

LA DIETA MEDITERRÀNIA

Una eina fonamental en la prevenció del càncer

- Escrit per
- **Josep M. Argilés, Sílvia Busquets i Francisco J. López-Soriano**
- Departament de Bioquímica i Biologia Molecular de la
- Facultat de Biologia de la Universitat de Barcelona



El càncer constitueix la segona causa de mortalitat a les societats industrialitzades, no més per darrere de les malalties cardiovasculars. Dins dels factors ambientals responsables d'aquesta elevada incidència es troben els hàbits dietètics; de fet, la dieta està implicada en, aproximadament, el 40% dels casos de càncer en humans. Però, per altra banda, hem de considerar que molts aliments con-

tenen també compostos amb propietats antitumorals, de manera que el consum d'aliments rics en aquestes substàncies pot esdevenir un destacat element a considerar en la prevenció del càncer (Argilés i López-Soriano, 1998). L'objectiu del present article és revisar alguns dels principals components presents a la dieta mediterrània pels quals s'ha descrit un efecte anticarcinogen.

PRINCIPALS COMPONENTS PRESENTS A LA DIETA MEDITERRÀNIA

La dieta mediterrània (Fig. 1) és la manera d'alimentar-se basada en una idealització d'alguns patrons d'alimentació dels països mediterranis, com ara Espanya, Albània, Itàlia, Grècia, Malta o el nord d'Àfrica. Les característiques principals són un elevat consum de vegetals (fruites, verdures, llegums, fruits secs, pa i d'altres cereals), l'oli d'oliva com a greix principal, un elevat consum d'aus i peix enfront de la carn vermella, i el consum regular de vi en quantitats moderades.

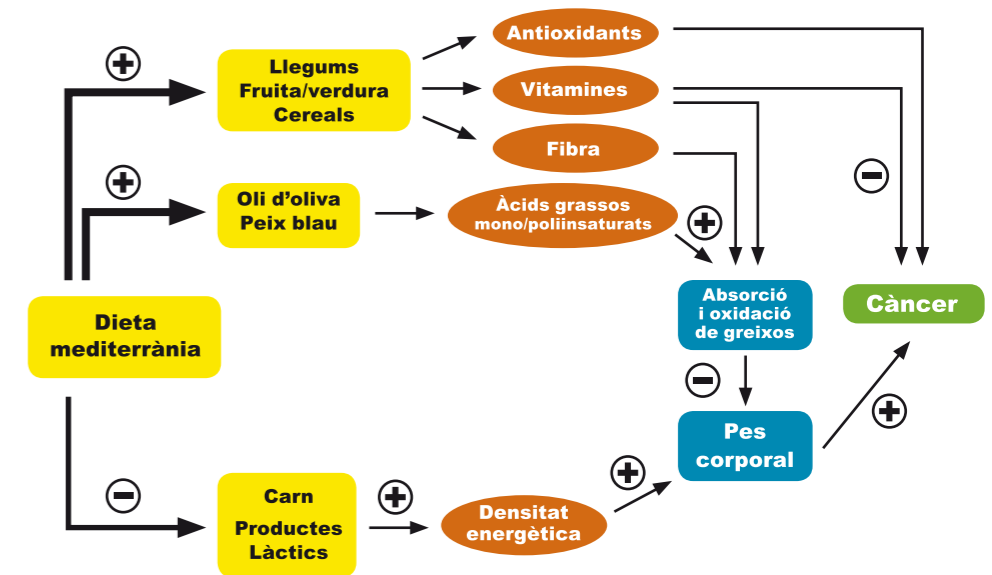


Figura 1. Característiques de la dieta mediterrània.

OLI D'OLIVA Àcids grassos monoinsaturats

És ben coneguda la relació existent entre el consum de greixos i l'aparició de diferents patologies, principalment les malalties cardiovasculars i el càncer. Un excessiu consum de lípids es correlaciona amb altes taxes de càncer de còlon, pit i pròstata. Aquesta relació es posa de manifest comparant dos països amb un nivell d'industrialització semblant, com Estats Units i Japó, amb dades que demostren que, en aquest darrer país, les taxes d'incidència i mortalitat pel càncer de còlon són molt més baixes que no pas en el primer, unes diferències que es poden explicar pel baix consum de greixos que tenia fa quaranta anys la dieta japonesa.

S'ha de tenir en compte que hi ha diferents tipus d'àcids grassos: els saturats (abundants en els greixos animals) i els insaturats (com l'àcid oleic, principal component de l'oli d'oliva). L'àcid oleic s'ha demostrat que és beneficiós en la prevenció de malalties cardiovasculars a través de la disminució dels nivells de colesterol associat a les lipoproteïnes de baixa densitat (LDL). Al marge d'aquest efecte, les dades epidemiològiques indiquen un possible paper d'aquests àcids grassos en la prevenció del càncer. Un estudi recent apunta que una explicació molecular referent a l'acció anticarcinògena de l'oli d'oliva estaria relacionada amb la capacitat de l'àcid oleic per suprimir l'expressió d'un oncogen relacionat amb el càncer de pit (Colomer i Menéndez, 2006).



PEIX BLAU

Àcids grassos poliinsaturats de la sèrie w-3

Al llarg dels darrers anys, s'han realitzat diferents estudis epidemiològics i experimentals que han posat de manifest la relació existent entre la ingestió d'una dieta amb un elevat contingut en greixos i el desenvolupament de certs tipus de processos tumorals. Com ja s'ha esmentat, el tipus d'àcids grassos presents pot esdevenir un factor clau, tant des del punt de vista de la promoció com de la prevenció i, en aquest sentit, els àcids grassos poliinsaturats poden tenir un paper destacat, concretament els corresponents a la sèrie w-6, dels quals s'ha vist que les dietes que en contenen alts nivells poden incrementar la tumorigènesi en certs models experimentals. Aquest comportament contrasta amb altres àcids grassos

poliinsaturats, els pertanyents a la sèrie w-3, que es troben sobretot als olis de peix (principalment de l'anomenat *peix blau*), essent l'àcid icosa-pentaenoic el més característic (Fig. 2), i que poden tenir una clara acció preventiva. Diferents estudis epidemiològics indiquen taxes molt baixes d'aparició de malalties cardiovasculars en poblacions amb un alt consum de peix. Pel que fa referència al paper preventiu sobre les patologies tumorals, s'ha pogut comprovar que, en línies generals, la situació és semblant a la de les malalties cardiovasculars. Així, els àcids grassos de la sèrie w-6 tendeixen a augmentar la freqüència de tumorigènesi (mamària, de colòn, pàncrees o pròstata), mentre que els de la sèrie w-3 la disminueixen.

© www.ssc.hu/profiles/fish_m

CEREALS

L'àcid fític

L'alta incidència de tumors intestinals als països occidentals, i més particularment els de colòn, ha donat peu a nombrosos estudis encaminats a esbrinar quina podria ser la dieta ideal. Aquesta aproximació ha posat de manifest l'acció protectora d'una dieta rica en cereals, llegums i fruites, aliments tots ells rics en fibra. No obstant això, des del punt de vista de les dades epidemiològiques, sorgeixen algunes discrepàncies entre països amb un consum de fibra comparable, com ara Dinamarca o Finlàndia, i la incidència d'aquesta patologia, en aquest cas més alta entre els danesos. Aquest fet va permetre constatar que la diferència es podia justificar sobre la base del diferent contingut d'àcid fític, més alta (fins a un 40%) en el cas de la dieta dels finesos, relacionada amb un consum més alt de blat i sègol no refinat. L'àcid fític (hexafosfat d'inósitol) és una molècula amb propietats quelants i, per tant, amb capacitat de segrestar certs metalls polivalents, circumstància que s'ha relacionat amb la seva capacitat antitumoral, ja que pot limitar la reactivitat d'alguns metalls de transició (com ara el ferro) que poden ser alliberats com a resultat de la mort cel·lular o de la destrucció tissular i que, en certes concentracions, poden generar radicals d'hidroxil. A part de l'acció quelant, s'ha demostrat que l'àcid fític afavoreix el funcionament de les cèl·lules *natural killer* (NK), a la vegada que sembla bloquejar l'acció de determinats factors de creixement. Addicionalment, s'ha vist que afavoreix l'expressió de p53, un dels principals antioncògens (Fox i Eberl, 2003).



© www.ssc.hu/profiles/usob

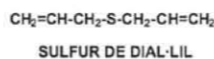
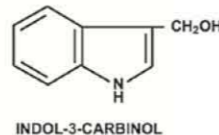
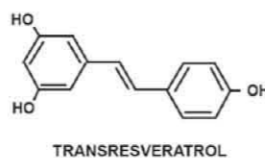
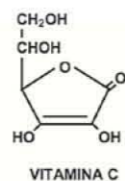
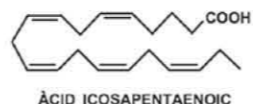
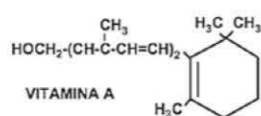
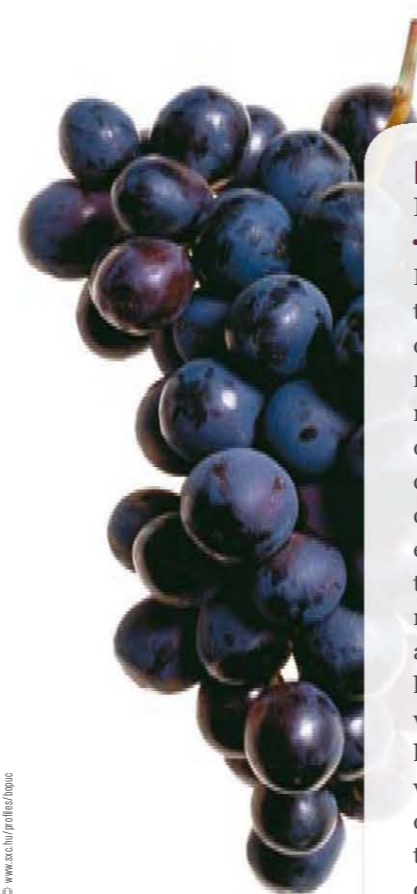


Figura 2. Estructura d'alguns dels principals compostos amb activitat anticarcinògena presents a la dieta.

© www.ssc.hu/profiles/fohoks



© www.ssc.hu/profiles/ogmic

RAÏM

Resveratrol

El resveratrol (3, 5, 4'-trihidroxiestilbè) pertany a una família de molècules presents en diferents espècies de plantes, com ara la vinya, el pi o el cacauet (Fig. 2). L'interès per al resveratrol va començar l'any 1992, quan es va detectar la seva presència en el vi. Aquest descobriment va tenir lloc en un moment en què certs estudis epidemiològics assenyalaven que el consum moderat d'alcohol podia ser un factor capaç de disminuir el risc de malalties coronàries. Va sorgir el terme «paradoxa francesa», amb el qual es definia la constatació epidemiològica que a França la taxa de malalties cardiovasculars era sorprenentment baixa malgrat l'elevat consum de greixos d'origen animal. Es va suggerir que l'element diferencial de la dieta dels francesos era l'elevat consum de vi i, posteriorment, es va comprovar que la presència de resveratrol al vi era possiblement el factor

responsable de l'esmentat efecte protector. El mecanisme bàsic d'actuació del resveratrol se centra en el seu caràcter antioxidant, que tendeix a contrarestar els efectes deleteris exercits sobre les cèl·lules per part dels radicals lliures d'oxigen. A més, ha quedat demostrat que l'administració de resveratrol als animals de laboratori pot prevenir la formació de tumors induïts químicament (Jang *et al.*, 1997). En aquest sentit, estudis realitzats al nostre laboratori han permès constatar que la seva administració als animals de laboratori portadors d'un tumor redueix en un 40% el seu creixement (Carbó *et al.*, 1999) i que presenta un efecte antimetastàtic (Busquets *et al.*, 2006). A més, determinats estudis demostren que el resveratrol augmenta la fertilitat en animals de laboratori (González-Pons *et al.*, 2005) i té efectes positius en la longevitat (Valenzano *et al.*, 2006).

ALL

Compostos sulfurosos

L'all (*Allium sativum*), planta que pertany a la família de les liliàcies, és utilitzat des de temps remots com a condiment alimentari i també amb finalitats curatives, ja a l'antic Egipte tenim constància del seu ús en el tractament de tumors. Aquestes propietats medicinals es relacionen amb la presència d'una sèrie de compostos organosulfurats, tan hidrosolubles com liposolubles (sulfur de dial·lil, fig. 2), que són en definitiva els responsables de les seves particulars propietats organolèptiques. Tot i que les propietats medicinals de l'all són ben conegudes des de l'antiguitat,

molt pocs estudis epidemiològics han abordat la qüestió de les seves propietats terapèutiques, en particular les del caràcter antitumoral. No obstant això, aquests han posat de manifest l'existència d'una relació inversa entre el consum d'all i la mortalitat deguda a càncer gàstric, la qual cosa apunta cap a un paper preventiu (Lau *et al.*, 1990). En aquest sentit, diversos estudis epidemiològics realitzats a la Xina, Itàlia i Hawaii, a finals dels anys 80, van posar de manifest una clara relació entre la reducció significativa del risc de càncer gàstric i el consum d'all.



© www.ssc.hu/profiles/Alk_pna

CRUCÍFERES

Anticarcinògens de les plantes crucíferes

La família de les crucíferes (que inclou la col, la coliflor, les cols de Brusselles i el bròquil) conté diversos compostos amb acció antitumoral (les cumarines, els cinamats, les lactones, els tiocarbamats i, principalment, els glucosinolats que generen isotiocianats i l'indol-3-carbinol; fig. 2) ja que són capaços d'alterar activitats enzimàtiques relacionades amb processos de biotransformació i, per tant, implicades en l'activació de carcinògens o en la seva detoxicació. Són nombroses les evidències a favor de les propietats anticarcinògenes dels compostos presents a les crucíferes.



© www.ssc.hu/profiles/L_hh



TE
Catequines

El te és una infusió obtinguda a partir de fulles de plantes de l'espècie *Camellia sinensis* i és una de les begudes més àmpliament consumides arreu del món, principalment les seves varietats anomenades te negre (el més habitual als països occidentals) i te verd (consumit principalment a països asiàtics). El te conté un elevat percentatge de compostos polifenòlics, entre els quals destaquen els flavonoides, substàncies de reconegudes propietats antioxidants, la major part dels quals són catequines (epicatequina, epigal·locatequina). També conté quantitats inferiors d'alcaloides (cafeïna, teofil·lina, teobromina) i àcids fenòlics.

Existeixen estudis epidemiològics que indiquen el paper preventiu del te de cara a l'aparició de càncer d'estómac i d'intestí. A més, les dades experimentals assenyalen que l'administració oral o tòpica de te o dels seus polifenols en animals de laboratori, els protegeix de la carcinogènesi induïda per agents químics o per la radiació ultraviolada, o bé disminueix el creixement de tumors trasplantats. L'acció de les catequines, tot i que no totalment esbrinada, pot explicar-se per la seva capacitat antioxidant que és deguda a l'acció segrestadora dels ions de ferro i dels radicals lliures, així com per una reacció directa sobre peròxids. Els polifenols presents en el te inhibeixen el procés metastàtic i induïxen l'apoptosi i una aturada del creixement a les cèl·lules (Shankar *et al.*, 2007).

FRUITA I HORTALISSES

La fibra

Per fibra s'entén tot un conjunt de substàncies presents a la dieta sobre les quals els enzims gastrointestinals endògens no tenen capacitat degradadora; químicament inclou la lignina i diversos tipus de polisacàrids (cel·luloses, hemicel·luloses, pectines) presents principalment a la paret de les cèl·lules vegetals. El càncer de còlon és freqüent als països industrialitzats, cosa que indica la importància dels factors ambientals en la seva aparició, tot i que encara no s'ha pogut relacionar amb cap agent en particular.

Existeixen diferents mecanismes (Fig. 3) que expliquen el paper preventiu de la fibra. En primer lloc, la fibra afavoreix el trànsit gastrointestinal, reduint d'aquesta manera tant la concentració com el temps d'exposició de l'epiteli intestinal a possibles agents carcinògens, entre ells, els esmentats àcids biliars. En segon lloc, la flora intestinal té una certa capacitat de degradar els components de la fibra, produint àcids grassos de cadena curta amb capacitat antineoplàstica. Finalment, un elevat contingut de fibra redueix l'activitat dels enzims pancreàtics, la qual cosa disminueix l'absorció de greixos i evita, en part, l'efecte que pot tenir un elevat consum de lípids sobre l'aparició d'algunes patologies tumorals, com el càncer mamari. El consum d'aliments rics en fibra té un aspecte positiu addicional, perquè el contingut calòric d'aquests aliments és més petit i la restricció calòrica que comporta pot també contribuir a reduir la incidència de certs tipus de càncer.

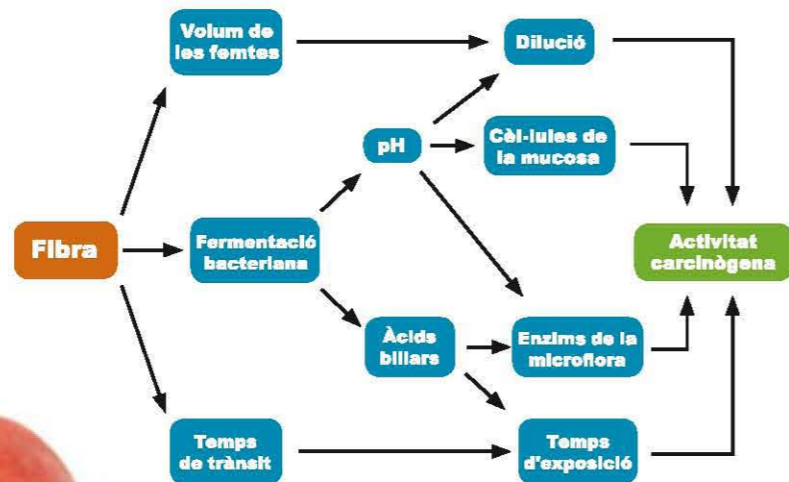


Figura 3. Paper de la fibra a la carcinogènesi.

ALIMENTS AMB UN ALT CONTINGUT VITAMÍNIC

Les vitamines són compostos molt importants per al correcte funcionament dels mecanismes bioquímics i participen principalment com a cofactors en molts processos enzimàtics. Des del punt de vista de les seves propietats anticarcinògenes, s'ha atribuït un paper especialment significatiu a les vitamines A, C i E (Merrill *et al.*, 1991).

La vitamina A o retinol (Fig. 2) va ser la primera vitamina coneguda; es va considerar que era essencial per a la visió dels animals i que la seva deficiència provocava ceguesa en condicions de baixa lluminositat. La primera relació establerta entre vitamina A i càncer es remunta a l'any 1926, quan Fujimaki va trobar que rates deficientes en aquest compost desenvolupaven càncer d'estómac (Fujimaki, 1926). Posteriorment, diversos estudis epidemiològics han demostrat una clara associació entre un baix consum de vitamina A i l'aparició de càncer, principalment de pulmó, laringe, faringe, còlon i pròstata. D'aquesta manera, la vitamina A sembla que té un paper tant en la prevenció com en la teràpia cancerosa. Els mecanismes d'acció antitumoral de la vitamina A poden relacionar-se amb la seva capacitat antioxidant; amb l'activació dels processos de diferenciació cel·lular, evitant la desdiferenciació característica del procés de transformació, i amb la capacitat d'interferir amb l'ornitina descarboxilasa, enzim clau en la formació de poliamines (putrescina, espermidina i espermina) involucrades en la divisió cel·lular. L'or-

nitina descarboxilasa és un enzim fortament activat per certs promotors tumorals.

La vitamina C o àcid ascòrbic (Fig. 2) està present en molts aliments; les seves fonts principals són les verdures i les fruites, i entre aquestes, típicament, els cítrics. Pel que fa al seu mecanisme d'acció, cal destacar el seu potent efecte antioxidant, la potenciació del funcionament del sistema immunitari i el seu paper en la síntesi de la col·làgena que dificulta la capacitat migratòria de les cèl·lules tumorals i, per tant, la seva capacitat invasiva amb la corresponent formació de metàstasi. Són nombrosos els estudis que indiquen que una ingestió regular de vitamina C té una acció protectora contra el desenvolupament de càncer de pulmó, esòfag, estómac i cèrvix.

La vitamina E està present principalment en els olis vegetals i és ben conegut que la seva deficiència condueix a situacions d'infertilitat. Se li coneix un clar paper com a agent segrestador de radicals lliures, així com la capacitat d'inhibir la formació de nitrosamines.

Cal destacar el tomàquet ja que, a més de ser molt ric en vitamina C, conté carotenoides (licopè i betacarotè), àcid ascòrbic i compostos fenòlics, tots aquests amb propietats antioxidants, i per tant es relaciona el consum de tomàquet amb la reducció dels riscos que afavoreixen l'aparició de certs tipus de tumors (Gómez-Romero *et al.*, 2007). I

Referències

Argilés, J. M. i López-Soriano, F. J. (1998). *El Càncer y su Prevención*. Barcelona: Edicions Universitat de Barcelona.

Busquets, S. [et al.] (2007). «Resveratrol, a natural diphenol, reduces metastatic growth in an experimental cancer model». *Cancer Lett.*, 245: 144-148.

Carbó, N. [et al.] (1999). «Resveratrol, a natural product present in wine, decreases tumour growth in a rat tumour model». *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 254: 739-743.

Colomer, R. i Menéndez, J. A. (2006). «Mediterranean diet, olive oil and cancer». *Clin. Transl. Oncol.*, 8: 15-21.

Fox, C. H. i Eberl, M. (2002). «Phytic acid (IP6), novel broad spectrum anti-neoplastic agent: a systematic review». *Complement. Ther. Med.*, 10: 229-234.

Fujimaki, I. (1926). «Formation of carcinoma in albino rats fed on deficient diets». *J. Cancer Res.*, 10: 469-477.

Gómez-Romero, M. [et al.] (2007). «Analytical de-termination of antioxidants in tomato: typical components of the Mediterranean diet». *J. Sep. Sci.*, 30: 452-461.

Jang, M. [et al.] (1997). «Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes». *Science*, 275: 218-220.

Juan, M. E. [et al.] (2005). «Trans-Resveratrol, a natural antioxidant from grapes, increases sperm output in healthy rats». *J. Nutr.*, 135: 757-760.

Lau, B. H. S. [et al.] (1990). «*Allium sativum* (garlic) and cancer prevention». *Nutr. Res.*, 10: 937-948.

Merill, A. H. [et al.] (1991). «Vitamins and cancer». A: R. B. Alfin-Slater; D. Kritchevsky. *In Cancer and Nutrition*. Plenum Publ. Corp., p. 261-320.

Shankar, S. [et al.] (2007). «Green tea polyphenols: biology and therapeutic implications in cancer». *Front. Biosci.*, 12: 4881-4899.

Valenzano, D. R. [et al.] (2006). «Resveratrol prolongs lifespan and retards the onset of age-related markers in a short-lived vertebrate». *Curr. Biol.*, 16: 296-300.

Josep M. Argilés
(Barcelona, 1956)

És llicenciat en ciències biològiques per la Universitat de Barcelona (1978) i va obtenir el grau de doctor en ciències biològiques el 1981. Des del 2003 és catedràtic de bioquímica i biologia molecular de la Universitat de Barcelona. El professor Argilés és conegut arreu per les seves aportacions en el camp de la nutrició i el càncer, tant des del punt de vista de prevenció primària com de nutrició específica del malalt cancerós. Dirigeix el grup de recerca sobre Bioquímica i Biologia Molecular del Càncer a la UB. És autor de quatre llibres i de més de tres-cents articles en revistes especialitzades.

Sílvia Busquets
(Iguada, 1972)

És llicenciada en biologia per la Universitat de Barcelona (1995) i va obtenir el grau de doctora en biologia el 2001. Actualment és investigadora en el grup de recerca Bioquímica i Biologia Molecular del Càncer de la Facultat de Biologia de la Universitat de Barcelona i és professora associada d'algunes assignatures de les llicenciatures de biologia i bioquímica. El camp de recerca en el qual treballa és la cerca de teràpies per lluitar contra la caquèxia associada al càncer, entre les quals destaca una patent per a l'ús del formoterol, un agonista dels receptors β2-adrenèrgics, per contrarestar la pèrdua de teixit muscular, tret principal de la caquèxia. És autora de diversos capítols de llibres especialitzats, així com de vuitanta articles en revistes de caire internacional del camp de la bioquímica i el càncer.

Francisco J. López-Soriano
(Barcelona, 1960)

És llicenciat en ciències biològiques per la Universitat de Barcelona (1982) i va obtenir el grau de doctor en ciències biològiques el 1987. Des del 1988 és professor titular de bioquímica i biologia molecular de la Universitat de Barcelona. Actualment codirigeix el grup de recerca sobre Bioquímica i Biologia Molecular del Càncer en el Departament de Bioquímica i Biologia Molecular de la Facultat de Biologia d'aquesta universitat. El seu camp d'interès se centra en l'estudi dels mecanismes moleculars implicats en la caquèxia associada a processos patològics, com ara el càncer. Ha publicat dos llibres i més de dos-cents articles en revistes especialitzades.