

Avance y Perspectiva

Revista de divulgación del CINVESTAV

El papel de la vitamina A en el cáncer cervicouterino

Karina Galache · Friday, May 31st, 2024

Categorías: Ciencias Naturales y de la Salud, Zona Abierta

La alimentación tiene un papel preponderante en el estado general de salud. Una dieta equilibrada aporta nutrimentos esenciales, que constituyen los diferentes grupos de nutrientes: proteínas, carbohidratos, grasas, minerales y vitaminas. Estas últimas juegan un papel crucial tanto para mantener la salud como para hacer frente a la enfermedad. El estrés nutricional es un estado de tensión física desencadenado por una dieta insuficiente o poco saludable, que induce una mayor susceptibilidad a infecciones por una respuesta inmunológica deficiente. Se sabe que la Vitamina A (VA) es un micronutriente liposoluble esencial para la protección contra las enfermedades de las mucosas genitourinarias, gastrointestinal, ocular, epidérmica y de vías respiratorias (Theodosiou *et al.*, 2010).

La VA (también llamada retinol) y sus metabolitos activos pertenecen a la familia de los retinoides. En general, tienen actividad biológica similar, siendo el ácido retinoico (AR) el metabolito convergente con mayor actividad efectora. Los retinoides son considerados como “Vitamina A preformada” se encuentran en ciertos alimentos de origen animal como pescado, hígado, productos lácteos y huevo. En productos de origen vegetal como hortalizas (camote, espinacas, zanahoria y brócoli) y frutas (melón, mango) se encuentran los carotenos (β -caroteno, γ -caroteno y β -criptoxantina), también llamados carotenoides “provitamina A” (Figura 1), que son pigmentos sintetizados en las plantas y convertidos en metabolitos funcionales de la VA en el intestino (NIH, 2023).



Figura 1. Estructuras químicas del grupo de moléculas de la familia de Vitamina A. a) retinoides; b) carotenos; c) metabolitos activos; d) metabolitos de eliminación. Modificado de: Theodosiou *et al.*, 2010.

Los retinoides y los carotenos son absorbidos en el intestino; estas dos formas de VA se convierten en retinol y luego se oxidan para formar retinal y ácido retinoico (AR). En el hígado, los ésteres de retinilo son la forma de almacenamiento de la VA en el organismo; finalmente, los productos del metabolismo de la VA son eliminados por enzimas de la familia 26 del Citocromo P450 (CYP26). El AR tiene varios estereoisómeros, el AR *all-trans* (ATRA), *13-cis* AR y *9-cis* AR; estas moléculas viajan al núcleo para unirse con sus receptores nucleares. El ATRA se une sólo con los

receptores de ácido retinoico (RAR), mientras que 9-*cis* AR es el ligando principal de los receptores a retinoides X (RXR). Los heterodímeros RAR-RXR forman una estructura funcional, que les permite regular la expresión de cientos de genes al unirse a elementos específicos de respuesta al ácido retinoico (RARE) en diferentes lugares del genoma (Figura 2) (Guo X. *et al.* 2022).



Figura 2. Vía metabólica de la Vitamina A. Modificado de: Guo X. *et al.* 2022.

Los metabolitos activos de la VA son importantes para la proliferación y diferenciación celular, así como para diversas funciones biológicas del organismo como la visión, el funcionamiento correcto del sistema inmune, reproducción, embriogénesis, así como en el crecimiento y desarrollo, por lo que es importante consumir una cantidad apropiada de VA que dependerá de la edad, sexo y del estado fisiológico de la persona (incluyendo el embarazo). La cantidad diaria promedio recomendada de Vitamina A para una mujer adulta es de 700 microgramos, mientras que durante la lactancia es de 1300 microgramos (Tabla 1). Sin embargo, el consumo en exceso de retinoides puede ser perjudicial para la salud; los síntomas causados por intoxicación son dolor de cabeza, visión borrosa, náuseas, mareos, dolores musculares y problemas con la coordinación. En el embarazo, cantidades elevadas de VA podrían ocasionar defectos congénitos al feto. En los casos graves de intoxicación por VA, pueden conducir hasta el coma y la muerte.



Tabla 1: Cantidades diarias recomendadas de consumo de Vitamina A. EAR: Equivalentes de actividad de retinol. *Equivalente a la ingesta media de Vitamina A en lactantes sanos amamantados. Obtenida de: National Institutes of Health, 2023.

En México y en muchos países en desarrollo, la deficiencia de vitamina A es común, en especial entre los niños; también existen grupos susceptibles a presentar esta insuficiencia como bebés prematuros, bebés, embarazadas y madres que amamantan, personas con fibrosis quística, personas con enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn), colitis ulcerosa o enfermedad celíaca y enfermedades metabólicas como la diabetes. La deficiencia de Vitamina A en el organismo puede causar problemas con la visión; el síntoma más común es la xerofthalmia (incapacidad de ver con poca luz). Cuando la cantidad necesaria de Vitamina A se mantiene baja por años, puede presentarse anemia y anormalidades en la inmunidad. En los epitelios disminuye la capacidad de diferenciación celular y se ha demostrado que contribuye al desarrollo del cáncer (Gariglio *et al.*, 2009).

El cáncer representa un grupo heterogéneo de enfermedades multifactoriales en las que algunas células del organismo pierden el control de procesos como la división y la diferenciación celular, lo que les permite transformarse y después pueden diseminarse a otras partes del cuerpo. Se ha descrito que el aumento de ATRA en diferentes tipos de cáncer es debido a la alteración de enzimas involucradas en el metabolismo de VA, específicamente la aldehído deshidrogenasa (ALDH). La inhibición propia de ALDH disminuye ATRA y con ello aumenta la proliferación

celular, reduce la apoptosis en células de cáncer de ovario, próstata, cervicouterino y pulmonar. Por otro lado, la ausencia de los receptores nucleares de retinoides en la señalización de AR, en particular, la falta de RXR γ y RAR α incrementa la proliferación celular; en respuesta a esta alteración, los niveles de apoptosis y la expresión genes supresores de tumores aumenta en el epitelio cervical de modelos murinos (Ocadiz-Delgado *et al.*, 2012; Fagbohun *et al.*, 2023; Brown, 2023).

En el laboratorio de Oncología Molecular del Departamento de Genética y Biología Molecular dirigido por el Doctor Patricio Gariglio, realizamos investigación básica y aplicada en los procesos del desarrollo del cáncer, usando aproximaciones con modelos *in vitro* (líneas celulares), así como *in vivo* (modelos murinos). En éstos se prueban tratamientos con compuestos que permitan entender, describir y generar evidencia para el desarrollo de biomarcadores moleculares para el diagnóstico, pronóstico y terapias coadyuvantes del cáncer implementando la nutrigenómica. Hemos descrito y desarrollado estudios que han relacionado a los metabolitos del AR (ATRA) y sus receptores (RXR y RAR) con el cáncer. Además, demostramos en modelos murinos que la deficiencia nutricional de VA es un factor para la aparición temprana que lesiones cervicales de alto grado e incluso cáncer cervicouterino cuando está presente la oncoproteína E7 del Virus del Papiloma Humano (VPH) de alto riesgo (Ocadiz-Delgado *et al.*, 2021). También describimos qué alteraciones en sus receptores, en especial el receptor RXR, generan lesiones cervicales cancerosas e inflamación incrementada en el cérvix del modelo transgénico (Ocadiz-Delgado *et al.*, 2012).

El estudio en estos modelos murinos ha generado evidencia de la importancia de la VA en la prevención y desarrollo de cáncer y en especial del cáncer cervicouterino. En ratones transgénicos con expresión disminuida de RAR α , observamos lesiones cervicales de bajo grado e inflamación crónica y aguda (Albino-Sanchez *et al.*, 2016). Posteriormente, en el modelo transgénico K14E7 se expuso que la deficiencia de VA, lleva al desarrollo de neoplasias cervicales de alto grado y cáncer cervicouterino. Con estos resultados se reafirmó que los micronutrientes, en especial la VA, tiene un impacto en la transformación celular carcinogénica a nivel genómico. Actualmente desarrollamos un sistema que permite evaluar si es posible la prevención o la regresión de lesiones precancerosas al reintegrar la VA en la dieta. Es decir, se pretende disminuir la aparición de lesiones cervicales y cáncer cervicouterino al restituir una dieta que contenga VA.

Estos resultados permitirán establecer nuevos tratamientos farmacológicos y de uso seguro en humanos con la Vitamina A, permitiendo demostrar la importancia de la nutrición, el metabolismo y la inmunidad como blanco terapéutico, con lo que se proponen nuevas herramientas de diagnóstico y tratamiento en la población mexicana con alta incidencia de enfermedades de tipo nutricional y metabólico que favorecen la inmunosupresión y facilitan el desarrollo de cáncer. Al comprobarse que lesiones cervicales tanto de bajo como de alto grado se pueden revertir restaurando el nivel de VA, se generará una base sólida para el desarrollo de protocolos clínicos con la administración de VA en pacientes con neoplasias intraepiteliales cervicales y cáncer cervicouterino. Lo anterior brinda una esperanza accesible y segura para apoyar los tratamientos actuales, con incremento en el éxito de éstos.

Referencias

Albino-Sanchez, M. E., Vazquez-Hernandez, J., Ocadiz-Delgado, R., Serafin-Higuera, N., León-Galicia, I., Garcia-Villa, E., Hernandez-Pando, R., & Gariglio, P. (2016). Decreased RAR β expression induces abundant inflammation and cervical precancerous lesions. *Experimental Cell Research*, 346(1), 40–52. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2016.05.010>

Brown, G. (2023). Targeting the Retinoic Acid Pathway to Eradicate Cancer Stem Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(3), 2373. <https://doi.org/10.3390/ijms24032373>

Fagbohun, O. F., Gillies, C. R., Murphy, K. P. J., & Rupasinghe, H. P. V. (2023). Role of Antioxidant Vitamins and Other Micronutrients on Regulations of Specific Genes and Signaling Pathways in the Prevention and Treatment of Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(7), 6092. <https://doi.org/10.3390/ijms24076092>

Gariglio, P., Gutiérrez, J., Cortés, E., & Vázquez, J. (2009). The Role of Retinoid Deficiency and Estrogens as Cofactors in Cervical Cancer. *Archives of Medical Research*, 40(6), 449–465. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2009.08.002>

Guo, X., Wang, H., Xu, J., & Hua, H. (2022). Impacts of vitamin A deficiency on biological rhythms: Insights from the literature. *Frontiers in Nutrition*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.886244>

Institute of Medicine, F. and N. B. (2001). *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc*. National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/10026>

Jan, N., Sofi, S., Qayoom, H., Haq, B. U., Shabir, A., & Mir, M. A. (2023). Targeting breast cancer stem cells through retinoids: A new hope for treatment. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 192, 104156. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2023.104156>

National Cancer Institute. (2023). *About Cancer*. National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services.

Ocadiz-Delgado, R., Serafin-Higuera, N., Alvarez-Rios, E., García-Villa, E., Tinajero-Rodríguez, M., Rodríguez-Uribe, G., Escobar-Wilches, D. C., Estela Albino-Sánchez, M., Ramírez-Rosas, A., Sierra-Santoyo, A., Hernández-Pando, R., Lambert, P., & Gariglio, P. (2021). Vitamin A deficiency in K14E7HPV expressing transgenic mice facilitates the formation of malignant cervical lesions. *Apmis*, 129(8), 512–523. <https://doi.org/10.1111/apm.13159>

Ocadiz-Delgado R, Castañeda-Saucedo E, Indra AK, Hernandez-Pando R, Flores-Guizar P, Cruz-Colin JL, Recillas-Targa F, Perez-Ishiwara G, Covarrubias L, Gariglio P. RXR β deletion and E6E7 oncogene expression are sufficient to induce cervical malignant lesions in vivo. *Cancer Lett*. 2012 Apr 28;317(2):226-36. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2011.11.031>

Office of Dietary Supplements, & National Institutes of Health, U. (2022, June 15). *Vitamin A and Carotenoids*. Health Information.

Theodosiou, M., Laudet, V., & Schubert, M. (2010). From carrot to clinic: an overview of the retinoic acid signaling pathway. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 67(9), 1423–1445. <https://doi.org/10.1007/s00018-010-0268-z>

This entry was posted on Friday, May 31st, 2024 at 11:58 pm and is filed under [Ciencias Naturales y de la Salud, Zona Abierta](#)

You can follow any responses to this entry through the [Comments \(RSS\)](#) feed. Both comments and pings are currently closed.