

## **PARA PUBLICACIÓN INMEDIATA**

**Servicio de Noticias de Medicina Ortomolecular, 23 de Enero, 2021**

### **Niacina y Cáncer**

**Cómo la vitamina B-3 protege e incluso ayuda a reparar su ADN**

**Por W. Todd Penberthy, PhD, Andrew W. Saul, y Robert G. Smith, PhD**

(OMNS 23 de enero de 2021) Aunque las secuencias de ADN de un individuo no se pueden cambiar, la expresión de los genes puede modificarse con la dieta, incluida la suplementación con niacina en dosis altas para aumentar los niveles de NAD.

Las células que han sufrido daños en el ADN se transforman con frecuencia en células cancerosas debido a la mutación. Cuando nuestros genes supresores de tumores mutan, ya no pueden funcionar y las células pueden crecer sin regulación y volverse cancerosas. En una situación saludable, cuando una célula tiene daño en el ADN, se agrega poli-ADP ribosa (PAR) al ADN y la célula dejará de dividirse. Si se puede reparar el ADN, la célula puede continuar dividiéndose normalmente. Si el daño es demasiado, la célula morirá por apoptosis. Si el daño del ADN es demasiado extremo y agudo, entonces la célula morirá por el proceso incontrolable y desordenado de necrosis, que luego afectará negativamente a las células vecinas, probablemente causándoles un mayor daño colateral. Cuando se forma el polímero PAR, el NAD puede agotarse y se produce la muerte celular porque las células no pueden vivir más de uno o dos minutos sin NAD.

### **Niacina, PAR and Sirtuina**

La poli-ADP ribosa (PAR) es un polímero que se fabrica a partir de NAD, que está hecho de vitamina B3 (niacina, niacinamida).[\[1\]](#) El PAR se produce especialmente en respuesta a cualquier daño al ADN, como ocurre con los tratamientos de radiación oncológica, la luz solar ultravioleta, muchos quimioterapéuticos y otras toxinas ambientales que dañan el ADN. Cuando el daño del ADN es extremo, a menos que haya suficiente vitamina B3 (niacina o niacinamida), el NAD puede agotarse tanto que las células mueren por apoptosis (muerte celular programada) o con un daño más extremo por necrosis. PARP-1 es la enzima responsable de esta actividad enzimática y los inhibidores de PARP1 también lo evitarán, manteniendo viva la célula, pero a un gran costo.

**Las dos vías primarias sensibles a la concentración de niacina / niacinamida están definidas por la poli-ADP-ribosa polimerasa-1 y las sirtuinas.**

Si bien PARP1 se estudia más en el contexto de la reparación del daño del ADN, la estabilidad del genoma y la investigación del cáncer, la otra vía importante de la epigenética de NAD involucra las sirtuinas, de las cuales hay 7 genes en humanos. Estos genes son más conocidos por su papel en la vida útil en todo el reino animal, incluso en la levadura. En general, ha habido una enorme cantidad de investigación enfocada en identificar activadores de moléculas pequeñas de sirtuinas para muchos tipos de terapias, así como suplementos enfocados en la longevidad, donde el resveratrol, pterostilbenos y polifenoles en general son las moléculas más conocidas.

Las sirtuinas actúan sobre el ADN mediante la eliminación de una molécula de 2 carbonos (desacetilación) de la estructura de orden superior del ADN envuelto alrededor de las estructuras similares a las histonas en los cromosomas. Esta actividad se asemeja a la que se observa en la restricción calórica, el único método que se ha demostrado que aumenta la vida útil en todos los modelos animales. Las sirtuinas utilizan NAD como sustrato para su actividad y la actividad de la sirtuina aumenta simplemente manteniendo altos los niveles de NAD, lo que se puede lograr con dosis adecuadas de niacina.

### **Aquí es donde entra la niacina / niacinamida**

**La vitamina B3 es el precursor molecular esencial del dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD).** Todos los caminos en la investigación de la longevidad apuntan constantemente a la importancia de NAD en el control de la vida útil, los procesos bioenergéticamente más exigentes (músculos y nervios) y la susceptibilidad a todas las enfermedades, incluido el cáncer.

### ***NAD se elabora a partir de niacina / niacinamida***

Los precursores de NAD son niacina (o químicamente, ácido nicotínico), niacinamida (nicotinamida), nicotinamida ribósido o nicotinamida mononucleótido. Todos estos están disponibles comercialmente como suplementos, con niacina o niacinamida como las formas más baratas, más antiguas y más estudiadas.

La niacina o niacinamida fue la primera forma de vitamina B3 que se descubrió. Estos han sido fortificados con harina desde la erradicación de la década de 1940 de las epidemias de pelagra que fueron endémicas durante las primeras décadas del siglo XX en Estados Unidos.

### **NAD**

En los cursos de biología básica aprendemos sobre el papel central que juega el NAD en la bioenergética, donde NAD es la abreviatura de nicotinamida (o niacinamida) adenina dinucleótido. Su forma reducida, NADH, se utiliza para crear el gradiente de voltaje para las mitocondrias que generan energía para las células, produciendo finalmente 3ATP por NADH con conversión a NAD +.

Sin embargo, la investigación en genética molecular también revela que la NAD es necesaria para la función de más de 400 genes, que es mucho más que cualquier otra vitamina. [2,3] Además, NAD está involucrado en la mayoría de las 55 enzimas metabolizadoras de fármacos del citocromo P450 humano. Esta familia de enzimas de desintoxicación de fase 1 es ampliamente conocida por su papel en el metabolismo de los fármacos, pero también funciona normalmente en la desintoxicación de sustancias químicas ambientales, así como en el metabolismo de esteroides, prostaglandinas y algunas otras vitaminas. La investigación sobre NAD es compleja y en curso. Aquí nos centramos en la transformación celular relacionada con NAD que conduce al desarrollo de cáncer clínico.

### **Niacina, Cáncer, ADN y Quimioterapia**

La participación de la niacina en la prevención del cáncer y los efectos secundarios de la quimioterapia no se reconoce comúnmente, pero décadas de investigación han establecido que la deficiencia de niacina es común en pacientes con cáncer y los pacientes con cáncer requieren cantidades mayores de niacina para corregir la deficiencia. [4]

La participación de la niacina en la prevención del cáncer y los efectos secundarios de la quimioterapia no se utilizan normalmente, pero décadas de investigación han establecido que la deficiencia de niacina es común en pacientes con cáncer y los pacientes con cáncer requieren cantidades mayores de niacina para corregir la deficiencia.

Los estudios indican que la deficiencia de niacina retrasa la reparación del ADN, promueve la acumulación de roturas de cadenas de ADN, translocaciones cromosómicas, erosión de los telómeros típica del envejecimiento y promueve el cáncer. Los estudios con modelos de ratas indican que la mayoría de estos aspectos de la inestabilidad genómica se minimizan con los niveles recomendados de niacina. [5] La deficiencia de niacina también aumenta los niveles del supresor de tumores p53. [6] Los estudios en ratones indican que la deficiencia leve de niacina puede causar una mayor incidencia de cáncer de piel inducido por rayos ultravioleta B. [7]

Kirkland concluyó después de décadas de investigación sobre el cáncer por deficiencia de niacina: "Con la exposición a factores estresantes, como la quimioterapia o el exceso de luz solar, las dosis suprafisiológicas [grandes] de niacina pueden ser beneficiosas". [4]

Los estudios han encontrado que esencialmente todos los pacientes con cáncer tienen deficiencia de niacina en el primer diagnóstico, y casi la mitad todavía tienen deficiencia después de la suplementación con niveles de niacina RDA. [5] Esto apoya fuertemente la suplementación con un precursor de NAD en dosis altas (por ejemplo, niacinamida 3 x 500 mg / d). Es probable que una dosificación adecuada sea beneficiosa para la salud de todos los pacientes con cáncer.

## Niacina y Quimioterapia

La mayoría de las quimioterapias contra el cáncer funcionan dañando el ADN de las células que se dividen rápidamente. Como la mayoría de los quimioterapéuticos contra el cáncer, los estudios en ratas han demostrado que la deficiencia de niacina por sí sola causa anemia. [7] también aumenta la gravedad de la anemia inducida por mutágenos y el desarrollo de cáncer.

Los productos quimioterapéuticos dirigidos a la enzima biosintética NAD NAMT (NAMPTi) se encuentran actualmente en ensayos clínicos. [8,9] Todos los ensayos clínicos de NAMPTi hasta la fecha han mostrado presentaciones de toxicidad que limitan la dosis que se asemejan a la deficiencia grave de niacina o pelagra. Pelagra mató a más de 100.000 personas en el sur de los Estados Unidos entre 1900 y 1920 y provocó el descubrimiento de la niacina. [9] Además, ningún ensayo de NAMPTi ha demostrado una reducción de la carga tumoral. Por lo tanto, los resultados de los ensayos clínicos de NAMPTi no respaldan la idea de que la focalización de NAMPT sea un enfoque beneficioso para el tratamiento del cáncer.

El aminoácido glutamina juega un papel interesante en el cáncer, ya que existen tumores dependientes de glutamina, y la glutamina es necesaria en el paso final de la biosíntesis de NAD a partir de niacina o triptófano, pero no de niacinamida.

Por lo tanto, la suplementación con niacinamida o niacina es de vital importancia para los pacientes con cáncer. El efecto beneficioso de la suplementación adecuada con niacina ha sido probado por estudios que muestran que la suplementación con niacina puede proteger las células de la médula ósea de un paciente con cáncer de los efectos secundarios de los fármacos quimioterápicos genotóxicos.

El papel de NAD en la bioenergética del cáncer es enorme. Las células cancerosas realizan la glucólisis a tasas excepcionalmente altas, exigiendo y tomando glucosa a expensas de las células sanas. Existen claras ventajas y diferencias en las vías de los precursores de NAD en relación con el cáncer. La niacinamida parece ser la más preferida con respecto a la perspectiva bioenergética del cáncer. Está previsto que esto se presente brevemente en una futura versión de OMNS, pero a continuación se incluye un resumen y una sugerencia práctica consistente que lo lleva a la conclusión.

### Resumen

La suplementación con vitamina B3 (niacina), el precursor de NAD, puede reducir el riesgo de cáncer. Las deficiencias de NAD se observan en casi todos los pacientes con cáncer, probablemente debido al componente de drenaje de energía del sufrimiento de células hiperproliferativas. Los quimioterapéuticos suelen causar deficiencias adicionales de NAD. Ha habido esfuerzos concertados y consideraciones para apuntar a las vías biosintéticas de NAD como un nuevo

enfoque patentable para el desarrollo de quimioterapéuticos, pero los resultados hasta la fecha no son alentadores ni excepcionales, donde las toxicidades limitantes de la dosis se parecen a las de la enfermedad mortal por deficiencia de NAD pelagra. Muchas décadas de investigación centradas en el uso de precursores de NAD para alterar favorablemente la epigenética a través de PARP1 y ahora las vías de sirtuina indican que las dosis suprafisiológicas de niacina preservarán la integridad del genoma, evitarán la mutación y ayudarán a prevenir la supervivencia y la proliferación de células cancerosas transformadas. En resumen, la niacina previene el cáncer y la metástasis. La investigación de NAD es compleja y probablemente muy gratificante, y todavía tenemos mucho que aprender sobre qué precursores de NAD son los mejores para abordar el cáncer. No obstante, los estudios apoyan firmemente la suplementación con precursores de NAD en dosis altas. Eso significa tomar niacina, comenzando con dosis bajas, 100-200 mg de niacina, para acostumbrarse al rubor, y trabajando hasta 500 mg tres veces al día (1,500 mg en total). Sin embargo, durante el tratamiento del cáncer, la niacinamida puede ser la forma preferida ya que no depende de la glutamina para la síntesis de NAD y la restricción de glutamina es útil en el tratamiento del cáncer. Los autores recomiendan esta medida como potencialmente muy beneficiosa para salvar la salud de todos los pacientes con cáncer.

#### Resumen:

1. La deficiencia de NAD se asocia con un mayor riesgo de mutagénesis con cáncer y es mejor evitarlo usando niacina diaria, p. comenzando con 3x100-200 mg / d para conocer el enrojecimiento y luego subiendo hasta 3x500-1,000 mg / d.
2. Para los pacientes con cáncer, la quimioterapia comúnmente causa deficiencia de NAD, que se rescata mejor con niacinamida; p.ej. 3x500 mg / d.
3. Relevancia dietética, restricción de glutamina con niacinamida; Se recomienda restricción de glucosa y dieta cetogénica. [\[10,11\]](#)

#### Referencias:

1. Other forms of niacin include: nicotinamide riboside and nicotinamide mononucleotide. This article focuses on niacin/niacinamide.
2. Penberthy WT, Kirkland JB. Niacin [Internet]. In: Present Knowledge in Nutrition. John Wiley & Sons, Ltd, [cited 2021 Jan 1] ; 293-306. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119946045.ch19>

3. Penberthy WT (2021) Vitamin B1, B2, & B3 Functions [cited 2021 Jan 1] <https://www.phrs-usa.com/vitamin-b1-b2-b3-functions>
4. Kirkland JB. (2012) Niacin requirements for genomic stability. Mutation Research, 733: 14-20. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22138132>
5. Spronck JC, Nickerson JL, Kirkland JB. (2007) Niacin deficiency alters p53 expression and impairs etoposide-induced cell cycle arrest and apoptosis in rat bone marrow cells. Nutrition and Cancer, 57: 88-99. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17516866>
6. Koshland DE. (1993) Molecule of the year. Science, 262: 1953. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8266084/>
7. Boyonoski AC, Gallacher LM, ApSimon MM, et al. (1999) Niacin deficiency increases the sensitivity of rats to the short and long term effects of ethylnitrosourea treatment. Molecular and Cellular Biochemistry, 193: 83-87. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10331642>
8. Galli U, Colombo G, Travelli C, Tron GC, Genazzani AA, Grolla AA. (2020) Recent Advances in NAMPT Inhibitors: A Novel Immunotherapeutic Strategy. Frontiers in Pharmacology, 11:656. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32477131>
9. Heske CM. (2019) Beyond Energy Metabolism: Exploiting the Additional Roles of NAMPT for Cancer Therapy. Frontiers in Oncology, 9:1514. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32010616>
10. Mukherjee P, Augur ZM, Li M, et al. (2019) Therapeutic benefit of combining calorie-restricted ketogenic diet and glutamine targeting in late-stage experimental glioblastoma. Communications Biology, 2:200. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31149644>
11. Seyfried TN, Mukherjee P, Iyikesici MS, et al. (2020) Consideration of Ketogenic Metabolic Therapy as a Complementary or Alternative Approach for Managing Breast Cancer. Frontiers in Nutrition, 7:21. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32219096>