



Hongos contra el cáncer: una alianza biotecnológica desde los laboratorios del IPN

Michelle Martínez-Pineda^{1,2}, Pedro Miguel Alvarez-Cortés^{1,2}, Mabel Montenegro-Sustaita³, Víctor Eric López y Lopez⁴, Edith Pérez Cano⁴, Ricardo Pérez Pastén-Borja^{5,6}

¹Instituto Politécnico Nacional, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Departamento de Botánica, Laboratorio de Investigación de Bioingeniería de hongos, Prolongación de Carpio y Plan de Ayala, Santo Tomás, Ciudad de México 11340, México; mmartinezpin@ipn.mx (M.M.P), pedromacascomycota@gmail.com (P.M.A.C.).

²Instituto Politécnico Nacional, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Departamento de Botánica, Laboratorio de Micología, Prolongación de Carpio y Plan de Ayala, Santo Tomás, Ciudad de México 11340, México; mmartinezpin@ipn.mx (M.M.P), pedromacascomycota@gmail.com (P.M.A.C.).

³Instituto Politécnico Nacional, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Departamento de Química Orgánica, Laboratorio 4, Prolongación de Carpio y Plan de Ayala, Santo Tomás, Ciudad de México 11340, México; mmontenegro@ipn.mx (M.M.M.S.).

⁴Instituto Politécnico Nacional, Centro de Investigación en Biotecnología Aplicada, Carretera Estatal Sta Inés Tecuexcomac-Tepetitla Km 1.5, Tlaxcala 90700, México; edperezc@ipn.mx (E.P.C.);

⁵Instituto Politécnico Nacional, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Departamento de Farmacia, Laboratorio de Toxicología Molecular, Av. Wilfrido Massieu, Esq. Con Manuel M. Stamp, Adolfo López Mateos, Ciudad de México 77380, México; pastenrich@yahoo.com.mx (R.P.P.B.)

⁶Autor para la correspondencia: pastenrich@yahoo.com.mx (R.P.P.B.)

RESUMEN

El cáncer es un padecimiento de importancia nacional e internacional que necesita ser investigado a profundidad para conocer mejor los mecanismos de desarrollo de la enfermedad y así dar soluciones oportunas a los más de 100 tipos de tumores malignos.

Los hongos son prometedores en la búsqueda de nuevas moléculas, que actúen contra esta patología, que sean seguras, eficaces y con mejor potencia respecto a los fármacos actuales, teniendo un buen reservorio de medicamentos que puedan derivar en tratamientos.

México tiene una elevada diversidad de hongos, son un recurso sumamente valioso, a partir de los cuales se pueden obtener compuestos bioactivos, como ergosterol, ácido linoleico, beta-glucanos entre otros, que han demostrado tener propiedades citotóxicas, antiinflamatorias, antitumorales, antioxidantes, antiangiogénesis, immunomoduladores, en conjunto pueden actuar sobre diversos puntos clave para erradicar la enfermedad. Por ello la biotecnología brinda herramientas necesarias como el uso de intrones, transposones, ingeniería genética o heterocariosis, por mencionar algunos, para poder producir medicamentos antitumorales en menor tiempo, con mayor rendimiento y bajo costo en comparación con los procesos industriales actuales, tales es el uso de hongos endófitos como *Taxomyces* spp., que por vías fermentativas en medios de cultivo producen el taxol, importante compuesto antitumoral.

Palabras clave: ascomicetos, basidiomicetos, citotóxicos, metabolitos bioactivos, tumores malignos.



ABSTRACT

Cancer is a disease of national and international importance that requires in-depth research to better understand its development mechanisms and thus provide timely solutions for the more than 100 types of malignant tumors. Fungi hold promise in the search for new molecules that act against this disease, molecules that are safe, effective, and more potent than current drugs, providing a valuable pool of medications that could lead to new treatments.

Mexico has a high diversity of fungi, an extremely valuable resource from which bioactive compounds such as ergosterol, linoleic acid, and beta-glucans, among others, can be obtained. These compounds have demonstrated cytotoxic, anti-inflammatory, antitumor, antioxidant, antiangiogenic, and immunomodulatory properties, which together can act on various key points to eradicate disease. Therefore, biotechnology provides necessary tools, such as the use of introns, transposons, genetic engineering, and heterokaryosis, to name a few, to produce antitumor drugs in less time, with higher yields, and at a lower cost compared to current industrial processes. One example is the use of endophytic fungi like *Taxomyces* spp., which, through fermentation in culture media, produce taxol, an important antitumor compound.

Keywords: ascomycetes, basidiomycetes, cytotoxic, bioactive metabolites, malignant tumors

1

INTRODUCCIÓN

El cáncer se encuentra entre las principales causas de mortalidad a nivel global, es también llamado neoplasia maligna o tumor maligno, se trata de un conjunto de enfermedades caracterizada por la reproducción continua, rápida, desordenada y descontrolada de células anormales que se alojan en un órgano determinado del cuerpo humano y que tienen la capacidad de invadir otros órganos (Valdespino-Gómez y Valdespino-Castillo 2011). Es considerado como un conjunto de enfermedades patológicas que pueden presentar comportamientos variados, debido a la disminución de la habilidad de la célula para regular su propio funcionamiento de forma correcta, sin poder evitar su mala proliferación, el cáncer no es una única enfermedad, existen cerca de cien tipos de cáncer (Figura 1), (Jemal et al., 2011).

El cáncer evoluciona en diversas fases, incluyendo la etapa de desarrollo y la sobre expresión de algunas proteínas que pueden causar modificaciones epigenéticas, es decir, las relaciones entre los genes y el entorno que ocurren en los seres vivos (Bermudez Garcell et al., 2019). Los cambios externos al cuerpo humano, a través de los factores ambientales, el estrés, alimentación y factores químicos, generan cambios que se activan o inactivan con marcas químicas como la reacción de la metilación del ADN, que a su vez son responsables de que las células puedan pasar esta mala información de forma hereditaria (Pérez Cala et al., 2012).



Figura 1. Radiografía de tibia, peroné y tobillo de paciente: a) sano y b) cáncer (osteosarcoma) de peroné. Fotografías con permiso de ID 81215483 | Osteosarcoma © Olgaru79 | y ID 53358191 © Roman Kantsedal | Dreamstime.com

2

EL CÁNCER COMO PROBLEMA DE SALUD PARA MÉXICO

Los casos de cáncer en el país han ido incrementando con el paso de los años, la emisión de potenciales cancerígenos en el ambiente por la contaminación industrial, aunado a la parte hereditaria, los malos hábitos de alimenta-

tación como el consumo de alcohol y tabaco han hecho que la población mexicana desarrolle con facilidad estas patologías, en este sentido, actualmente el INEGI reportó para el año 2023 que del total de defunciones reportadas

para el país, el 11.4 % de ellas se debieron a casos de cáncer, de estos casos el 52.4 % fueron mujeres, mientras que el 47.6 % restante fue de casos masculinos.

Para el año 2024, las principales causas de muerte en el país fueron enfermedades del corazón, seguido de diabetes mellitus y ocupando el tercer lugar los problemas oncológicos, lo que lo convierte en un asunto de salud pública que necesita ser atendido de manera urgente, no solamente tratarlo, si no ofrecer alternativas accesibles para su prevención.

El cáncer no es una única dolencia, sino que se refiere a una serie de, al menos, cien enfermedades muy diferentes entre sí (Lozano-Esparza et al., 2020). Dentro de los tipos de cáncer que mayor prevalencia y tasa de mortalidad producen, se encuentra la leucemia en el primer puesto, con un 2.9% de mortalidad en edades que oscilan entre los 20 a 29 años, en el caso de las mujeres la mayor prevalencia y mortalidad se debe al cáncer de mama en pacientes con edades mayores a 30 años, en contraste, los hombres tienden a padecer cáncer colorrectal en edades de entre los 30 a 59 años, en tanto que después de los 60 años el cáncer de próstata es el más común con un 95.8 % de los casos de cáncer (INEGI, 2025).

3

TUMORES BENIGNOS VS TUMORES MALIGNOS

Los tumores son acumulaciones de células en determinados tejidos, que se manifiestan de forma visible como un aumento de volumen, no todos los tumores que se producen en el organismo son malignos, es decir, no todos tienen la capacidad de invadir otros tejidos y causar daños graves a la salud (Catherine Sánchez, 2013).

Un tumor benigno es una masa capsular de tejido aparentemente inofensivo de crecimiento lento que no tiene la capacidad de diseminarse

en todo el cuerpo, están constituidos por una capa o varias capas de células estromales irrigadas por vasos sanguíneos de donde las células neoplásicas adquieren nutrientes para sobrevivir, esta estructura forma una cápsula que impide la dispersión de las células a otros tejidos (Tarini, 2018).

Para la clasificación de los tumores benignos hay varios criterios según el tipo de tejido afectado, en general se conocen los siguientes tipos inter-



nos: Lipoma, que está formado por adipocitos (tejido graso); Neuroma, formado por tejido neural; Adenoma, formado por tejido glandular; Osteoma, formado por tejido óseo; Fibroma, formado por tejido fibroso (Ma et al., 2015).

Son tumores que generalmente no causan defunciones, sin embargo, pueden causar afectaciones en el cuerpo humano y poner en riesgo la vida, sobre todo si su tamaño o ubicación genera una presión sobre el tejido sano dañándolo, es especialmente riesgosa su manifestación en el cerebro (Ma et al., 2015).

Existe la posibilidad de que estos tumores benignos se transformen en malignos como el leiomioma con 10% de riesgo, el carcinoide 20%, así como ciertos lunares que tienden a formar melanomas (Tarini, 2018).



4 MECANISMOS DE DESARROLLO DE TUMORES MALIGNOS

Las células del organismo humano funcionan de manera colaborativa, logrando la formación de tejidos y órganos al unirse a células semejantes, para poder subsistir y formar uniones entre ellas necesitan de señales químicas, este es el lenguaje de las células, dichas señales son compuestos químicos capaces de activar o inhibir procesos de las células cercanas, estas señales les indican a las células el momento indicado para reproducirse, nutrirse, diferenciarse, por mencionar algunos (Marks et al., 2018). Todos estos procesos tienen mecanismos de regulación que indican el inicio y término, en las células cancerígenas los mecanismos normales del ciclo de vida de las cé-

lulas se encuentran alterados, de tal manera que la célula no sigue el patrón propio (Kumar et al., 2010).

El desarrollo del cáncer no es solo una secuencia de daños al ADN (mutaciones) de manera sucesiva, si no que se trata de una compleja alteración que comienza en los genes y afecta las vías de señales químicas que ocurren al interior de las células, que intervienen en los procesos de reproducción celular, estos daños generan las llamadas vías oncogénicas que dan lugar a la iniciación y desarrollo del cáncer (Valdespino-Gómez y Valdespino-Castillo 2011).

5 METÁSTASIS: CUANDO EL CÁNCER INVADE OTROS TEJIDOS

La metástasis es la máxima expresión de los tumores malignos, una enfermedad sistémica que evoluciona todo el tiempo y que más muertes produce, cerca del 90 % (Guerra et al., 2019).

La metástasis se produce cuando las células tumorales entran al torrente sanguíneo mediante múltiples formas o mecanismos, la afectación se

puede dar en los órganos más cercanos o invadir a los más distantes, todo esto tiene que ver con la alta tasa de selección clonal, esto es, la capacidad de las células metastásicas para dar el paso de un estado o etapa y de un tejido a otro, al mismo tiempo que evade al sistema inmunitario, el proceso completo de la metástasis es aún desconocido (Psaila y Lyden, 2009).

Para poder propagarse, las células malignas primarias, desarrollan la capacidad de invasión mediante el movimiento a la mucosa de tejidos adyacentes al torrente sanguíneo y vasos linfáticos, estos fenómenos se logran por la capacidad de las células tumorales de adoptar formas semejantes a las células de los tejidos a invadir y establecerse en cualquier órgano, posterior-

mente las células malignas viajan por el torrente sanguíneo o linfático hasta que la célula cancerosa encuentra el microambiente del tejido propicio para su desarrollo y posteriormente coloniza el tejido, en el ser humano la formación de las nuevas colonias puede ocurrir en meses o años (Riggi et al., 2017).

6

LOS HONGOS COMO FUENTE DE COMPUESTOS ANTICÁNCERÍGENOS

En la actualidad existen quimioterapia, radioterapia como principales tratamientos, teniendo efectos adversos que disminuyen la calidad de vida del paciente, por ello los hongos son fábricas naturales de moléculas, toman los nutrientes del medio natural (hojarasca, excretas, madera, entre otros) por un proceso denominado absorción, las biomoléculas en el interior de la célula fúngica son transformadas por diversas enzimas, formando compuestos químicos de diversas estructuras, muchos de los compuestos producidos en estas rutas metabólicas poseen actividad biológica, ayudando al ser humano a combatir enfermedades (Newman y Cragg, 2020).

En el caso del cáncer, se tiene el reporte que hongos de los géneros *Phellinus* (Figura 2), *Trichaptum*, *Ganoderma*, *Inonotus*, *Cordyceps*, *Lophiostoma* (Figura 3), *Agaricus*, *Pleurotus* (Sullivan et al., 2006), poseen metabolitos con actividad sobre diversos tipos de cáncer, dentro de los metabolitos que se han encontrado destacan:

- Ácido p-hidroxibenzoico: anticáncerígeno,
- Ácido linoleico: inmunoestimulante,
- Ergosterol: antifúngico, anticáncerígeno, antiinflamatorio y antiviral,
- β -glucano: inmunomodulador, antioxidante,
- α -glucano: inmunomodulador, inmunoestimulante, antitumoral y antioxidante,
- Resveratrol: antioxidante, antiinflamatorio y anticáncerígeno,
- Concanavalina A: estimulante celular de linfocitos T, anticáncerígeno.



Figura 2. Hongos poliporoides creciendo sobre árbol de *Abies*.

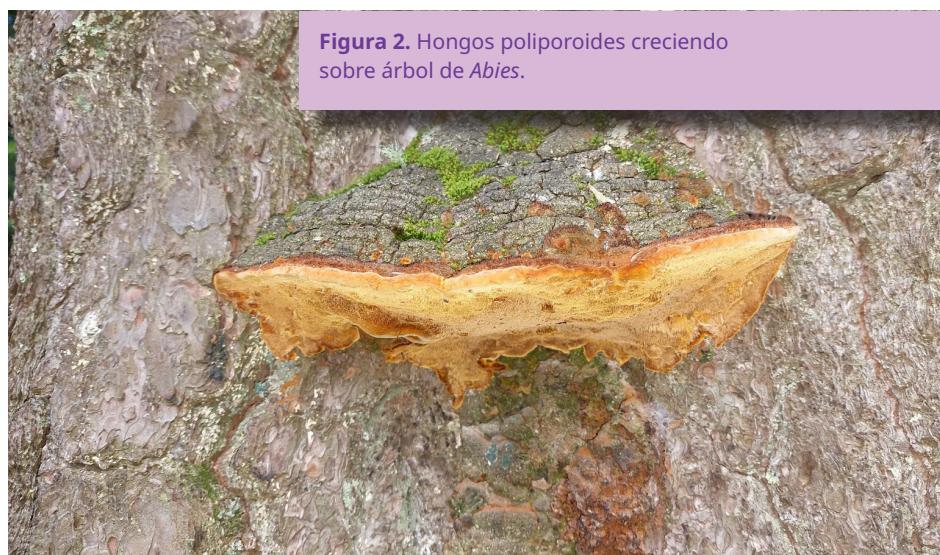




Figura 3. *Lophiostoma* spp., ascomicetos productores de compuestos anticancerígenos.

Todos estos compuestos pueden inhibir la quinasa mitótica, enzima que regula la división de las células por mitosis, cuya acción se encuentra alterada en los procesos tumorales, además inhiben otros procesos como la formación de vasos sanguíneos (angiogénesis) y enzimas como las topoisomerasas, que están encargadas del desdoblamiento del ADN necesario para la multiplicación de las células (Moradali et al., 2007).

7

PRODUCCIÓN BIOTECNOLÓGICA DE PRINCIPIOS ANTICANCERÍGENOS DERIVADOS DE HONGOS

Se han utilizado potentes agentes anticancerígenos, como los quimioterapéuticos, que tienen efectos secundarios como la inmunosupresión y pueden provocar la recurrencia de las células malignas. Esto le da a la enfermedad oncológica una segunda oportunidad para acabar con la vida del hospedero. Aquí es donde entran los hongos y la mano humana; como el caso de China, que fue pionero en la fascinación por los hongos macro dentro de la medicina tradicional, utilizando hongos del grupo de los poliporoides con buenos resultados empíricos, que se han transmitido de generación en generación, ahora sabemos que los hongos pueden aportar macromoléculas bioactivas y la biotecnología optimizarlas en desarrollos tecnológicos farmacéuticos (Wasser y Weis 1999; Xu 2023).

Los hongos ofrecen múltiples oportunidades mediante diversas técnicas, tales como:

- Modificación de intrones; se puede utilizar para crear nuevas proteínas derivadas de hongos en los análisis genómicos de las especies.
- Empalmes de transcripción primaria; ayuda a la biología molecular en los organismos como los hongos para producciones de proteínas funcionales. Con esto se puede entender y desarrollar nuevos medicamentos/fármacos contra el cáncer.

- **Transposones** (elementos genéticos transponibles o TEs); se pueden insertar genes en nuevos hospederos para la ingeniería en vertebrados para el descubrimiento de cáncer, con ello generar nuevas terapias con base en los hongos.
- **Heterocigosis:** Esta técnica se utiliza para tomar las mejores características de varias cepas, mejorando genéticamente al organismo; estos organismos pueden producir mayor cantidad de antitumorales.
- **Edición de genes:** Es una estrategia que cambia el genoma de las cepas de hongos en lugares específicos, añadiendo, eliminando o modificando partes del ADN usando tijeras moleculares, que son un grupo de enzimas. Esto se hace para crear cultivos que produzcan más agentes antitumorales.

Como ejemplo, la obtención de taxol mediante cultivos de hongos endófitos a partir del árbol del tejo (*Taxus spp.*); en donde el hongo *Taxomyces*

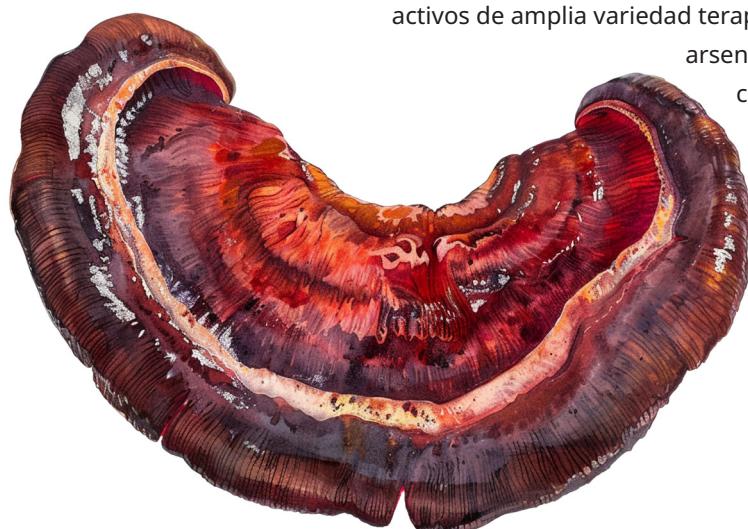
andreanae es la principal especie identificada en él. Para la obtención de dicho fármaco se recurre a procesos fermentativos con la producción de taxoles. Estos compuestos han demostrado ser eficientes en el tratamiento de cáncer de mama local avanzado y cáncer de estómago en etapa avanzada. Esta solución biotecnológica constituye una forma más rentable de la obtención de este fármaco respecto a la síntesis y semisíntesis, que constituyen procesos largos, con bajos rendimientos y un costo elevado (Barrales-Cureño y Montoya, 2014).

En la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas se trabaja en el descubrimiento de nuevas moléculas en los extractos de diferentes hongos endémicos de México, para desarrollar alternativas para el tratamiento de tumores malignos. Estos estudios se llevan a cabo en forma multidisciplinaria en los laboratorios de investigación de Bioingeniería de hongos, Micología, Química Orgánica, Biotecnología y Toxicología Molecular.

8 CONCLUSIONES

La aplicación de la biotecnología en la micología representa una de las fronteras más prometedoras en la búsqueda de nuevas terapias contra enfermedades como el cáncer. Los hongos, a pesar de su abundancia y diversidad, son tradicionalmente subvalorados. Sin embargo, una visión de largo alcance es perfilarlos como biofábricas naturales de compuestos activos de amplia variedad terapéutica y biomédica, capaces de mejorar el arsenal terapéutico, más seguro y eficaz, especialmente de bajo costo.

Las herramientas actuales que ofrece la ingeniería genética, combinadas con los métodos de cultivo tradicional, abren un nuevo enfoque biotecnológico encaminado a mejorar rendimiento y pureza de compuestos bioactivos de valor biomédico, en forma sostenible y verde.



9

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Secretaría de Investigación y Posgrado del Instituto Politécnico Nacional (SIP) el apoyo otorgado para la realización de las investigaciones con hongos en los proyectos y SIP 20251282. Se agradece a la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del I.P.N. las facilidades para realizar estos trabajos. Alvarez-Cortés agradece a la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación (SECIHTI) por la beca otorgada para realizar sus estudios de Maestría, Montenegro-Sustaita, Pasten-Borja, López y López, agradecen al Sistema Nacional de Investigadoras e Investigadores (SNII) el apoyo a sus investigaciones.



REFERENCIAS

- Barrales-Cureño HJ, Montoya RR (2014) Uso de hongos endófitos en la producción del fármaco anti-cáncer Taxol. Biotecnol. Veg 14:3-13.
- Bermúdez Garcell AJ, Serrano Gámez NB, Teruel Ginés R, Leyva Montero MA, Naranjo Coronel AA (2019) Biología del cáncer. CCH 23(4):1394-1416.
- Catherine Sánchez N (2013) Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: Fisiopatología del cáncer. Rev. Méd. Clín. Las Condes 24(4):553-562.
- Guerra A, Rodríguez DJ, Silva E, Betancourt-mar JA, Cocho G, Nieto-villar RMJM (2019) Chronotherapy of cancer: Epithelial-Mesenchymal transition. MOJ Gerontol Ger. 4(4):124-27.
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía (2025) Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer. (4 de febrero) Datos nacionales. México.
- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D (2011) Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 61:69-90.
- Kumar V, Abbas AK, Fausto M, Aster JC (2010) Molecular bases of cancer. En: Robbins and Cotran. Pathology Basis of Disease. 8th ed. Saunders Elsevier.
- Lozano-Esparza S, Stern D, Hernández-Ávila J, Morales-Carmona E, Mohar A, Lojous M (2020) Evaluation of Mexico's low cancer mortality using two national death registries. Salud Pública Mex. 62(2):181-5.
- Ma H, Young M, Yang Y (2015) Benign Tumor Research Literatures. Cancer 5:101-117.
- Marks AD, Lieberman M, Peet A (2018) The molecular biology of cancer. En: Marks Basic Medical Biochemistry a Clinical Approach. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 759-812.
- Moradali MF, Mostafavi H, Ghods S, Hedjaroude GA (2007) Immunomodulating and anticancer agents in the realm of macromycetes fungi (macrofungi). Int Immunopharmacol. 7:701-24.
- Newman DJ, Cragg GM (2020) Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. J Nat Prod. 83:770-803.
- Pérez Cala AE, Guerra Cepena E, Rodríguez Arias OD (2012) El cáncer como respuesta adaptativa. Medisan 16(2): 236-247.
- Psaila B, Lyden D (2009) The metastatic niche: adapting the foreign soil. Nature Review Cancer. 9(2):285-293.
- Riggi N, Aguet M, Stamenkovic I (2017) Cancer Metastasis: A Reappraisal of Its Underlying Mechanisms and Their Relevance to Treatment. Annu Rev Pathol Mech Dis. 13(1):117-140.
- Sullivan R, Smith JE, Rowan NJ (2006) Medicinal mushrooms and cancer therapy: translating a traditional practice into Western medicine. Perspect Biol Med. 49:159-70.
- Tarini S (2018) Tumors: Benign and Malignant. Canc Therapy & Oncol Int J. 10(3): 555790.
- Valdespino-Gómez VM, Valdespino-Castillo, VE (2011) Iniciación y progresión del cáncer: un sistema biológico. Gac Mex Oncol 10(6):358-365.
- Wasser SP, Weis AL (1999) Therapeutic effects of substances occurring in higher Basidiomycetes mushrooms: a modern perspective. Crit Rev Immunol. 19(1):65-96.
- Xu B (2023) Fungal Biotechnology and Applications. JoF 9(9):871.