



NUTRIGENÓMICA EN LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER: UNA REVISIÓN SOBRE LA EFICACIA DE COMPUESTOS BIOACTIVOS

NUTRIGENOMICS IN CANCER PREVENTION: A REVIEW ON THE EFFICACY OF BIOACTIVE COMPOUNDS

Jennifer Nathaly Romero Meza ^{1*}

¹ Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Ambato, Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0348-5598>. Correo: jromero8395@uta.edu.ec

Pablo Andrés Cruz Hidalgo ²

² Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Ambato, Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0552-1721>. Correo: dr.pablocruzhidalgo@gmail.com

* Autor para correspondencia: jromero8395@uta.edu.ec

Resumen

El cáncer es una patología que representa una de las principales causas de muerte a nivel mundial y genera un impacto económico sumamente elevado en los sistemas de salud pública. Sin embargo, una considerable parte de los casos de cáncer podrían prevenirse mediante la adopción de hábitos alimentarios adecuados y la ingesta de alimentos ricos en nutrientes y sustancias bioactivas. El objetivo del presente estudio es sintetizar y evaluar los efectos y eficacia de ciertos compuestos bioactivos en la prevención de alteraciones genéticas, mejora del sistema inmune o reducción de la inflamación sistémica que pueden conducir al cáncer. Se llevó a cabo una revisión sistemática siguiendo las directrices PRISMA, en la que se incluyeron estudios de los últimos 5 años encontrados en la base de datos de la Biblioteca Cochrane. Teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión, se incluyeron un total de 16 ensayos clínicos aleatorizados. Los cuales develaron y apoyan que la incorporación de compuestos bioactivos presentes en los alimentos, como polifenoles, carotenoides, glucosinolatos, ácidos grasos omega-3, terpenos, fitoesteroles, lignanos y antioxidantes tienen un impacto positivo en la prevención del cáncer al participar en diversos mecanismos moleculares asociados al mismo.

Palabras clave: nutrigenómica; prevención del cáncer; inflamación; inmunidad; compuestos bioactivos

Abstract

Cancer is a disease that represents one of the leading causes of death worldwide and generates an extremely high economic impact on public health systems. However, a considerable number of cancer cases could be



Esta obra está bajo una licencia Creative Commons de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: revistabiosana@gmail.com



prevented through the adoption of appropriate dietary habits and the intake of foods rich in nutrients and bioactive substances. The aim of the present study is to synthesize and evaluate the effects and efficacy of certain bioactive compounds in the prevention of genetic alterations, improvement of the immune system or reduction of systemic inflammation that may lead to cancer. A systematic review was carried out following the PRISMA guidelines, in which studies from the last 5 years found in the Cochrane Library database were included. Considering the inclusion and exclusion criteria, a total of 16 randomized clinical trials were included. Which revealed and support that the incorporation of bioactive compounds present in food, such as polyphenols, carotenoids, glucosinolates, omega- 3 fatty acids, terpenes, phytosterols, lignans and antioxidants has a positive impact on cancer prevention by influencing various molecular mechanisms associated with it.

Keywords: *nutrigenomics; cancer prevention; inflammation; immunity; bioactive compounds*

Fecha de recibido: 06/12/2024

Fecha de aceptado: 30/01/2025

Fecha de publicado: 03/02/2025

Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud, el cáncer representa una de las principales causas de morbilidad a nivel mundial y aunque aproximadamente del 30 al 40% de los casos de cáncer pueden ser influidos por hábitos alimentarios, se presta muy escasa atención a la comprensión de la importancia de la nutrición para la prevención del cáncer (1,2) y la mayor atención en la investigación nutricional se enfoca en tratar problemas de sobrepeso, obesidad y enfermedades cardiometabólicas (3).

Diversas investigaciones han evidenciado que los patrones dietéticos desempeñan un papel fundamental en la reducción o aumento del riesgo de cáncer, ya que pueden generar un impacto sobre procesos implicados en la carcinogénesis como el daño genómico, señalización de procesos apoptóticos, respuesta inflamatoria y producción de radicales libres (3,4). Por ejemplo, dietas ricas fibra, frutas, verduras y cereales integrales, que aportan diversos compuestos bioactivos, han mostrado la reducción del riesgo de desarrollar ciertos tipos de cáncer, debido a su capacidad para restablecer el equilibrio inflamatorio mediante la mejora de la microbiota intestinal y la modulación epigenética de factores oncogénicos y oncosupresores, lo que contribuye además a disminuir la incidencia de tumorigénesis y aumentar la esperanza de vida (5,6).

Llevar una dieta saludable es un factor que disminuye el riesgo de contraer varias enfermedades crónicas no transmisibles, sin embargo, en la región de América Latina y El Caribe, la inseguridad alimentaria acompañada de la pobreza, desigualdad de ingresos, y el notable aumento de precios de los alimentos, además del déficit de conocimientos relacionados con alimentación y nutrición, generan que las personas no puedan llevar una dieta saludable y, por tanto, se incrementen problemas de malnutrición que dan lugar al padecimiento de enfermedades crónicas no transmisibles (7).



Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons* de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: revistabiosana@gmail.com



Solamente en Sudamérica, cerca de un 40,9% de la población se ve afectada por la inseguridad alimentaria y es una de las regiones en donde cerca de 131 millones de personas no pueden permitirse llevar una dieta saludable a causa de que este tipo de alimentación es cuatro veces más costoso que en otras regiones del mundo, y por otra parte, Ecuador, con un preocupante 37% de inseguridad alimentaria, se enfrenta a la imposibilidad de que los individuos puedan alimentarse adecuadamente, contribuyendo al desarrollo de patologías como el cáncer, que tan solo al año 2022 representó 16158 muertes, 30888 casos nuevos, donde el tercer y cuarto lugar en la lista de tipos de cáncer más frecuentes en el país son el cáncer de estómago y colorrectal (7,8), los mismos que pueden prevenirse con la eliminación de sustancias nocivas o compuestos mutágenos dietéticos presentes en ciertos alimentos o a su vez la introducción de alimentos ricos en nutrientes y sustancias bioactivas con potencial de prevenir el estrés oxidativo, daño genético, tumorigénesis e inestabilidad genómica (3,9,10)

En vista de lo anterior, la nutrigenómica surge como una ciencia que contribuye a reconocer el impacto de la dieta y la nutrición en la expresión de genes, buscando identificar y entender, como ciertos compuestos presentes en los alimentos pueden influenciar genes predisponentes a ciertas enfermedades, además de las reacciones de los genes de un individuo ante determinadas sustancias bioactivas (1,11). Además, es una especialidad que desempeña un rol sumamente importante en la atención sanitaria moderna, ya que contribuye a la prevención y tratamiento de enfermedades a través de la investigación y la práctica clínica (12), lo cual hace posible generar y orientar recomendaciones nutricionales o planes alimentarios precisos y personalizados, ya sea para prevenir o reducir el riesgo de padecer algún tipo de cáncer, así como para asistir tratamientos cuyo objetivo es disminuir potenciales riesgos de metástasis o también reducir y mejorar efectos secundarios asociados a terapias tradicionales contra el cáncer como la quimioterapia y radioterapia (11).

En este contexto, considerando que la investigación en cáncer aún enfrenta desafíos y las terapias modernas se ven limitadas a cirugías, quimioterapias o radioterapias que producen un sinnúmero de efectos secundarios y malestar en los pacientes, se vuelve imperativa la investigación y el desarrollo de alternativas que puedan prevenir esta patología además de mejorar no solamente la eficacia de las intervenciones y terapias, si no también la calidad de vida de los individuos y permitan obtener mejores pronósticos (13).

El presente estudio tiene como objetivos, a través de una revisión sistemática, identificar en la literatura científica actual, los efectos de ciertos alimentos, sus nutrientes y compuestos bioactivos en la expresión genética relacionada con el cáncer; determinar la eficacia de diversos nutrientes y compuestos bioactivos en la prevención de distintos tipos de cáncer; y finalmente, sintetizar los alimentos o compuestos que demuestran eficacia en contrarrestar las alteraciones genéticas asociadas con el cáncer, mejora del sistema inmune o reducción de la inflamación sistémica. Además, este estudio responde al Objetivo de Desarrollo Sostenible número 3, indicador 3.4.1 que hace referencia a la tasa de mortalidad atribuida a las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, la diabetes o las enfermedades respiratorias crónicas.

Materiales y métodos

Diseño de la revisión

El presente trabajo se realizó siguiendo pautas para una adecuada elaboración de revisiones sistemáticas establecidas en la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (14). A continuación, se describirán las diferentes etapas del proceso de elaboración.



Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons* de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: revistabiosana@gmail.com



Búsqueda Inicial

La búsqueda inicial tuvo lugar en febrero del 2024 utilizando la combinación de términos “nutrigenomics”, “cancer”, “prevention” en las bases de datos como Web of Science, PubMed y Cochrane Central Register of Controlled Trials, además de operadores booleanos AND y OR; con lo que se arrojaron resultados amplios y variados en cuanto a investigación nutrigenómica y sustancias estudiadas para la prevención del cáncer y distintos tipos del mismo. Siendo tal amplitud temática y la considerable cantidad de revisiones de tipo no sistemático, evidencia de la necesidad de llevar a cabo una revisión sistemática.

Búsqueda sistemática

La búsqueda sistemática se realizó nuevamente en junio del 2024. Se seleccionaron únicamente ensayos clínicos registrados en la Biblioteca Cochrane, específicamente en la sección Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), misma que redireccionó a publicaciones de PubMed y Embase. La elección de esta base de datos se basó su la capacidad para proporcionar ensayos clínicos de alta calidad y relevancia, así como en la facilidad de filtrado y selección de únicamente ensayos clínicos, garantizando una búsqueda más precisa, al evitar la inclusión de artículos de revisión y otro tipo de estudios.

Se empleó una estrategia de búsqueda en la que cada combinación de términos se exploró de manera individual. Los términos empleados fueron: “Nutrigenomics” and “Cancer”, “Nutrigenomics” and “Immunity”, “Nutrigenomics” and “Inflammation”, “Nutrigenomics” and “Antioxidants”, “Nutrigenomics” and “Omega 3”, “Nutrigenomics” and “Polyphenols”, “Nutrigenomics” and “Carotenoids”, “Nutrigenomics” and “Phytochemicals”, “Nutrigenomics” and “Vitamin D” “Cancer” and “Sulforaphane”, “Cancer” and “Phytochemicals”

Se obtuvieron un total de 256 resultados. Al delimitarse la búsqueda a publicaciones realizadas desde el 2020 hasta Julio del 2024, se redujo el número de resultados a 74. Posteriormente se identificaron y eliminaron 21 resultados que aparecieron duplicados, obteniendo un total de 53 resultados de los últimos 5 años. Antes de iniciar con la selección de artículos, se establecieron los criterios de inclusión y exclusión. Obteniendo finalmente un total de 16 artículos a incluir en la presente revisión.

Criterios de inclusión

- Estudios publicados en los últimos 5 años.
- Estudios a los que se pueda acceder al texto completo.
- Estudios publicados en inglés.
- Estudios que investiguen la exposición de algún compuesto bioactivo o alimento en alteraciones genéticas, vías de señalización o procesos moleculares relevantes para la proliferación celular y la prevención del cáncer.
- Estudios que investiguen la exposición de algún compuesto bioactivo o alimento en reducción del estrés oxidativo o inflamación.
- Estudios que investiguen la exposición de algún compuesto bioactivo o alimento en la potenciación de la inmunidad.
- Estudios que investiguen la exposición de algún compuesto bioactivo o alimento en la mejora de síntomas o complicaciones secundarias a tratamientos para el cáncer.





- Estudios que investigan la exposición de algún compuesto bioactivo o alimento en marcadores metabólicos relacionados con el incremento del riesgo de cáncer.

Criterios de Exclusión

- Estudios de nutrigenómica en el sector ganadero y otros sectores no relativos con la salud.
- Estudios realizados en animales (ratones).
- Estudios de aleatorización mendeliana.
- Estudios piloto.
- Estudios que investigan la exposición de algún compuesto bioactivo o alimento con un enfoque principal en el rendimiento deportivo.
- Estudios que investigan la exposición de algún compuesto bioactivo o alimento con un enfoque principal en enfermedades mentales, respiratorias o cardiovasculares, a menos que examinen mecanismos o procesos relevantes para la prevención del cáncer.
- Estudios que investiguen la exposición de algún compuesto bioactivo o alimento cuyo enfoque sea la biodisponibilidad, distribución o concentraciones en tejidos corporales, sin una relación directa con mecanismos o procesos relevantes para la prevención del cáncer.

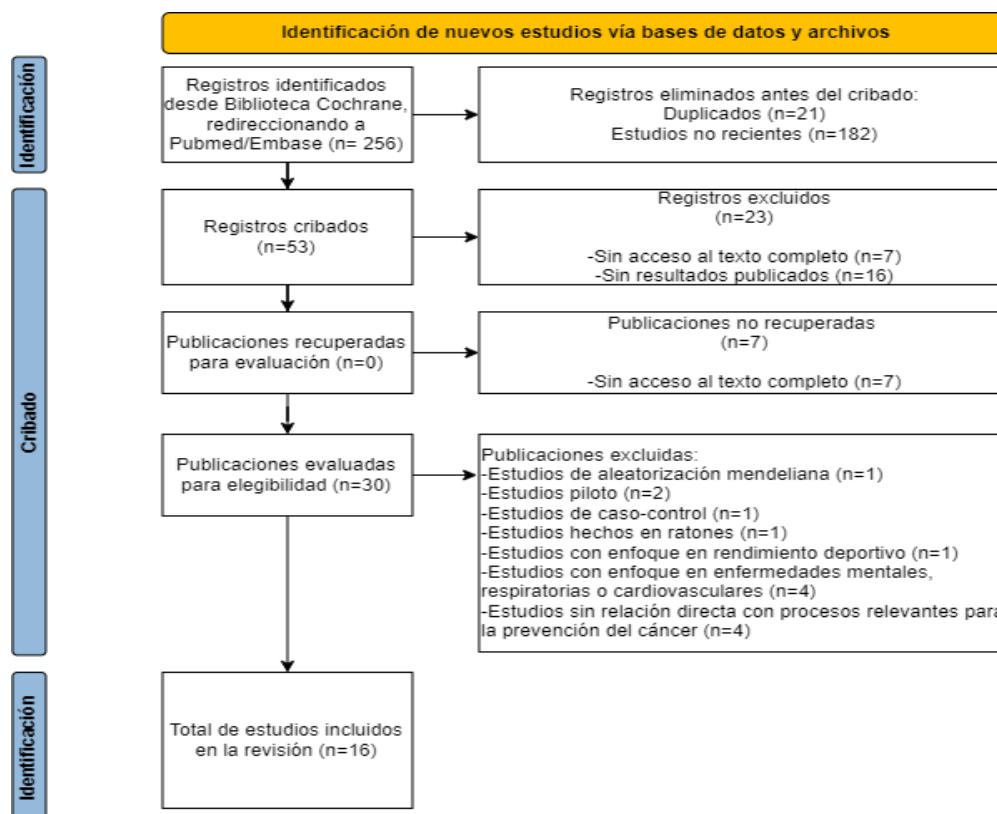


Figura 1. Diagrama de Flujo PRISMA

Fuente: Elaboración propia



Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons* de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: revistabiosana@gmail.com



Resultados y discusión

Los resultados obtenidos de los ensayos clínicos permitieron identificar patrones relevantes en la modulación de genes, vías de señalización y procesos relacionados con el cáncer posterior a la ingesta de determinados compuestos bioactivos. En la tabla 1, se presentan detalladamente los resultados en cuanto a las intervenciones con sustancias bioactivas de los diferentes ensayos clínicos.

Tabla 1. Revisión de intervenciones con sustancias bioactivas en alimentos: Impacto en alteraciones genéticas, vías de señalización, estrés oxidativo, inmunidad, prevención del cáncer y calidad de vida.

Título del artículo*	Fuente y País	Diseño del estudio	Participantes	Intervención	Resultados
Impacto de la ingesta de uva de mesa fresca en los niveles circulantes de microARNs en sujetos sanos: Una Modulación Significativa de las Vías Relacionadas con el Cáncer Gastrointestinal	(15) Italia	Ensayo clínico controlado aleatorizado	Grupo experimental: 21 sujetos sanos (6 hombres y 15 mujeres) con edad media de $47,4 \pm 9,5$ años Grupo control: 19 sujetos sanos (5 hombres y 14 mujeres) con edad media de $44,10 \pm 10,1$ años IMC $>25 <31$ (Kg/m ²)	Tratamiento dietético con 5g de uva fresca (Autum Royal sin semillas, caracterizada por ser rica en polifenoles) por Kg de peso corporal durante 21 días.	Se evidenciaron niveles circulantes de miARNs significativamente modificados. En el grupo control 11 miARNs fueron modificados, mientras que en el grupo experimental 20 miARNs se modificaron (18 regulados a la baja y 2 regulados al alza). Cinco de los miARNs están relacionados con el cáncer (colorrectal, pancreático, de vejiga, piel, sangre, endometrio, pulmón, tiroides y glioma) al verse involucrados en la modulación de vías relacionadas con el mismo (MAPK, Jak-STAT, vías de desregulación transcripcional, apoptosis, señalización de quimioquinas, receptor de células B, células T, Factor de Necrosis tumoral, Factor de Crecimiento Endotelial Vascular, Factor de Crecimiento Transformante Beta, Fagocitosis mediada por receptores Fc gamma, Citotoxicidad mediada por células Natural Killer, Migración transendotelial de leucocitos). Además, el análisis realizado en la Base de Datos "Human MicroRNA Disease Database" mostró que la mayoría de los miARNs significativamente modificados, estaban asociados con cánceres gastrointestinales.
Modificaciones multigenómicas	(16) Brasil	Ensayo clínico	34 hombres de entre 45 y 65 años de edad, con	Grupo experimental:	El consumo regular del extracto de mate provocó cambios





Nutrigenómica en la prevención del cáncer

en las células inmunes circulantes humanas en respuesta al consumo de un extracto rico en polifenoles de yerba mate (<i>Ilex paraguariensis</i> A. St.-Hil.) sugieren efectos protectores cardiometabólicos.		cruzado, controlado, aleatorizado, de dos brazos	no más de uno de los cinco criterios del síndrome metabólico (presión arterial superior a 130/85 mmHg, nivel de TAG en ayunas superior a 1,70 mmol/l, nivel de colesterol HDL en ayunas inferior a 1,04 mmol/l y azúcar en sangre en ayunas superior a 5,55 mmol/l.) establecidos según el NCEP ATP III (Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III	Dosis diaria de 2250 mg de extracto estandarizado de yerba mate durante 28 días, proporcionado en 9 cápsulas diarias (250mg de extracto seco/cápsula) que aportaron 581mg de ácidos cafeoilquímicos.	significativos en la expresión génica (2385 genes codificadores de proteínas, 6 miARNs y 244 lncARNs). Adicionalmente, afectó varias categorías funcionales biológicas que incluyen la adhesión y migración celular, el desarrollo y diferenciación celular, además de vías relacionadas con procesos celulares que incluyen señalización celular, motilidad e interacción celular, inflamación y funciones del sistema nervioso (vías de AMPc, PI3k-Akt, MAPK, Ras). Y finalmente, el consumo de extracto de yerba mate moduló proteínas y factores de transcripción (EGFR, NFkB1 y p53) relacionados principalmente con la proliferación celular e inflamación.
Acumulación de sulforafano y aliina en el tejido de la próstata humana	(17) Reino Unido	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, con diseño factorial 2x2	39 hombres en lista de espera para una biopsia transperineal de próstata (independientemente de tener un diagnóstico confirmado, controles o sospecha de cáncer de próstata) con edades de entre 18 a 80 años e IMC entre 19,5 y 35Kg/m2	Suplementación con BroccoMax (Glucorafina derivada de semillas de brócoli) y Kwai Heartcare (Metabolitos derivados del ajo: Allina, alicina, γ -glutamyl S-alil-L cisteína y S-alil-L cisteína). Los participantes consumieron 4 cápsulas diarias (2 cápsulas por tipo de suplemento) durante un mínimo de 4 semanas	Únicamente el sulforafano derivado de la glucorafina del brócoli se acumuló en el tejido prostático, lo cual puede estar relacionado con potenciales efectos protectores contra el cáncer, sin embargo no se encontraron asociaciones significativas entre el genotipo GSTM1 y los niveles de sulforafano.
Biodisponibilidad del sulforafano y actividad	(18) Estados Unidos	Ensayo clínico controlado,	98 hombres con edad de 21 años o más que no participaron en estudios	Suplementación con extracto de brotes de brócoli	Aunque la suplementación con extracto de brotes de brócoli aumentó los niveles de metabolitos





Nutrigenómica en la prevención del cáncer

quimiopreventiva en hombres que se presentan para biopsia de la glándula prostática: Un ensayo controlado aleatorizado		aleatorizado o doble ciego	o procedimientos para el cáncer de próstata, sin consumo previo de extracto de brotes de brócoli o medicamentos asociados con la inhibición de la histona deacetilasa. Sin alergias o enfermedades médicas relevantes	tratados con mirosinasa, suministrados a través de 2 cápsulas diarias que aportaban 100umol de sulforafano cada una.	de sulforafano en orina y plasma, no se observaron diferencias significativas en biomarcadores de tejido prostático relacionados con el cáncer de próstata. Sin embargo, se evidenciaron cambios en la expresión génica de los participantes. 40 genes, incluidos algunos implicados con el desarrollo del cáncer de próstata (AMACR y AELNC1) fueron reducidos en aquellos que recibieron la suplementación en comparación con el grupo placebo.
Ensayo cruzado aleatorizado que evalúa la desintoxicación de carcinógenos del tabaco mediante el extracto de semillas y brotes de brócoli en fumadores actuales	(19) Estados Unidos	Ensayo Clínico Aleatorizado o cruzado	49 sujetos fumadores activos (23 hombres y 26 mujeres) con edades de entre 37 a 73 años, con un historial de consumo de tabaco de al menos 20 paquetes al año y 10 cigarrillos diarios.	Administración en dosis bajas y altas de extracto de semillas y brotes de brócoli, por 2 semanas. Las dosis bajas aportaban 148umol de glucorafanina a través de 4 tabletas de Avmacol® y las dosis altas 296umol de glucorafanina a través de 8 tabletas de Avmacol®	La dosis alta del extracto de semillas y brotes de brócoli incrementó la detoxificación de carcinógenos de tabaco (Benceno, acroleína y crotonaldehído), mientras que las dosis baja incrementó la excreción únicamente del metabolito del benceno. Respecto a la expresión génica se observaron reacciones variadas en los participantes, probablemente debido a que algunos de sus genotipos tenían una menor capacidad de desintoxicación de carcinógenos. Sin embargo, independientemente de sus genotipos se evidenció que a mayor cantidad de sulforafano absorbido, mayor fue la activación de genes (NQO1 y GCLM) relacionados con la desintoxicación y protección celular.
Efectos agudos del consumo de jugo de <i>Passiflora setacea</i> sobre los factores de riesgo metabólico y el perfil de expresión genética en humanos	(20) Brasil	Ensayo Clínico Aleatorizado o doble ciego	12 hombres con una edad media de 48,66 ± 6,82 años con IMC entre 25 y 31Kg/m2, circunferencia de la cintura superior a 94cm. Todos los sujetos eran no fumadores y su nivel de actividad física era menor de 5 horas semanales.	Fase 1: 250ml de jugo de <i>Passiflora setacea</i> posterior a un periodo de establecer un entorno controlado, en el que los voluntarios consumieron	Posterior a la ingesta del jugo de <i>Passiflora setacea</i> disminuyeron los niveles de insulina HOMA- IR y aumentó el nivel de colesterol HDL. Aunque no se evidenciaron cambios en los niveles séricos de citocinas IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 e INF-γ, se observó que los niveles de IL-17A y TNF-α no aumentaron tras el consumo de jugo de





			Dos de los sujetos presentaban tres o cuatro factores que podrían definirlos como personas con síndrome metabólico	comidas libres de compuestos bioactivos Fase 2: 250ml de jugo de Passiflora setacea o bebida placebo en dos periodos distintos, con un intervalo de 10 días de lavado entre cada intervención	Passiflora setacea, a diferencia de lo ocurrido después del consumo del placebo. En el grupo que consumió el jugo de Passiflora setacea 1327 genes presentaron cambios en su expresión, mismos que están involucrados principalmente en procesos de señalización, diferenciación y adhesión celular, además de la transcripción del promotor de la ARN polimerasa, decodificación de proteínas implicadas en el daño tisular vascular, vías de señalización del AMPc, óxido nítrico, PI3k-Akt, MAPK, Ras/Rap, quimiocinas e interacción entre citocinas y sus receptores y, finalmente, factores de transcripción como el protooncogén C-Jun, proteína tumoral P53 y transductor de señales y activador de la transcripción 3 (STAT3). Adicionalmente, se identificaron más de 30 micro ARNs que sugieren que el jugo de Passiflora setacea podría afectar niveles de ARNm, células inmunes y sus funciones.
Informe provisional de un ECA doble ciego de 2 años de duración que evalúa el preparado de papaya fermentada para mejorar el sistema inmunitario, la salud endotelial y la calidad de vida en adultos mayores.	(21) Italia	Ensayo Clínico Aleatorizado o doble ciego	78 hombres y mujeres clínicamente estables, sanos, con edades de entre 60 y 75 años. 39 de los sujetos con IMC normal, 31 con IMC en rangos de sobrepeso y 8 con IMC en rangos de obesidad.	Grupo experimental: 1 sobre de 4,5g de preparación de papaya fermentada (2 veces al día) más una cápsula de placebo por la mañana, durante 11 meses Grupo control: 1 sobre con sabor a papaya (4,5g por día) más una cápsula de mezcla antioxidante	El tratamiento con la preparación de papaya fermentada sugiere una mejora en la función endotelial, ya que a los 2 y 6 meses incrementó significativamente los niveles de iNOS (Óxido Nítrico Sintasa Inducible) que volvió a los niveles basales al mes 11. Además, se asoció con una disminución importante de ADMA (Dimetilarginina asimétrica, inhibidora de una enzima responsable de la producción de óxido nítrico). Adicionalmente, en comparación con el grupo que recibió antioxidante, se observó que el grupo que consumió la preparación de papaya fermentada tuvo una





				(compuesta por 50 mg de galato de epigallocatequina, 20 mg de antocianidinas, 200 mg de trans-resveratrol, 80 mg de ubiquinol, 5 mg de zinc, 100 mg de extracto de Centella asiática y 200 UI de vitamina E.) por la mañana, durante 11 meses	menor cantidad de células mononucleares de sangre periférica apoptóticas, lo que sugiere un efecto protector contra la apoptosis celular. Por otra parte, no se observaron cambios significativos en biomarcadores relacionados con el estrés oxidativo (8-OHdG urinario), aunque se observaron mejoras del biomarcador en sujetos de más de 72 años o con IMC mayor a 27Kg/m2. Además, al evaluar la calidad de vida mediante el cuestionario Short From -36 Health Survey, se observó que el grupo que consumió la preparación de papaya fermentada tuvo mejoras en la calidad de vida, función física, salud general y componentes mentales.
Dieta enriquecida con antioxidantes sobre la expresión génica del estrés oxidativo y la inflamación: un ensayo controlado aleatorizado	(22) Italia	Ensayo clínico controlado, aleatorizado, con dos brazos	24 sujetos en buen estado de salud (16 mujeres y 8 hombres), con edades de entre 18 y 65 años e IMC de 19 a 29,90 Kg/m2. Se excluyeron aquellos con enfermedades agudas o crónicas, embarazo, lactancia, uso de medicamentos/suplementos o con dietas específicas. Además de quienes presentaban un consumo frecuente de bebidas ricas en flavonoides (té, infusiones, café, cacao y más de 500ml de jugos de frutas por día)	Grupo experimental: Dieta mediterránea complementada con un jugo compuesto por manzana (80%) y bergamota (20%) durante 2 semanas, con un periodo de lavado de 3 semanas. Este jugo poseía un alto contenido de vitamina C, fenoles y flavonoides Grupo control: Dieta mediterránea	En cuanto a la expresión génica se observaron cambios significativos en la expresión de citoquinas, enzimas y receptores nucleares relacionados con efectos antioxidantes, regulación de genes, respuesta inflamatoria e inmunitaria, crecimiento celular, apoptosis, catabolismo y cáncer (Factor inhibidor de la migración de macrófagos MIF, Receptor activador del proliferador de peroxisomas PPAR γ , Superóxido dismutasa SOD1 y receptor de vitamina D RVD). Adicionalmente, se evidenció a través de bioimpedancia eléctrica, de masa magra significativamente aumentados en los sujetos que consumieron el jugo mixto de manzana y bergamota, lo cual sugiere que el consumo regular de este jugo en conjunto con la dieta mediterránea podría contribuir con la disminución del riesgo de enfermedades crónicas no transmisibles.





Nutrigenómica en la prevención del cáncer

Interacciones Nutrigenéticas podrían modular el estado antioxidante y antiinflamatorio en pacientes suplementados con mastiha	(23) Grecia, Italia, Serbia	Ensayo clínico aleatorizado o doble ciego	87 sujetos hombres y mujeres de edades entre 18 y 67 años, con IMC en rangos de obesidad ($IMC \geq 30Kg/m^2$) y enfermedad de hígado graso no alcohólico. Que no consuman medicación hepatotóxica, alcohol, drogas, suplementos ricos en antioxidantes o fitoquímicos, prebióticos o probióticos y antibióticos.	Grupo experimental: Suplementación con 2,1g diarios de Mastiha (<i>Pistacia lentiscus</i> , caracterizada por ser rica en fitoesteroles, terpenos, compuestos fenólicos, proteínas de arabinogalactan o y polibeta-merceno) durante 6 meses, distribuidos a través de cápsulas de 0,35g en tres dosis diarias.	En los pacientes con $IMC > 35Kg/m^2$ que fueron suplementados con Mastiha se observaron variantes genéticas relacionadas con un aumento en los niveles de actividad de Glutación peroxidasa, IL-10 y el estado antioxidante total. Además, en dicho grupo se identificaron variantes genéticas asociadas con una reducción de los niveles de IL-6 y en la expresión del gen de TNF- α .
Los genes de angiogénesis del tejido adiposo son regulados a la baja por la suplementación con polifenoles de uva durante un ensayo de sobrealimentación en humanos.	(24) Francia	Ensayo clínico aleatorizado o	42 hombres sanos, sin enfermedades preexistentes importantes, con una edad de entre 25-28 años	Sobrealimentación con un exceso de 50% del gasto energético total de los participantes y suplementación con 2g diarios de polifenoles de uva, durante 31 días	En el grupo suplementado con polifenoles de uva se modificó la expresión de 352 genes, mientras que solamente 163 genes se modificaron en el grupo placebo. Además, la expresión de 812 genes fue diferente entre ambos grupos, de los cuales 41 genes relacionados con la angiogénesis se regularon a la baja en el grupo suplementado con polifenoles. Por otra parte, se observó un aumento plasmático de los polifenoles quercetina e isorhamnetina, mismos que inhibieron la migración de células endoteliales de la vena umbilical humana, lo cual, en el contexto de la angiogénesis sugiere la capacidad de los polifenoles en inhibir o reducir la formación de nuevos vasos sanguíneos, pudiendo desempeñar un papel fundamental en procesos de diseminación del cáncer, crecimiento tumoral, metástasis, etc.





Nutrigenómica en la prevención del cáncer

Análisis comparativo de los efectos del aceite de pescado y el fenofibrato sobre los perfiles metabólicos plasmáticos en individuos obesos y con sobrepeso	(25) Países bajos	Ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego y cruzado	20 sujetos (10 hombres y 10 mujeres) con una edad promedio de 52 años, y un índice de masa corporal (IMC) promedio de 33 ± 5 Kg/m ² .	Tratamiento con 3,7g diarios de aceite de pescado (caracterizado por ser rico en ácidos grasos omega 3) durante 6 semanas. Con un periodo de lavado de al menos 2 semanas.	El tratamiento con aceite de pescado demostró cambios importantes en el perfil metabólico plasmático. En los sujetos sometidos al tratamiento con aceite de pescado se observó un aumento en una enzima involucrada en la síntesis de ácidos grasos insaturados. Gracias a esto aumentaron triglicéridos insaturados, lisofosfatidilcolina, fosfatidilcolina, ésteres de colesterol y se redujeron varias especies de triglicéridos saturados, lo cual sugiere un papel clave en el desarrollo y progresión del cáncer, ya que el incremento o disminución de determinados lípidos en el organismo puede influir en la inflamación, el estrés oxidativo, señalización y ciclo celular.
Efectos fitoquímicos del consumo de isoflavonas de soya sobre los niveles de vitamina D y calcio en mujeres pre y postmenopáusicas con cáncer de mama positivo hormonal HER2 neu negativo	(26) Irak	Ensayo clínico aleatorizado	120 mujeres pre y postmenopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama hormonal positivo y HER2 neu negativo, sin metástasis y con edades de entre 25 y 75 años	Administración de isoflavonas de soya en dosis bajas (35mg) y altas (70mg)	La administración de isoflavonas de soya indicó aumentos significativos de vitamina D en las participantes, lo cual sugiere un posible beneficio entre las isoflavonas de soya y el metabolismo de la vitamina D, que está implicada en la proliferación, apoptosis, diferenciación, inflamación, invasión, angiogénesis y metástasis del cáncer de mama.





Los perfiles de metabolitos plasmáticos y urinarios se ven afectados por el aumento en la ingesta de frijoles blancos en la dieta de los sobrevivientes del cáncer colorrectal: un ensayo controlado aleatorio	(27) Estados Unidos	Ensayo clínico aleatorizado o simple ciego	20 sujetos sobrevivientes de cáncer colorrectal que hayan completado su tratamiento oncológico al menos 4 meses antes del estudio, con sobrepeso u obesidad (IMC entre 25 y 35Kg/m2)	Administración de 35g de polvo de frijoles blancos (navy beans) cocidos, incorporados en una comida (17,5g) y en un refrigerio (17,5g) diariamente, durante 4 semanas	Con el consumo del polvo de frijoles blancos, se observaron diferencias significativas en los perfiles de metabolitos en plasma y orina asociados con propiedades protectoras contra el cáncer colorrectal. En plasma y en orina se observó la modulación de varios aminoácidos, nucleótidos, xenobióticos, ácidos fenólicos, lípidos y compuestos orgánicos implicados en mecanismos relacionados con el control y prevención del cáncer (Apoptosis celular, supresión de carcinogénesis inducida por sustancias químicas, síntesis de poliaminas importantes para estabilizar la estructura del ADN, inhibición de marcadores de lesiones preneoplásicas y enzimas reguladas al alza en varios tipos de cánceres)
Efecto de la Silimarina como terapia adjunta en combinación con Sofosbuvir y Ribavirina en pacientes con Hepatitis C: Un ensayo Clínico Reducido	(28) Pakis-tán	Ensayo clínico aleatorizado o	30 sujetos diagnosticados con infección por el virus de Hepatitis C, con edades de entre 18 y 50 años. Que no hayan recibido tratamiento con Interferón pegilado y Ribavirina, sin enfermedades autoinmunes o previas como cáncer, insuficiencia cardíaca, renal o respiratoria.	Terapia con antivirales en conjunto con 400mg/ día de Silimarina (derivado de Silybum marianum) durante un periodo de 8 semanas.	La terapia adjunta con Silimarina aumentó el conteo de plaquetas y actividad de los marcadores superóxido dismutasa, estatus antioxidante total y glutatión reducido. Además redujo significativamente los niveles de enzimas hepáticas (ALT, AST, ALP y bilirrubina total) y de marcadores de estrés oxidativo (glutatión oxidado, malondialdehído y gamma-glutamyl transferasa)
Efectos de un compuesto herbal basado en Plantago ovata en la prevención y tratamiento de la mucositis oral en pacientes con cáncer de mama que reciben quimioterapia: Un ensayo	(29) Irán	Ensayo clínico aleatorizado, controlado, doble ciego, cruzado	28 pacientes de entre 17 y 65 años de edad, con cáncer de mama y que desarrollaron mucositis durante la quimioterapia, que no utilizaran medicamentos que afecten las glándulas salivales, enjuagues bucales, alcohol o saliva artificial. Y sin	Tratamiento con un compuesto herbal formado por 500mg de cáscara de Plantago ovata, disuelta en 30ml de agua y tres gotas de vinagre, suministrado a manera de enjuague bucal	El protocolo de cuidado oral acompañado del tratamiento con el compuesto herbal mejoró la calidad de vida de los pacientes y demostró una reducción significativa del grado de mucositis, dolor y xerostomía.





aleatorizado, controlado, doble ciego, cruzado.			antecedentes de deficiencias inmunológicas, trastornos depresivos o del tejido conectivo, radioterapia en cabeza y cuello, enfermedades renales, hepáticas o que afectaran las glándulas salivales.	tres veces al día, durante dos semanas a partir del primer día del ciclo de quimioterapia, acompañado de un protocolo de cuidado oral, que consistía en usar cepillos dentales suaves, evitar bebidas calientes, alimentos ácidos, picantes, crudos o con corteza dura.	
Producción de enterolignanos en un estudio de intervención con linaza en mujeres estadounidenses posmenopáusicas de ascendencia africana y europea	(30) Estados Unidos	Ensayo clínico aleatorizado y cruzado	252 mujeres posmenopáusicas de entre 45 y 75 años de edad, autoidentificadas de ascendencia africana o europea, sin terapia de remplazo hormonal y que en los últimos dos meses no consumieran suplementos de linaza, hormonas no recetadas o antibióticos.	Administración de 10g diarios de linaza molida durante 6 semanas	Con el consumo de la linaza molida se observó un impacto positivo en la producción de enterolignanos y la composición de la microbiota intestinal en ambos grupos. En mujeres de ascendencia africana se observó principalmente una reducción significativa de bacterias potencialmente patógenas (Fusobacteria, Pyramidobacter, Odoribacter) asociadas con enfermedades como el cáncer colorrectal y enfermedades cardiovasculares. Mientras que en mujeres de ascendencia europea se observó una mayor producción de enterolignanos (Enterolactona, Lactobacillus, ruminisclostridia, Victivallus) lo cual sugiere un menor riesgo de enfermedades crónicas.

*Los títulos de todas las investigaciones se muestran en español.

Discusión

Los ensayos clínicos analizados permiten identificar que varios compuestos bioactivos presentes en los alimentos, como polifenoles, flavonoides, glucosinolatos, isoflavonas, lignanos, terpenos, antioxidantes y carotenoides desempeñan un papel importante en la prevención del cáncer, al participar en diversos mecanismos relacionados con la modulación de genes implicados en la apoptosis y proliferación celular, así como en vías y mecanismos relacionados con la inflamación, estrés oxidativo y mejora de la respuesta inmunitaria.



Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons* de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: revistabiosana@gmail.com



Los principales mecanismos biológicos que explican estos resultados son la interacción de los compuestos bioactivos en la modulación de vías MAPK, PI3K-AKT y JAK- STAT que son esenciales en la regulación del ciclo y proliferación celular, la inflamación, estrés oxidativo y expresión génica relacionada con el cáncer. Estos hallazgos concuerdan con investigaciones previas que sugieren la eficacia de la ingesta de alimentos ricos en sustancias bioactivas en la prevención de algunos tipos de cáncer.

Por ejemplo, un estudio realizado en Brasil demostró que con la combinación de sulforafano y vitamina D era posible inducir la citotoxicidad de células de cáncer de próstata a través de mecanismos tales como la inducción del estrés oxidativo, daño del ADN y activación de la autofagia en las células cancerígenas (31). Además de que el sulforafano combinado con vitamina D logró la activación de proteínas proapoptóticas, disminución de proteínas antiapoptóticas y mediante una modulación de las vías JNK y MAPK, un aumento en niveles de especies reactivas de oxígeno y autofagia en las células tumorales (31).

Así mismo, en un estudio se observó que en células de hepatocarcinoma, osteosarcoma y cáncer de mama, el sulforafano y sus metabolitos inducen la muerte celular a través de la apoptosis, detención del ciclo celular e incluso el daño del ADN, mismo que impide la actividad clonogénica y modula las vías MAPK y AKT (32).

Por otra parte, diversos estudios epidemiológicos señalan que la ingesta de carotenoides (especialmente alfa-caroteno, beta-caroteno y licopeno) reduce el riesgo de cáncer gástrico y además mejora el pronóstico de la patología, además de que altos niveles séricos de los mismos, se asocian inversamente con el riesgo de desarrollar cáncer gástrico (33). Adicionalmente, estudios in vivo confirman la actividad anticancerígena del licopeno al regular procesos oxidativos, inflamatorios, inducción de apoptosis, inhibición de la división celular, angiogénesis y formación de metástasis, particularmente en el cáncer de próstata (34).

Sin embargo, un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados con muestras variables de 391 a 39 876 participantes, señala que la suplementación con betacaroteno no tiene efectos beneficiosos sobre la incidencia del cáncer y al contrario, podría tener efectos potencialmente perjudiciales sobre el cáncer del pulmón especialmente en fumadores, por lo que es indispensable establecer un nivel máximo tolerable de ingesta de betacaroteno (35).

Por otro lado, una gran cantidad de estudios indican que los polifenoles, principalmente el resveratrol, antocianinas, curcumina, quercetina y galato de epigallocatequina actúan sobre la carcinogénesis y están relacionados con un menor riesgo de desarrollar cáncer, gracias a sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias además de su capacidad para alterar el epigenoma de las células cancerosas al influenciar diversos mecanismos del ciclo celular que pueden dar lugar la reparación del ADN, apoptosis, inactivación de oncogenes y activación de genes supresores de tumores (4,36–38)

Aunado a esto, estudios recientes sugieren que la adopción de la dieta mediterránea, caracterizada por un consumo regular de cereales integrales, verduras, frutas, legumbres, aceite de oliva, pescados frescos y vino, contribuye positivamente para prevenir el riesgo de cáncer, ya que aporta todas las vitaminas, micronutrientes y antioxidantes necesarios, además de que ejerce un efecto sobre vías de neuroinflamación y señalización celular y se asocia a una reducción significativa de mortalidad general por cáncer colorrectal, gástrico, respiratorio, pancreático, de mama, hígado, próstata, cabeza y cuello (4,39–41).





Con base en la evidencia mencionada, es necesario reconocer que el cáncer, al ser una patología multifactorial, requiere que tanto su prevención, como terapias convencionales se complementen con la adopción de patrones dietéticos más saludables. Esto implica la investigación continua, desarrollo de estrategias y trabajo multidisciplinario para prevenirlo, orientar recomendaciones acertadas y mejorar el conocimiento en alimentación y nutrición de personas más susceptibles o que han cursado con esta patología.

Estudios recientes señalan que abordar esta patología de manera multidisciplinar permite mejorar la coordinación y comunicación entre los profesionales de la salud, dando lugar a mejoras en la adherencia a estrategias preventivas, resultados clínicos y decisiones terapéuticas. Lo cual asegura que la población reciba cuidados adecuados, mejore su calidad de vida y en conjunto con los profesionales de salud, sean capaces de tomar decisiones basadas en evidencia (42,43).

En este contexto, la nutrigenómica abre puertas a futuros estudios y ofrece herramientas prometedoras para generar avances importantes no solo para la prevención y promoción de la salud, sino también para garantizar una mayor seguridad alimentaria y calidad de los sistemas alimentarios, especialmente en países como Ecuador, donde es fundamental maximizar el acceso y consumo de alimentos que promueven la salud de la población.

Al integrar el conocimiento de cómo algunos genes pueden modificarse a través del consumo de sustancias bioactivas, es posible promover el consumo de alimentos económicos, saludables y de fácil acceso como algunos mencionados en la revisión. Esto permite que a pesar de la inseguridad alimentaria existente en el país, las personas conozcan y puedan beneficiarse de alimentos que optimizan su salud y reducen los riesgos asociados a enfermedades como el cáncer.

Es importante recalcar que, pesar de los innovadores avances en el campo de la nutrigenómica y la evidencia sumamente prometedora respecto al impacto de los compuestos bioactivos en la prevención del cáncer, existen algunas limitaciones que deben ser consideradas para este tipo de estudios. Entre estas se encuentra el acceso limitado a tecnologías avanzadas y costosas, como las utilizadas para la secuenciación del ADN, que son esenciales para explorar las interacciones entre genes y nutrientes a nivel molecular.

Por otra parte, representa un desafío adicional la variabilidad genética en conjunto con factores ambientales y otras condiciones que deben controlarse en los ensayos clínicos. Por ejemplo, la hiporexia ocasionada por la propia enfermedad que puede dificultar la ingesta adecuada de alimentos a pesar de sus beneficios, lo que a su vez deteriora el estado inmunológico. Y sumado a esto, otros factores externos como la exposición a mutágenos o carcinógenos y la interindividualidad de la dieta que complican aún más la interpretación de resultados.

Es importante mencionar que la presente revisión sistemática en sí presenta la limitación de haber incluido estudios con poblaciones sumamente heterogéneas, ya que si se hubiese delimitado a una población específica los datos disponibles sobre estudios de intervención resultarían escasos.





Conclusiones

El presente estudio reafirma la importancia de la nutrigenómica como una estrategia innovadora y prometedora para la prevención del cáncer. Al investigar los efectos a niveles genéticos y moleculares que poseen ciertos compuestos bioactivos presentes en los alimentos, esta ciencia constituye una herramienta sumamente beneficiosa para lograr personalizar recomendaciones y brindar intervenciones nutricionales que optimicen la salud, la calidad de vida y reduzcan significativamente la carga global de cáncer.

Entre los alimentos analizados en la revisión, se destacan algunos que son de fácil acceso y poseen costos económicos: frutas como las uvas, papaya y manzana, vegetales crucíferos como el brócoli, legumbres como los fréjoles blancos y soya, semillas de linaza y aceite de pescado, se establecen como alternativas ideales para incorporar en patrones dietéticos enfocados en la prevención de distintos tipos de cáncer.

El consumo regular de estos alimentos, al contener cantidades importantes de compuestos bioactivos como polifenoles, carotenoides, glucosinolatos, ácidos grasos omega 3, terpenos fitoesteroles, lignanos y antioxidantes demuestran ser una estrategia viable para la prevención del cáncer ya que poseen una notable capacidad para modular genes e influir directamente en procesos clave como la desintoxicación de carcinógenos, modulación de vías de señalización relacionadas con la inflamación, el estrés oxidativo y respuesta inmunitaria, además de dar lugar a la activación de procesos relacionados con la proliferación celular, apoptosis y angiogénesis e incluso mejorar algunos síntomas ocasionados por las terapias anticancerígenas convencionales.

No obstante, las limitaciones en los estudios analizados, como la heterogeneidad de las poblaciones y los desafíos metodológicos asociados a la variabilidad genética, exposición a mutágenos o carcinógenos además de otras variables dietéticas e individuales, evidencian la necesidad de investigaciones futuras que consideren estos aspectos para generar recomendaciones más específicas.

En el contexto de inseguridad alimentaria, especialmente en Ecuador, se recomienda implementar políticas públicas y estrategias que promuevan la incorporación de alimentos ricos en compuestos bioactivos en la dieta diaria de la población. Además, se sugiere fomentar la investigación para encontrar alternativas similares a alimentos y plantas que demuestran potencial en la prevención del cáncer pero no están disponibles en el país, como es el caso de la Bergamota, Pasiflora Setacea, Silimarina, Plantago ovata y Pistacia lentiscus.

Asimismo, se recomienda implementar estrategias que permitan regular la producción y comercialización de alimentos con potencial carcinogénico, con el objetivo de mejorar la salud pública y disminuir el impacto de enfermedades relacionadas con la alimentación.

Referencias

1. Srivastava S, Dubey AK, Madaan R, Bala R, Gupta Y, Dhiman BS, et al. Emergence of nutrigenomics and dietary components as a complementary therapy in cancer prevention. *Environ Sci Pollut Res* [Internet]. 2022 Dec 11;29(60):89853–73. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s11356-022-24045-x>
2. OMS. Cáncer [Internet]. 2022 [cited 2024 Apr 10]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
3. Malcomson FC, Mathers JC. Translation of nutrigenomic research for personalised and precision





- nutrition for cancer prevention and for cancer survivors. *Redox Biol* [Internet]. 2023;62:102710. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.102710>
4. DIVELLA R, DANIELE A, SAVINO E, PARADISO A. Anticancer Effects of Nutraceuticals in the Mediterranean Diet: An Epigenetic Diet Model. *Cancer Genomics - Proteomics* [Internet]. 2020 Jun 23;17(4):335–50. Available from: <http://cgpi.iarjournals.org/lookup/doi/10.21873/cgp.20193>
5. Xiaogang H, Sharma M, saif I, Ali G, Li X, Salama ES. The role of nutrition in harnessing the immune system: a potential approach to prevent cancer. *Med Oncol* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Oct 9];39(12):1–17. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12032-022-01850-5>
6. Visioli F, Grande S, Bogani P, Galli C. The role of antioxidants in the Mediterranean diets: Focus on cancer. *Eur J Cancer Prev*. 2004;13(4):337–43.
7. FAO; FIDA; UNICEF; PMA; OPS. Panorama regional de la seguridad alimentaria y nutricional - América Latina y el Caribe 2022. Hacia una mejor asequibilidad de las dietas saludables [Internet]. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO). 2023. 1–158 p. Available from: <https://doi.org/10.4060/cc3859es>
8. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview [Internet]. Vol. 149, *International Journal of Cancer*. 2024. Available from: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/218-ecuador-fact-sheet.pdf>
9. Loria-kohen V, Gonzales-Rodriguez E. Alimentacion y estilo de vida en la prevencion del cancer. 2022; Available from: <https://scielo.isciii.es/pdf/nh/v39nspe3/0212-1611-nh-39-nspe3-74.pdf>
10. Rogers PC, Barr RD. The relevance of nutrition to pediatric oncology: A cancer control perspective. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2020 Jun 25;67(S3):1–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.28213>
11. Ray SK, Mukherjee S. Nutrigenomics and Lifestyle Facet- A Modulatory Molecular Evidence in Progression of Breast and Colon Cancer with Emerging Importance. *Curr Mol Med* [Internet]. 2022 May 2 [cited 2024 Apr 10];22(4):336–48. Available from: <https://www.eurekaselect.com/192560/article>
12. Marcum JA. Nutrigenetics/Nutrigenomics, Personalized Nutrition, and Precision Healthcare. *Curr Nutr Rep* [Internet]. 2020 Dec 23;9(4):338–45. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s13668-020-00327-z>
13. Kang JX. Nutrigenomics and Cancer Therapy. *Lifestyle Genomics* [Internet]. 2013;6(3):I–II. Available from: <https://karger.com/JNN/article/doi/10.1159/000355340>
14. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2024 Jun 10];74(9):790–9. Available from: <http://www.revespcardiol.org/es-declaracion-prisma-2020-una-guia-articulo-S0300893221002748>
15. Tutino V, De Nunzio V, Milella RA, Gasparro M, Cisternino AM, Gigante I, et al. Impact of Fresh Table Grape Intake on Circulating microRNAs Levels in Healthy Subjects: A Significant Modulation of Gastrointestinal Cancer-Related Pathways. *Mol Nutr Food Res* [Internet]. 2021 Nov 21;65(21):1–10. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02337517/full?highlightAbstract=tab%7Cof%7Cimpact%7Cgrap%7Cgrape%7Cfresh%7Ctable>
16. Ruskovska T, Morand C, Bonetti CI, Gebara KS, Cardozo Junior EL, Milenkovic D. Multigenomic





- modifications in human circulating immune cells in response to consumption of polyphenol-rich extract of yerba mate (*Ilex paraguariensis* A. St.-Hil.) are suggestive of cardiometabolic protective effects. *Br J Nutr* [Internet]. 2023;129(2):185–205. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02407283/full?highlightAbstract=nutrigenomics%7Cimmun%7Cnutrigenom%7Cimmunity>
17. Livingstone T, Saha S, Bernuzzi F, Savva G, Troncoso P, Traka M, et al. Accumulation of Sulforaphane and Alliin in Human Prostate Tissue. *Nutrients* [Internet]. 2022;14(16). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02456080/full?highlightAbstract=sulforaphane%7Ccancer%7Csulforaphan>
 18. Zhang Z, Garzotto M, Davis EW, Mori M, Stoller WA, Farris PE, et al. Sulforaphane Bioavailability and Chemopreventive Activity in Men Presenting for Biopsy of the Prostate Gland: A Randomized Controlled Trial. *Nutr Cancer* [Internet]. 2020;72(1):74–87. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01956775/full?highlightAbstract=sulforaphane%7Ccancer%7Csulforaphan>
 19. Bauman JE, Hsu CH, Centuori S, Guillen-Rodriguez J, Garland LL, Ho E, et al. Randomized Crossover Trial Evaluating Detoxification of Tobacco Carcinogens by Broccoli Seed and Sprout Extract in Current Smokers. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2022;14(9). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02394370/full?highlightAbstract=sulforaphane%7Ccancer%7Csulforaphan>
 20. Duarte I de AE, Milenkovic D, Borges TKDS, Rosa AJ de M, Morand C, de Oliveira L de L, et al. Acute effects of the consumption of passiflora setacea juice on metabolic risk factors and gene expression profile in humans. *Nutrients* [Internet]. 2020;12(4). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02131205/full?highlightAbstract=nutrigenomics%7Cimmun%7Cnutrigenom%7Cimmunity>
 21. Lorenzetti A, Osato M, He F, Aperio C, Ayala A, Rasulova S, et al. Interim report from a 2-year double-blind RCT testing fermented papaya preparation on immune enhancement, endothelial health and QOL in elderly adults. *Funct Foods Heal Dis* [Internet]. 2023;13(2):69–81. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02596287/full?highlightAbstract=nutrigenomics%7Cimmun%7Cnutrigenom%7Cimmunity%0A>
 22. Gualtieri P, Marchetti M, Frank G, Smeriglio A, Trombetta D, Colica C, et al. Antioxidant-Enriched Diet on Oxidative Stress and Inflammation Gene Expression: A Randomized Controlled Trial. *Genes (Basel)* [Internet]. 2023;14(1). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02516903/full?highlightAbstract=nutrigenomics%7Cnutrigenom%7Cinflammation%7Cinflamm>
 23. Kanoni S, Kumar S, Amerikanou C, Kurth MJ, Stathopoulou MG, Bourgeois S, et al. Nutrigenetic Interactions Might Modulate the Antioxidant and Anti-Inflammatory Status in Mastiha-Supplemented Patients With NAFLD. *Front Immunol* [Internet]. 2021;12(May):1–11. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02273517/full?highlightAbstract=nutrigenomics%7Cnutrigenom%7Cinflammation%7Cinflamm>
 24. Delage P, Ségrestin B, Seyssel K, Chanon S, Vieille-Marchiset A, Durand A, et al. Adipose tissue angiogenesis genes are down-regulated by grape polyphenols supplementation during a human





- overfeeding trial. J Nutr Biochem [Internet]. 2023;117:109334. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02571224/full?highlightAbstract=nutrigenomics%7Cpolyphenols%7Cnutrigenom%7Cpolyphenol>
25. Michielsen CCJR, Hangelbroek RWJ, Bragt MCE, Verheij ER, Wopereis S, Mensink RP, et al. Comparative Analysis of the Effects of Fish Oil and Fenofibrate on Plasma Metabolomic Profiles in Overweight and Obese Individuals. Mol Nutr Food Res [Internet]. 2022;66(2):1–8. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02383471/full?highlightAbstract=nutrigenomics%7Cnutrigenom%7C3%7Comega%7Comega>
26. Radi IA, Al-Hashimi O, Ameen NA, Alhilfi HS, Abdullah A, Alshewered A. Phytochemical effects of soy isoflavones consumption on urinary estrogen levels in premenopausal and postmenopausal women with breast cancer. Rom J Diabetes, Nutr Metab Dis [Internet]. 2023;30(2):222–30. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02518710/full?highlightAbstract=phytochem%7Cancer%7Cphytochemicals>
27. Zarei I, Baxter BA, Oppel RC, Borresen EC, Brown RJ, Ryan EP. Plasma and urine metabolite profiles impacted by increased dietary navy bean intake in colorectal cancer survivors: A randomized-controlled trial. Cancer Prev Res [Internet]. 2021;14(4):497–508. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02276082/full?highlightAbstract=phytochem%7Cancer%7Cphytochemicals>
28. Ahmed S, Ullah N, Parveen S, Javed I, Jalil NAC, Murtey M Das, et al. Effect of Silymarin as an Adjunct Therapy in Combination with Sofosbuvir and Ribavirin in Hepatitis C Patients: A Miniature Clinical Trial. Oxid Med Cell Longev [Internet]. 2022;2022. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02373124/full?highlightAbstract=phytochem%7Cancer%7Cphytochemicals>
29. Hasheminasab FS, Hashemi SM, Dehghan A, Sharififar F, Setayesh M, Sasanpour P, et al. Effects of a Plantago ovata-based herbal compound in prevention and treatment of oral mucositis in patients with breast cancer receiving chemotherapy: A double-blind, randomized, controlled crossover trial. J Integr Med [Internet]. 2020;18(3):214–21. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02098320/full?highlightAbstract=phytochem%7Cancer%7Cphytochemicals>
30. McCann SE, Hullar MAJ, Tritchler DL, Cortes-Gomez E, Yao S, Davis W, et al. Enterolignan production in a flaxseed intervention study in postmenopausal us women of african ancestry and european ancestry. Nutrients [Internet]. 2021;13(3):1–14. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02277207/full?highlightAbstract=phytochem%7Cancer%7Cphytochemicals>
31. Tuttis K, Machado ART, Santos PW da S, Antunes LMG. Sulforaphane Combined with Vitamin D Induces Cytotoxicity Mediated by Oxidative Stress, DNA Damage, Autophagy, and JNK/MAPK Pathway Modulation in Human Prostate Tumor Cells. Nutrients. 2023;15(12).
32. dos Santos PW da S, Machado ART, De Grandis RA, Ribeiro DL, Tuttis K, Morselli M, et al. Transcriptome and DNA methylation changes modulated by sulforaphane induce cell cycle arrest, apoptosis, DNA damage, and suppression of proliferation in human liver cancer cells. Food Chem Toxicol [Internet]. 2020;136:111047. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.111047>





33. Chen QH, Wu BK, Pan D, Sang LX, Chang B. Beta-carotene and its protective effect on gastric cancer. *World J Clin Cases*. 2021;9(23):6591–607.
34. Kapała A, Szlendak M, Motacka E. The Anti-Cancer Activity of Lycopene: A Systematic Review of Human and Animal Studies. *Nutrients*. 2022;14(23):1–14.
35. Zhang Y, Yang J, Na X, Zhao A. Association between β -carotene supplementation and risk of cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev* [Internet]. 2023 Aug 10 [cited 2024 Oct 24];81(9):1118–30. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/nutrit/nuac110>
36. Das P, Kemiseti D, Jahan FI, Spriha SE, Raka SC. A Comprehensive Review on the Formation of Carcinogens from Food Products with Respect to Different Cooking Methods. *J Pharm Res Int*. 2021;(August):360–72.
37. Briguglio G, Costa C, Pollicino M, Giambò F, Catania S, Fenga C. Polyphenols in cancer prevention: New insights (Review). *Int J Funct Nutr*. 2020;1(2):1–11.
38. Patra S, Pradhan B, Nayak R, Behera C, Das S, Patra SK, et al. Dietary polyphenols in chemoprevention and synergistic effect in cancer: Clinical evidences and molecular mechanisms of action. *Phytomedicine* [Internet]. 2021;90(March):153554. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153554>
39. Fagbohun OF, Gillies CR, Murphy KPJ, Rupasinghe HPV. Role of Antioxidant Vitamins and Other Micronutrients on Regulations of Specific Genes and Signaling Pathways in the Prevention and Treatment of Cancer. *Int J Mol Sci*. 2023;24(7).
40. Capurso C, Vendemiale G. The Mediterranean Diet Reduces the Risk and Mortality of the Prostate Cancer: A Narrative Review. *Front Nutr*. 2017;4(August).
41. Schwingshackl L, Hoffmann G. Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: An updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cancer Med*. 2015;4(12):1933–47.
42. Berardi R, Morgese F, Rinaldi S, Torniai M, Mentrasti G, Scortichini L, et al. Benefits and limitations of a multidisciplinary approach in cancer patient management. *Cancer Manag Res*. 2020;12:9363–74.
43. Heinke MY, Vinod SK. A review on the impact of lung cancer multidisciplinary care on patient outcomes. *Transl Lung Cancer Res*. 2020;9(4):1639–53.

