaturated lipids may affect membrane protein function. *Biochem.*, 2005; 44: 10164-10169.
- CDC, Centro Nacional de Estadísticas de Salud (National Center for Health Statistics). <http://www.cdc.gov/spanish/cancer/fs/2004/colorectal.htm> (consultada 04 de marzo de 2014)
- Chapkin, R., Seo, J., McMurray, D., Lupton, J. Mechanisms by which docosahexaenoic acid and related fatty acids reduce colon cancer risk and

inflammatory disorders of the intestine. *Chemistry and Physics Lipids* 2008; 153(1):14-23.

- Corey, E.J., Shih, C. & Cashman, J.K. Docosahexaenoic acid is a strong inhibitor of prostaglandin but not leukotriene biosynthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1983; 80: 3581-3584.
- Coronado, M., Vega Y Leon, S., Gutiérrez, R., García, B., Díaz, G. Los Ácidos Grasos Omega-3 Y Omega-6: Nutrición, Bioquímica Y Salud. Departamento de producción agrícola y animal, departamento de sistemas biológicos de la Universidad Autónoma Metropolitana de Xochimilco (UAM-X) 2006 Reb. 25(3): 72-79
- Culp, B.R., Titus, B.G. & Lands, W.E.M. Inhibition of prostaglandin synthesis by eicosapentaenoic acid. *Prostagl. Leukot. Med.*, 1979; 3: 269-278.
- D'Andrea, S., Guillou, H., Jan, S., Catheline, D., Thibault, J.-N., Bouriel, M., Rioux, V. & Legrand, P. The same $\Delta 6$ -desaturase not only acts on 18- but also on 24-carbon fatty acids in very-long-chain polyunsaturated fatty acid biosynthesis. *Biochem. J.*, 2002; 364: 49-55.
- De Caterina, R. & Libby, P. Control of endothelial leukocyte adhesion molecules by fatty acids. *Lipids*, 1996; 31: S57-S63.
- Dewey, A., Baughan, C., Dean, T., Higgins, B., Johnson, I. Eicosapentaenoic acid (EPA, an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 24
- Dirección General de Información en Salud (DGIS). Base de datos defunciones 1979-2008.
- Duplus, E. Glorian, M. & Forest, C. Fatty acid regulation of gene transcription. *J. Biol. Chem.*, 2000; 275: 30749-30752.
- El-sohemy, A., Arvher, MC. Regulation of mevalonate synthesis in rat mammary glands by dietary n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids. *Cancer Res.* 1997; 57:3685-3687.

- European Food Information Council www.eufic.org (consultada 21 de abril de 2014)
- Fahy, E., Subramaniam, S., Brown, A.H., Glass, C.K., Merrill Jr., A.H., Murphy, R.C., Raetz, C.R.H., Russell, D.W., Seyama, Y., Shaw, W., Shimizu, T., Spener, F., van Meer, G., VanNieuwenhze, M.S., White, S.H., Witztum, J.L. & Dennis, E.A. A comprehensive classification system for lipids. *J. Lipid Res.*, 2005; 46: 839-861
- Fang, J.L., Vaca -c-e, Valsta, L.M., Mutanen, M. Determination of DNA adductsof malonaldehyde in humans: effects of dietary fatty acid composition. *Carcinogenesis*. 1996; 17: 1035-1040.
- Gunstone, F.D. Fatty acid structure. In F.D. Gunstone, J.L. Harwood and F.B. PDHGLAey, eds. *The Lipid Handbook*, Second Edition, Chapman and Hall, London. 1999; 1-19.
- Habermann, N., Christian, B., Luckas, B., Pool-Zobel, B., Lund, E., Glej, M. Effects of fatty acids on metabolism and cell growth of human colon cell lines of different transformation state. *Biofactors*. 2009; 35(5):460-467.
- Habermann, N., Lund, E., Pool-Zobel, B., Glej, M. Modulation of gene expression in eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid treated human colon adenoma cells. *Genes Nutr*. 2009; 4(1):73-76
- Hedelin, M., Chang, E., Wiklund, F., Bellocco, R., Klint, A., Adolfsson, J., Shaedi, K., Xu, J., Adami, H., Gronberg, H. Association of frequent consumption of fatty fish whit prostate cancer risk is modified by COX-2 polymorphism. *Int. J. Cancer* 2007; 120: 398-405
- Hofmanová, J., Vaculová, A., Koubková, Z., Hýzd'alová, M., Kozubík, A. Human fetal colon cells and colon cancer cells respond differently to butyrate and PUFAs. *Mol. Nutr. Food Res*. 2009; 53 Suppl 1:S102-S113.
- Holman R. The slow discovery of the importance of omega 3 essential fatty acids in human health. *J. Nutr*. 1998; 128:427S–433S.
- Igarashi, M., DeMar, Jr J., Ma, K., Chang, L., Bell, J., Rapoport, S. Docosahexaenoic acid synthesis from alpha-linolenic acid by rat brain is

unaffected by dietary n-3 PUFA deprivation. *J. Lipid Res.* 2007; 48:1150–1158.

- Igarashi, M., DeMar, Jr J., Ma, K., Chang, L., Bell, J., Rapoport, S. Upregulated liver conversion of alpha-linolenic acid to docosahexaenoic acid in rats on a 15 week n-3 PUFA-deficient diet. *J. Lipid Res.* 2007; 48:152–164.
- Jatoi, A., Rowland, K., Loprinzi, C., Sloan, J., Dakhil, S., MacDonald, N., Gagnon, B., Novotny, P., Mailliard, J., Bushey, T., Nair, S., Christensen, B; North Central Cancer Treatment Group. An eicosapentaenoic acid supplement versus megestrol acetate versus both for patients with cancer-associated wasting: a North Central Cancer Treatment Group and National Cancer Institute of Canada collaborative effort. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22:2469-2476.
- Jourdan, M., Mahéo, K., Barascu, A., Goupille, C., De Latour, M., Bougnoux, P., Rio, P. Increased BRCA1 protein in mammary tumors of rats fed marine omega-3 fatty acids. *Oncol. Rep.* 2007; 17:713-719.
- Jump, D.B. Dietary polyunsaturated fatty acids and regulation of gene transcription *Curr. Opin. in Lipidol.*, 2002; 13: 155-164.
- Jump, D.B. N-3 polyunsaturated fatty acid regulation of hepatic gene transcription. *Curr. Opin. in Lipidol.*, 2008; 19: 242-247.
- Kimura, Y., Kono, S., Toyomura, K., Nagano, J., Mozoue, T., Moore, M., Mibu, R., Tanaka, M., Kakeji, Y., Maehara, Y., Okamura, T., Ikejiri, K., Futami, K., Yasunami, Y., Maekawa, T., Takenaka, K., Ichimiya, H., Imaizumi, N. Meat fish and fat intake in relation to subsite specific risk of colorectal cancer: The Fukuoka Colorectal Cancer Study. *Cancer Sci.* 2007; 98: 590-597.
- Kobayashi, N., Barnard, R., Henning, S., Elashoff, D., Reddy, S., Cohen, P., Leung, P., Hong-Gonzalez, J., Freedland, S.J., Said, J., Gui, D., Seeram, N., Popoviciu, L.M., Bagga, D., Heber, D., Glaspy, J., Aronson, W. Effect of altering dietary omega-6/omega-3 fatty acid ratios on prostate cancer

membrane composition, cyclooxygenase-2, and prostaglandin E2. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12:4662-4670.

- Larsson, SC., Kumlin, M., Ingelman-Sundberg, M., Wolf, A. Dietary long-chain n-3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004; 63: 972-979
- Lee J.Y. & Hwang DH. Docosahexaenoic acid suppresses the activity of peroxisome proliferator-activated receptors in a colon tumor cell line. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002; 298:667-674.
- Lee J.Y. & Hwang, D.H. Dietary fatty acids and eicosanoids. *In* Chow, C.K., ed. *Fatty Acids in Foods and Their Health Implications*, CRC Press, London. 2008; 713-739
- López, A., Macaya, C., Efectos antitrombóticos y antiinflamatorios de los ácidos grasos omega-3. *Rev. Esp. Cardiol Supl.* 2006; 6(D):31-37.
- Mantovani, G., Macciò, A., Madeddu, C., Gramignano, G., Lusso, M., Serpe, R., Massa, E., Astarà, G., Deiana, L. A phase II study with antioxidants, both in the diet and supplemented, pharmacological support, progestagen, and anti-cyclooxygenase-2 showing efficacy and safety in patients with cancer-related anorexia/cachexia and oxidative stress. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006; 15:1030-1034.
- Moore, S.A., Hurt, E., Yoder, E., Sprecher, H. & Spector, A.A. Docosahexaenoic acid synthesis in human skin fibroblasts involves peroxisomal retroconversion of tetracosahexaenoic acid. *J. Lipid Res.*, 1995; 36: 2433-2443.
- Muir, KR., Hubner, RA., Liu, JF., Logan, RF., Grainge, M., Armitage, N., et al., Genetic variants of UGT1A6 influence risk of colorectal adenoma recurrence. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12(21):6585-6589.
- Muriana F.J.G., Los ácidos grasos omega-3 en la alimentación del paciente oncológico. Efectos anticancerígenos. *Soporte Nutricional en el Paciente Oncológico.* 2004; 7: 85.

- Narayanan, BA., Narayanan, NK., Simi, B., Reddy, BS. Modulation of inducible nitric oxide synthase and related proinflammatory genes by the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid in human colon cancer cells. *Cancer Res.* 2003; 63:972-979.
- Nassiff-Hadad, Meriño-Ibarra. Ácidos grasos omega-3: pescados de carne azul y concentrados de aceites de pescad. Lo bueno y lo malo. *Revista cubana de medicina.* 2003; 42(2).
- Nestel, PJ. Linolenate-derived polyunsaturated fatty acids and prevention of atherosclerosis. *Annu. Rev. Nutr.* 1990; 10:149-167
- Novak, tE., Babcock, TA., Jho, DH., Helton, WS., Espat, NJ. NF-KappaB inhibition by omega-3 fatty acids modulates LPS-stimulated macrophage TNF-alpha transcripción. *Am. J. Physiol.* 2003; 284: L84-L89
- Park, HJ., Kong, D., Iruela-Arispe, L., Begley, U., Tang, D., Galper, JB. 3-idroxy-3 methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors interfere with angiogénesis by inhibiting the geranylgeranylation of RhoA. *Circ. Res.* 2002; 91: 143-150.
- Organización Mundial de la Salud. (WHO) <http://www.who.int/cancer/detection/colorectalcancer/es/> (consultada 04 de marzo de 2014)
- Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura. (FAO) <http://www.fao.org/docrep/v4700s/v4700s07.htm>
- Parkin, D., Turano, L., Laudico, A., Esteban, D., Pisani, P. Reduction of Death Certificate Only (DCO) Registrations by Active Follow Back. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2002;(2):133-135.
- Paulsen, J., Elvsaas, J., Steffensen, I., Alexander, J. A fish oil derived concentrate enriched in eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid as ethyl ester suppresses the formation and growth of intestinal polyps in the Min mouse. *Carcinogenesis* 1997; 18:1905-1910.
- Petrik, M., McEntee, M., Johnson, B., Obukowicz, M., Whelan, J. Highly unsaturated (n-3) fatty acids, but not (alpha)-linolenic, conjugated linoleic or

(gamma)-linolenic acids, reduce tumorigenesis in Apc(Min/+) mice. *J. Nutr.* 2000; 130:2434-2443.

- Ramalho, T., Rocha, M., da Cunha, E., Freitas, M. The search for new COX-2 inhibitors: a review of 2002 – 2008 patents. *Expert Opinion on Therapeutic Patents* 2009; 19:1193-1228.
- Reese, A., Fradet, V., Witte, J. Omega-3 fatty acids, genetic variants in COX-2 and prostate cancer. *J Nutrigenet Nutrigenomics.* 2009; 2(3):149-58.
- Reseland, J.E., Anderssen, S.A., Solvoll, K., Hjermer, J., Urdal, P., Holme, I. & Drevon, C.A. Effect of long term changes in diet and exercise on plasma leptin concentrations. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2001; 73: 240-245.
- Sampath, H. & Ntambi, J.M. Polyunsaturated fatty acid regulation of genes of lipid metabolism. *Ann. Rev. Nutr.*, 2005; 25: 317-340.
- Samuelsson, B., Dahlen, S.E., Lindgren, J.A., Rouzer, C.A. & Serhan, C.N. Leukotrienes and lipoxins: structures, biosynthesis, and biological effects. *Science*, 1987; 237: 1171-1176.
- Sargent J. Fish Oils and Human Diet. *Br. J. Nutr.* 1997; 78: S5-S13
- Schwartz, SA., Hernandez, A., Mark Evers, B. The role of NK-KappaB/ikappaB proteins in cáncer: implications for novel treatment strategies. *Surg. Oncol.* 1999; 8:143-153.
- Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología. Compendio de cáncer 2000. Mortalidad/Morbilidad. Registro histopatológico de neoplasias malignas en México. 2002.
- Serhan, C.N., Clish, C.B., Brannon, J., Colgan, S.P., Chiang, N. & Kronert, K. Novel functional sets of lipid-derived mediators with antiinflammatory actions generated from omega-3 fatty acids via cyclooxygenase 2-nonsteroidal antiinflammatory drugs and transcellular processing. *J. Exp. Med.*, 2000; 192: 1197-1204.
- Serhan, C.N., Hong, S., Gronert, K., Colgan, S.P., Devch, P.R., Mirick, G. & Moussignac, R.L. Resolvins: a family of bioactive products of omega-3

fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals. *J. Exp. Med.*, 2002; 196: 1025-1037.

- Siezen, C., Van Leeuwen, A., Kram, N., Luken, M., Van Kranen, H., Kampman, E. Colorectal adenoma risk is modified by the interplay between polymorphisms in arachidonic acid pathway genes and fish consumption. *Carcinogenesis* 2005; 26: 449-457.
- Simopoulos AP. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother* 2002; 56:365-379.
- Smith, W.L., Marnett, L.J. & DeWitt, D.L. Prostaglandin and thromboxanes biosynthesis. *Pharmacol. Ther.*, 1991; 49: 153-179.
- Sprecher, H. The roles of anabolic and catabolic reactions in the synthesis and recycling of polyunsaturated fatty acids. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 2002; 67: 79-81
- Solomon, S., McMurray, J., Pfeffer, M., Wittes, J., Fowler, R., Finn, P., Anderson, W., Zauber, A., Hawk, E., Bertagnolli, M; Adenoma prevention with Celecoxib (APC). Study investigators. Cardiovascular risk associated with Celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *Engl. J. Med.* 2005
- Strawford, A., Antelo, F., Christiansen, M. & Hellerstein, M.K. Adipose tissue triglyceride turn over, de novo lipogenesis, and cell proliferation in humans measured with $2H_2O$. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2004; 286: E577-E588.
- Swamy, MV., Cooma, I., Patlolla, JM., Simi, B., Reddy, BS., Rao, CV. Modulation of cyclooxygenase-2 activities by the combined action of celecoxib and docosahexaenoic acid: novel strategies for colon cancer prevention and treatment. *Mol Cancer Ther.* 2004; 3:215-221.
- Szymczak, M., Murray, M., Petrovic, N. Modulation of angiogenesis by omega-3 polyunsaturated fatty acids is mediated by cyclooxygenases. *Blood* 2008; 111(7):3514-3521.

- Theodoratou, E., Mc Neill, G., Cetnarskyj, R., Farrington, S., Tenesa, A. Dietary fatty acids and colorectal cancer: a case-control study. *Am. J. Epidemiol* 2007; 166:181-195.
- Tvrdik, P., Westerberg, R., Silve, S., Asadi, A., Jakobsson, A., Cannon, B., Loison, G., Jacobsson, A. Role of a new mammalian gene family in the biosynthesis of very long chain fatty acids and sphingolipids. *J. Cell. Biol.* 2000; 149:707–718.
- Van Beelen, V., Roeleveld, J., Mooibroek, H., Sijtsma, L., Bino, R., Bosch, D., Rietjens, I., Alink, G. A comparative study on the effect of algal and fish oil on viability and cell proliferation of Caco-2 cells. *Food Chem. Toxicol.* 2007; 45(5):716-724.
- Varma, S., Eskin, M., Bird, R., Dolenko, B., Raju, J., Ijare, O., Bezabeh, T. Potential of magnetic resonance spectroscopy in assessing the effect of fatty acids on inflammatory bowel disease in an animal model. *Lipids* 2010; 45(9):843-854.
- Vemuri, M. & Kelley, D.S. The effects of dietary fatty acids on lipid metabolism. In Chow, C.K., ed. *Fatty Acids in Foods and their Health Implications*, CRC Press, London. 2008; 591-630.
- Villanueva Xavier. Papel de los ácidos grasos omega-3 en la prevención del cáncer de colon. *Rev. Esp. Nutr. Hum. Diet.* 2011;15(2):47-55.
- Von Schacky C. N-3 fatty acids and the prevention of coronary atherosclerosis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000;71 (Suppl):224S-227S.
- Wang, S., Gao, J., Lei, Q., Rozengurt, N., Pritchard, C., Jiao, J., Li, G., Roy-Burman, P., Nelson, P., Liu, X., Wu, H. Prostate-specific deletion of the murine Pten tumor suppressor gene leads to metastatic prostate cancer. *Cancer Cell* 2003; 4:209-221.
- Williams, D., Verghese, M., Walker, L., Boateng, J., Shackelford, L., Chawan, C. Flax seed oil and flax seed meal reduce the formation of aberrant crypt foci (ACF) in azoxymethane-induced colon cancer in fisher 344 male rats. *Food Chem. Toxicol.* 2007; 45:153-159.

- White, P.J. Fatty acids in oilseeds (vegetable oils). In Chow, K.C. ed. Fatty Acids in Foods and their Health Implications, CRC Press, New York, 2008; 227-262.
- Wood, J.D., Enser, M., Richardson, R.I. & Whittington, F.M. Fatty Acids in meat and meat products, In Chow, C.K., ed. Fatty acids in Foods and their Health implications CRC Press, London. 2008; 87-107.
- World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2002. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide.
- World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2008. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide.
- Yi Fan, Y., Spencer, T., Wang, N., Moyer, M., Chapkin, S. Chemopreventive n-3 fatty acids activate RXR α in colonocytes. Carcinogenesis 2003; 24: 1541-1548.
- Yu, W., Murray, NR., Weems, C., Chen, L., Guo, H., Ethridge, R., Ceci, JD., Evers, BM., Thompson, EA., Fields, AP. Role of cyclooxygenase 2 in protein kinase C beta II-mediated colon carcinogenesis. J. Biol. Chem. 2003; 278:11167-11174.