

Los beneficios potenciales de los extractos de frutos secos en el tratamiento del cáncer

Dr. Christian Chapa González,
Dra. Jazmín Cristina Stevens Barrón
Universidad Autónoma de Ciudad Juárez
christian.chapa@uacj.mx

Resumen

El cáncer es un problema de salud pública muy serio en México y en el mundo, con millones de personas afectadas cada año. A pesar de los avances en su tratamiento, diagnóstico y prevención, el cáncer sigue siendo una de las principales causas de muerte, y su incidencia se espera que continúe en aumento. No obstante, la investigación e innovación en el campo no se detienen. Constantemente se desarrollan nuevas estrategias para mejorar los tratamientos y aumentar la supervivencia de los pacientes. En los últimos años, los compuestos bioactivos han ganado relevancia en la investigación contra el cáncer. Estos compuestos, como los tocoles y los fenoles, han mostrado un potencial prometedor como complementos a las terapias convencionales, como la quimioterapia. Se ha comprobado científicamente que el consumo de nueces, ricas en estos compuestos, ofrece beneficios significativos para la salud, incluidos efectos antioxidantes que ayudan a reducir el riesgo de diversos tipos de cáncer. La nanomedicina está emergiendo como una herramienta clave para potenciar el uso de extractos ricos en tocoles y fenoles, optimizando su efectividad en combinación con terapias tradicionales. Por ejemplo, se han formulado nanoestructuras que combinan quimioterapias con extractos de nuez para aumentar la eficacia de los tratamientos y reducir sus efectos adversos. El panorama de las formulaciones de sistemas de nanomedicina con extractos de tocoles y fenoles es alentador, sin embargo la investigación científica debe fortalecerse para consolidar avances hacia terapias más seguras y eficaces.

¿Podrá la nanomedicina con extractos de compuestos bioactivos abrir nuevas fronteras en la investigación contra el cáncer y transformar los tratamientos actuales? Aun no tenemos la respuesta, lo cierto es que nos estamos acercando. Los compuestos bioactivos son sustancias naturales o sintéticas que interactúan con organismos vivos, produciendo efectos biológicos específicos. Estos compuestos pueden tener propiedades beneficiosas para la salud o ser utilizados en tratamientos médicos. Los extractos de compuestos bioactivos se han mostrado efectivos como coadyuvantes en tratamientos contra el cáncer. El cáncer es una enfermedad multifactorial compleja que afecta cada año a millones de personas en todo el mundo [1]. Por ello, si al lector le preguntamos si conoce algún caso en su familia o conocidos sobre cáncer es muy probable que su respuesta sea afirmativa porque se trata de un problema de salud pública mundial muy serio. Nuestro conocimiento acerca de las causas del cáncer ha permitido avanzar hacia nuevas formas de tratamiento, diagnóstico y prevención, pero el cáncer sigue siendo una de las principales causas de muerte a nivel mundial,

a pesar de los avances. De hecho, se ha pronosticado que el cáncer siga estando en los primeros lugares de muertes a nivel mundial en los próximos años y sigan creciendo los números de incidencia y mortalidad [2].

Hoy en día, los investigadores no descansan en buscar innovaciones en el tratamiento buscando aumentar las tasas de supervivencia y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Recientemente se han registrado avances importantes en la investigación, prevención y el tratamiento del cáncer [3] (Figura 1), como en 2006 cuando se aprobó la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) que causa aproximadamente el 70% de todos los casos de cáncer de cuello de útero; en 2010 la primera, y hasta ahora única, vacuna derivada de células dendríticas (inmunitarias) del paciente de cáncer de próstata metastásico que ya no responde a la terapia hormonal; en 2017, la terapia CAR-T personalizada, que es una terapia inmunológica que utiliza células del sistema inmunitario modificadas genéticamente para atacar células cancerosas, y en 2018 se aprueba el primer fármaco dirigido

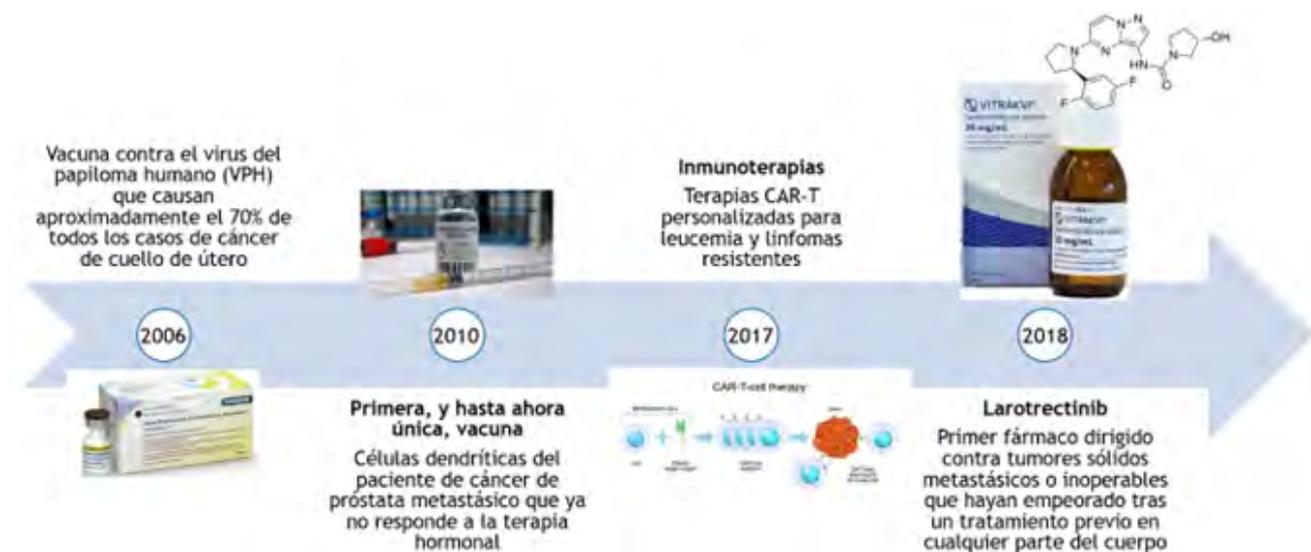


Figura 1. Hitos recientes en la investigación, prevención y el tratamiento del cáncer, elaborado con información de [3].

contra tumores sólidos metastásicos o inoperables que hayan empeorado tras un tratamiento previo en cualquier parte del cuerpo.

Especies reactivas de oxígeno (ROS) y su impacto en el cáncer

A pesar de sus efectos secundarios significativos, la quimioterapia sigue siendo la opción más común o el tratamiento estándar para muchos tipos de cáncer. Aunque es eficaz en destruir células cancerosas, también afecta a las células sanas. Las quimioterapias son responsables de elevar los niveles de unas moléculas denominadas especies reactivas de oxígeno, ROS por sus siglas en inglés para Reactive Oxygen Species [6]. Estas ROS son moléculas de oxígeno altamente reactivas que pueden dañar las células si se producen en exceso. Están involucradas en procesos biológicos normales, pero también en el desarrollo de enfermedades. El equilibrio en-

tre la generación y la eliminación de ROS mantiene el nivel normal de ROS en la célula. En niveles normales, las ROS apoyan las funciones de las células sanas como la defensa inmunológica, la estabilidad genómica, la regulación de la transcripción y traducción; sin embargo, el aumento de los niveles de ROS favorece la inestabilidad genética, acelera la progresión del ciclo celular, la señalización oncogénica, la reprogramación metabólica, el crecimiento celular aberrante [7]. Y si los niveles de ROS continúan aumentando favorecen la muerte de las células cancerosas, la detención del ciclo celular, la senescencia, la muerte celular (Figura 2). Existen fármacos quimioterapéuticos generadores de oxidantes que son administrados para lograr una sobrecarga de ROS para que las células cancerosas mueran [8].

Los ROS son muy variados y se ha estudiado cuál es su principal fuente, cómo actúan y cuál es su sistema de depuración. Por ejemplo, uno de

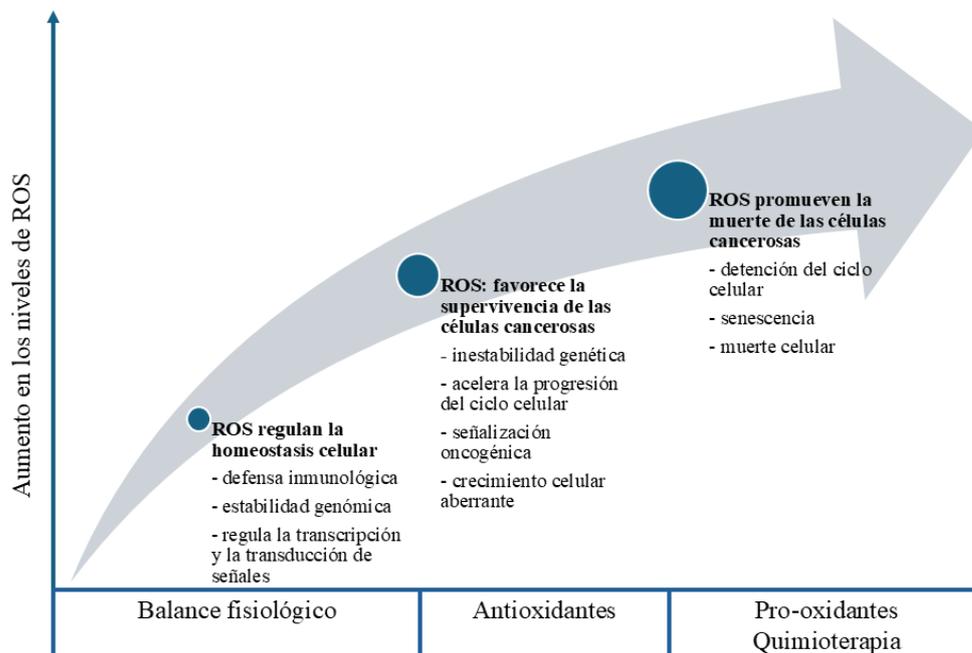


Figura 2. Las especies reactivas del oxígeno (ROS) como agentes de señalización celular y fisiológica. Elaborada con información de [6], [7], [8].

estos ROS es el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), una molécula que puede ser eliminada mediante proteínas específicas conocidas como proteínas diana. Estas proteínas actúan como interruptores redox (un proceso químico que implica transferencia de electrones) en la comunicación celular, a través de un mecanismo llamado modificaciones postraduccionales, donde se producen cambios en moléculas internas, como la oxidación de grupos de azufre y metionina (componentes de las proteínas), así como de centros metálicos en proteínas, selenoproteínas y lípidos oxidados [7]. Otro ROS relevante es el peroxil ($ROO\cdot$), una molécula que se genera a partir del H_2O_2 . Este ROS tiene un efecto dañino directo sobre las membranas celulares a través de un proceso llamado peroxidación, que básicamente “destruye” la estructura de la membrana, provocando la muerte de la célula. Afortunadamente, el organismo cuenta con defensas naturales contra estos radicales, como los antioxidantes intrínsecos, que son moléculas específicas producidas por el cuerpo para neutralizar los ROS y prevenir da-

ños. Sin embargo, cuando los niveles de ROS se acumulan más allá de lo que los antioxidantes intrínsecos pueden manejar, es necesario recurrir a antioxidantes exógenos. Estos son compuestos bioactivos que podemos obtener a través de una dieta rica en alimentos antioxidantes o mediante suplementos nutricionales. Estos antioxidantes ayudan a equilibrar los niveles de ROS, protegiendo a las células de posibles daños.

El papel antioxidante de los compuestos bioactivos de los frutos secos

Los compuestos bioactivos son sustancias naturales que, al ser consumidas, pueden tener efectos positivos en la salud. Estos se encuentran en una variedad de alimentos, incluyendo frutas, verduras y, particularmente, en los frutos secos. Entre estos compuestos se destacan los polifenoles, los flavonoides, los ácidos grasos omega-3 y las vitaminas como la E, que tienen propiedades

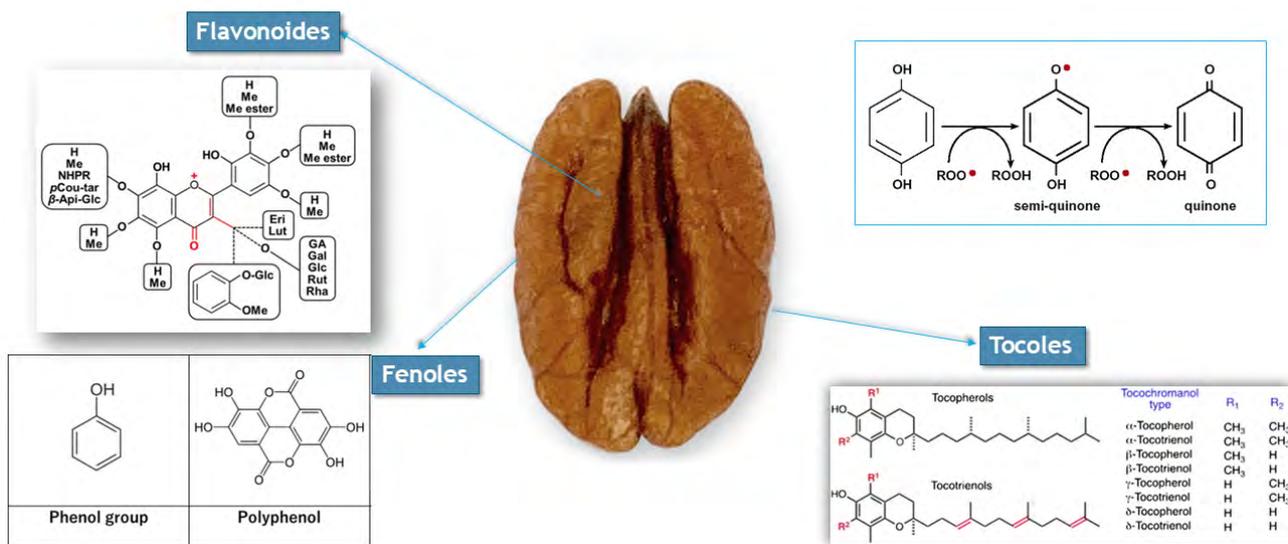


Figura 3. La nuez como fuente de compuestos bioactivos, entre ellos los flavonoides, fenoles y tocoles. En el recuadro se muestra una reacción entre un fenol y una ROS, peroxil $ROO\cdot$; al reaccionar dos ROS son reducidos por una molécula del fenol, mostrando su efecto antioxidante.

antioxidantes. El principal mecanismo de acción de los antioxidantes es su capacidad para interactuar con las ROS que se producen naturalmente en el cuerpo. Las ROS, aunque necesarias en pequeñas cantidades para funciones celulares, pueden acumularse en niveles elevados bajo ciertas condiciones, como el estrés, la mala alimentación o incluso durante tratamientos como la quimioterapia. Para que las ROS no dañen el ADN, las proteínas y las membranas celulares de las células sanas, se pueden emplear los antioxidantes presentes en los frutos secos, como los tocoferoles y los fenoles, que tienen la capacidad de interceptar y neutralizar estos radicales libres. Por ejemplo, los fenoles, gracias a su estructura química, pueden interactuar con los ROS y reducir su capacidad de dañar las células. En la Figura 3 puede verse algunos compuestos bioactivos derivados de la nuez y un recuadro con la reacción de un polifenol con el radical peroxil. Gracias a esa reacción en consecuencia, no reaccionaría con la membrana, esta es su función antioxidante. En el caso específico de las nueces pecanas, su alto contenido en tocoferoles (vitamina E) y otros compuestos fenólicos ha atraído la atención de la comunidad científica por sus efectos antioxidantes, anti-ROS.

Evidencia científica sobre los beneficios del consumo de nueces en el cáncer

En consecuencia, la nuez pecana y otros frutos secos se consideran como una fuente rica de antioxidantes. Los ensayos clínicos son estudios de investigación en humanos diseñados para evaluar la seguridad y eficacia de nuevos tratamientos médicos y se llevan a cabo para el

desarrollo de nuevos fármacos y terapias. Recientemente, se reunió bastante evidencia científica en ensayos clínicos en donde se demostró el efecto benéfico del consumo de nueces respecto al tratamiento del cáncer. Por ejemplo, en 2015 después de revisar los resultados de 36 ensayos clínicos que incluían más de 30 mil sujetos de estudio se determinó que el consumo de nueces puede contribuir a reducir el riesgo de cáncer colorectal, endometrial y pancreático [9]. En 2019, a mujeres que se les detectó cáncer de mama se les indicó consumir 2 oz. (aproximadamente 56 gramos) de nueces por día hasta el día de la cirugía de extirpación. Los resultados demostraron que el consumo de nuez activó vías metabólicas que promueven la muerte celular (apoptosis) y que se inhibieron vías metabólicas que promueven la proliferación y migración celular. Estos resultados apoyan la hipótesis de que, en humanos, el consumo de nueces podría suprimir el crecimiento y la supervivencia de los cánceres de mama [10]. Luego, en 2022 un análisis tipo “umbrella”, que se considera uno de los niveles más altos de síntesis de evidencia científica disponibles, determinó que una ingesta de 28 gramos de nueces por día está asociada a una reducción del riesgo de muerte por cáncer [11]. Si bien, toda esta evidencia está basada en el consumo de nueces, es posible obtener los beneficios mediante extractos de los compuestos bioactivos.

En los últimos años se ha formulado quimioterapias en conjunto con derivados de compuestos bioactivos. Además, el campo de la nanomedicina ha abierto nuevas puertas para optimizar el uso de estos compuestos, brindando innovadoras terapias complementarias a los tratamientos convencionales. Por ejemplo, en 2018 se estudiaron unas nanoestructuras liposomas

de tocoferoles cargados de vincristina, un medicamento de quimioterapia que se utiliza para tratar diferentes tipos de cáncer, como la leucemia, el linfoma, el mieloma, el cáncer de mama, el cáncer de cabeza y cuello, y los sarcomas de tejidos blandos [12]. En ese estudio se determinó que las formulaciones que combinan los fármacos con compuesto bioactivos son estables, por lo que sí es posible la combinación de quimioterapias con extractos de frutos secos ricos en tocoferoles o tocotrienoles. En 2020, examinaron la aplicación potencial de la formulación de α -tocotrienol para mejorar la eficiencia de la doxorubicina, un fármaco ampliamente utilizado en la quimioterapia del cáncer, en hepatocarcinoma, el tipo de cáncer de hígado más común y la quinta causa de muerte por cáncer en el mundo [13]. La combinación de extractos ricos en compuestos tocoles o fenoles parece ser prometedor hacia nuestra búsqueda de tratamientos más seguros y eficaces [14].

Aunque se requieren más ensayos clínicos para acumular evidencia sobre el efecto benéfico de la combinación de quimioterapias con compuestos bioactivos o extractos que sean más seguros y eficaces disminuyendo los efectos adversos, los investigadores están dando pasos en ese sentido. Por ejemplo, se estudiaron las interacciones entre extractos ricos en tocoles y extractos ricos en fenoles de nueces con células de varios tipos de cáncer y, en general, se observó que los extractos de frutos secos efectivamente actúan de forma sinérgica para provocar la muerte de estas células [15]. Además, en 2020 se emplearon extractos de menta en pacientes con cáncer de mama, en 2022 setas shiitake en desórdenes relacionados al cáncer de páncreas [16] y extractos de brotes de brócoli en pacientes con cáncer de mama [17] y en 2024 extractos de

muérdago en pacientes con cáncer pancreático avanzado [18]. El énfasis está en lograr el equilibrio entre los niveles de ROS causados por las quimioterapias y aprovechar los efectos antioxidantes de los extractos para equilibrar los niveles adecuados de ROS en las células sanas. Existe evidencia sobre los beneficios de complementar las terapias con tocoferoles o tocotrienoles en cáncer de próstata [19] y cáncer de ovarios [20]. Los resultados de estudios en humanos y en laboratorio sobre las actividades preventivas del cáncer de diferentes formas de tocoferoles y tocotrienoles son prometedoras. Por esa razón, es factible proponer formulaciones elaborados con extractos de nuez pecana, que como se comentó anteriormente es muy rica en compuestos bioactivos, dirigidos al desarrollo de terapias adyuvantes, es decir, tratamientos que complementen los métodos convencionales. Esto se ha vuelto una prioridad de los investigadores en la lucha contra esta enfermedad.

Afortunadamente, Chihuahua, México, es una región productora una región altamente productora de la nuez pecana y ocupa un lugar de producción muy importante a nivel mundial. Por ello puede aprovecharse para desarrollar formulaciones para ofrecer soluciones encaminadas hacia la mejora de las terapias actuales de cáncer que este estado también ocupa los primeros lugares en incidencia y mortalidad. Particularmente la leucemia ocupa el primer lugar en los rangos de edad desde cero hasta 29 años en la población de hombres y mujeres en México. Por esa razón, se están investigando las formulaciones de nanomedicina con los compuestos bioactivos extraídos de la nuez pecana como un enfoque novedoso de las nuevas fronteras en el tratamiento del cáncer. Se busca analizar el efec-

to de tocoles y fenoles sobre el estado de células normales y cancerosas, así como su sensibilización a agentes terapéuticos, particularmente en los tipos de cáncer con mayor incidencia en Chihuahua, como el cáncer colorectal y la leucemia linfoblástica aguda, entre otros.

La creciente adopción de métodos basados en la nanomedicina para tratamiento del cáncer

Por otro lado, la nanomedicina es un campo interdisciplinario, disruptivo que utiliza materiales a escala nanométrica (mil veces más pequeños que un cabello humano) para mejorar la administración de medicamentos y tratar enfermedades de manera más precisa. Se espera que los avances significativos y la reciente comercialización de productos, como las vacunas basadas en ARNm y liposomas, impulsen el crecimiento de las nanomedicinas en un futuro próximo. Además, la creciente adopción de métodos basados en la nanotecnología para la administración de fármacos y la ineficacia prevalente de las terapias convencionales representan perspectivas de crecimiento emergentes para la industria de la nanomedicina, cuyo principal desafío en el tratamiento del cáncer es atacar selectivamente las células cancerosas sin dañar las células sanas. Aquí es donde la nanomedicina tiene el potencial de revolucionar el campo.

Por todo lo anterior, la encapsulación de los compuestos bioactivos que se extraen de los frutos secos, como la nuez pecana, en sistemas de nanomedicina como nanopartículas de oro, nanofibras electrohiladas, liposomas, micro- y nanoemulsiones, entre otros sistemas de nano-

medicina ofrece un panorama prometedor. Estos sistemas de nanomedicina permitirían una liberación controlada y prolongada de los compuestos, mejorando su estabilidad y biodisponibilidad en el organismo. Además, pueden ser diseñados para administrarse por diferentes vías y para dirigirse específicamente a las células tumorales, aumentando la eficacia del tratamiento y reduciendo los efectos secundarios.

Conclusión

Los avances en la investigación científica de las propiedades beneficiosas de los compuestos bioactivos, extractos ricos en tocoles y fenoles, en sistemas de nanomedicina otorgan una perspectiva que hasta ahora es prometedor. Sin embargo, aún queda un largo camino por recorrer en la investigación científica antes de que los extractos de frutos secos encapsulados en sistemas de nanomedicina puedan ser utilizados de manera rutinaria en los tratamientos oncológicos. Se necesitan varios proyectos de investigación y estudios que evalúen su seguridad y eficacia en humanos, determinar las dosis óptimas y los posibles efectos secundarios a largo plazo. Para llegar a ese punto es imperativo consolidar una infraestructura científica dedicada al desarrollo de las investigaciones, especialmente en áreas interdisciplinarias como la nanomedicina, donde convergen campos como la ingeniería biomédica, la química y la medicina. Esto facilitaría, a la vez, la integración de estudiantes y la formación de nuevos investigadores, contribuyendo al crecimiento académico y al desarrollo de proyectos de investigación a largo plazo. Además, este tipo de proyectos científicos requiere establecer redes de colaboración formales y eficientes entre distintos grupos de investigación, ampliando las

posibilidades de llevar a cabo investigaciones de fases preclínicas y clínicas, que eventualmente podrían mejorar la vida de millones de personas. Si ya hemos avanzado tanto con compuestos bioactivos y nanomedicina, ¿qué descubrimientos nos esperan si seguimos explorando?

Referencias

- [1] H. Sung et al., "Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries," *CA Cancer J Clin*, vol. 71, no. 3, pp. 209–249, May 2021, <https://www.doi.org/10.3322/CAAC.21660>.
- [2] "Cáncer: The Silent Pandemic | ACS." Accessed: Sep. 21, 2024. [Online]. Available: <https://www.facs.org/for-medical-professionals/news-publications/news-and-articles/bulletin/2022/01/cancer-the-silent-pandemic/>
- [3] "Milestones in Cáncer Research and Discovery - NCI." Accessed: Sep. 30, 2024. [Online]. Available: <https://www.cancer.gov/research/progress/250-years-milestones>
- [4] D. S. Mousa, A. H. El-Far, A. A. Saddiq, T. Sudha, and S. A. Mousa, "Nanoformulated bioactive compounds derived from different natural products combat pancreatic cancer cell proliferation," *Int J Nanomedicine*, vol. 15, pp. 2259–2268, 2020, <https://www.doi.org/10.2147/IJN.S238256>.
- [5] K. Ganesan, B. Du, and J. Chen, "Effects and mechanisms of dietary bioactive compounds on breast cancer prevention," *Pharmacol Res*, vol. 178, p. 105974, 2022, <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105974>.
- [6] B. Perillo et al., "ROS in cancer therapy: the bright side of the moon," *Experimental & Molecular Medicine* 2020 52:2, vol. 52, no. 2, pp. 192–203, Feb. 2020, <https://www.doi.org/10.1038/s12276-020-0384-2>.
- [7] H. Sies and D. P. Jones, "Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents," *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2020 21:7, Vol. 2,1, no. 7, pp. 363–383, Mar. 2020, <https://www.doi.org/10.1038/s41580-020-0230-3>.
- [8] S. K. Reddy Padi, S. S. Chauhan, and N. Singh, "ROS Induced by Chemo and Targeted Therapy Promote Apoptosis in Cancer Cells," *Handbook of Oxidative Stress in Cancer: Mechanistic Aspects*, vol. 1, pp. 583–598, Jan. 2022, https://www.doi.org/10.1007/978-981-15-9411-3_47.
- [9] L. Wu, Z. Wang, J. Zhu, A. L. Murad, L. J. Prokop, and M. H. Murad, "Nut consumption and risk of cancer and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis," *Nutr Rev*, vol. 73, no. 7, pp. 409–425, Jul. 2015, <https://www.doi.org/10.1093/NUTRIT/NUV006>.
- [10] W. E. Hardman, D. A. Primerano, M. T. Legenza, J. Morgan, J. Fan, and J. Denvir, "Dietary walnut altered gene expressions related to tumor growth, survival, and metastasis in breast cancer patients: a pilot clinical trial," *Nutr Res*, vol. 66, pp. 82–94, Jun. 2019, <https://www.doi.org/10.1016/j.NUTRES.2019.03.004>.
- [11] R. Balakrishna, T. Bjørnerud, M. Bemanian, D. Aune, and L. T. Fadnes, "Consumption of Nuts and Seeds and Health Outcomes Including Cardiovascular Disease, Diabetes and Metabolic Disease, Cancer, and Mortality: An Umbrella Review," *Adv Nutr*, vol. 13, no. 6, pp. 2136–2148, Nov. 2022, <https://www.doi.org/10.1093/ADVANCES/NMAC077>.
- [12] Y. Yang et al., "Vincristine-loaded liposomes prepared by ion-pairing techniques: Effect of lipid, pH and antioxidant on chemical stability," *Eur J Pharm Sci*, vol. 111, pp. 104–112, Jan. 2018, <https://www.doi.org/10.1016/j.EJPS.2017.09.045>.
- [13] E. B. Lages et al., "pH-sensitive doxorubicin-tocopherol succinate prodrug encapsulated in docosahexaenoic acid-based nanostructured lipid carriers: An effective strategy to improve pharmacokinetics and reduce toxic effects," *Biomed Pharmacother*, vol. 144, Dec. 2021, <https://www.doi.org/10.1016/j.BIOPHA.2021.112373>.
- [14] C. S. Yang, P. Luo, Z. Zeng, H. Wang, M. Malafa, and N. Suh, "Vitamin E and cancer prevention: Studies with different forms of tocopherols and tocotrienols," *Mol Carcinog*, vol. 59, no. 4, pp. 365–389, Apr. 2020, <https://www.doi.org/10.1002/MC.23160>.
- [15] J. C. Stevens-Barrón et al., "Synergistic Interactions between Tocol and Phenolic Extracts from Different Tree Nut Species against Human Cancer Cell Lines," *Molecules*, Vol. 2,7, no. 10, p. 3154, May 2022, <https://www.doi.org/10.3390/MOLECULES27103154/S1>.
- [16] H. Yanagimoto, S. Hirooka, T. Yamamoto, S. Yamaki, and M. Sekimoto, "Efficacy of Lentinula edodes Mycelia Extract on Chemotherapy-Related Tasted Disorders in Pancreatic Cancer Patients," *Nutr Cancer*, vol. 75, no. 1, pp. 236–246, 2023, <https://www.doi.org/10.1080/01635581.2022.2107226>.
- [17] Z. Wang et al., "A Presurgical-Window Intervention Trial of Isothiocyanate-Rich Broccoli Sprout Extract in Patients with Breast Cancer," *Mol Nutr Food Res*, vol. 66, no. 12, Jun. 2022, <https://www.doi.org/10.1002/MNFR.202101094>.
- [18] K. Wode et al., "Mistletoe Extract in Patients With Advanced Pancreatic Cancer: a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial (MISTRAL)," *Dtsch Arztebl Int*, vol. 121, no. 11, pp. 347–354, 2024, <https://www.doi.org/10.3238/ARZTEBLM2024.0080>.
- [19] F. Fontana et al., "δ-Tocotrienol induces apoptosis, involving endoplasmic reticulum stress and autophagy, and paraptosis in prostate cancer cells," *Cell Prolif*, vol. 52, no. 3, May 2019, <https://www.doi.org/10.1111/CPR.12576>.
- [20] F. Fontana, M. Marzagalli, M. Raimondi, V. Zuco, N. Zaffaroni, and P. Limonta, "δ-Tocotrienol sensitizes and re-sensitizes ovarian cancer cells to cisplatin via induction of G1 phase cell cycle arrest and ROS/MAPK-mediated apoptosis," *Cell Prolif*, vol. 54, no. 11, Nov. 2021, <https://www.doi.org/10.1111/CPR.13111>.