

CONTAMINACIÓ CARCINOGENÈICA

(II)

Alfred Giner Sorolla

Hom discuteix el problema de la contaminació carcinogènica des del punt de vista del seu context universal i del seu remot origen. Els presents factors de contaminació són atribuïts a l'augment de la població urbana, a la sempre creixent industrialització i a la pol·lució radioactiva. Hom dóna una importància especial als efectes causats per substàncies químiques, pel fet d'haver estat determinat que la majoria de casos de càncer humà serien el resultat de la interacció de diversos carcinògens d'origen endogen o exogen. Altres factors, físics (radiacions) i biològics (genètics i viràsics) són en l'actualitat de menor incidència en comparació amb la carcinogènesi química. Alfred Giner-Sorolla discuteix en el present article aquesta vigent temàtica.

Dins el marc de referència de l'evolució dels éssers vius, cal explorar l'emergència de carcinògens que conduïrien a l'expressió de la primera cèl·lula neoplàsica. No hi ha, potser, millor entorn durant el període d'evolució global, planetari i biològic, per al procés inicial de carcinogènesi, que les condicions que existien a la Terra primitiva fa uns 4 mil milions d'anys. L'exposició contínua a la radiació còsmica, els raigs ultraviolats tan intensos, corresponents als emesos per un sol més jove, el decaïment dels isòtops radioactius en la recentment formada crosta terrestre, la pol·lució causada per les freqüents erupcions volcàniques, l'influx de cometes i meteorits, que contenien substàncies tant pre-biogèniques com precursors de compostos carcinogènics..., tots aquests factors, juntament amb la presència de gasos tan carcinogènics com la hidrazina i la hidroxilamina a l'atmosfera primitiva, amb l'absència d'una capa protectora d'ozon a l'estratosfera, formaven un conjunt de la més intensa contaminació carcinogènica. Però, si tots aquests factors pressuposaven un espai tòxic, nogensmenys, la reactivitat dels ingredients atmosfèrics, aquàtics i terrestres ocasionaren el procés de biopoesi, la formació per causes naturals i en forma esglaonada dels primers microorganismes autorepicables i tota la marxa ascendent de l'evolució biològica, iniciada fa uns 3.800 milions d'anys. Aquests fets suggereixen un íntim lligam i una molt possible interacció entre l'origen de la vida i la presència contaminant intensa d'agents carcinògens en la Terra primitiva (Taula 3)(29).

De la mateixa manera que un gran nombre de reaccions i agents contribuïren a l'origen i desenvolupament de la vida al planeta, igualment, com hem vist, hi existien molts agents causants de càncer. La hipòtesi proposada fa uns anys per Dawe (30) en el seu estudi de la filogènia del càncer, d'un model de cèl·lula neoplàsica prebiòtica, és a dir, abans de l'aparició de les cèl·lules normals, i que podria representar una forma de "protovida", és inacceptable, ja que sabem que la primera cèl·lula neoplàsica sorgí en estadis posteriors de l'evolució, per interacció d'agents físics, químics i/o biològics sobre les cèl·lules normals de metazous superiors.

L'escenari primitiu terraquí era caracteritzat per l'existència d'una atmosfera reductora, amb predomini d'hidrogen, essencial per a la formació de compostos biogènics dels quals sorgiren les macromolècules autorepicables i, d'elles, el desenvolupament dels microorganismes primitius. Un esdeveniment decisiu per a l'evolució i expansió dels éssers vius a la Terra fou el canvi d'una atmosfera reductora a una d'oxidant, per l'aparició d'oxigen generat per mitjans físics que originaren la funció clorofíl·lica, fet ocorregut fa uns 1.500 milions d'anys. I aquí rau una gran paradoxa: l'aparició d'un element a l'atmosfera de la Terra és la clau decisiva i fonamental per a l'aparició i difusió dels éssers vius, en donar el gran salt de la biologia anaeròbica abans de la data esmentada, a l'aeròbica, que és el de la majoria dels éssers vius presents i passats; alhora, l'oxigen, que constitueix un component essencial de la matèria viva

i és el vector bàsic de l'energia de tot ésser viu, és indispensable per al procés d'activació dels carcinògens químics, i és, a més, l'intermediari essencial del procés carcinogènic per radiació ionitzant (raigs X ultraviolats).

En un context còsmic, un cop d'ull a l'ordenació de la matèria de l'univers, la taula del sistema periòdic (29), ens mostra que la majoria dels elements, més de 50, són carcinogènics, bé per ells mateixos, bé per efecte radioactiu o en combinació química, fet que contrasta amb el nombre d'elements que formen els éssers vius, que no sobrepassa els 20. L'observació radioastronòmica i l'anàlisi de meteorits (materials que hom suposa formaven la nebulosa de la qual s'originà el sistema solar) han demostrat la presència de carcinògens i mutàgens extraterrestres, entre ells el formaldehid i la hidroxilamina, que són, alhora, uns dels maons dels quals, d'una manera hipotètica, sorgiren prebiòticament els aminoàcids i components dels àcids nucleics, base de tots els éssers vius. Durant la síntesi en condicions prebiòtiques aconseguida per Joan Oró, dels components d'àcids nucleics, entre ells l'adenina en els seus estadis de formació, es produeixen composts intermediaris, els quals determinarem al nostre Laboratori com a summament mutagènics. Com que la majoria de mutàgens són carcinògens, és versemblant que ja en el procés de biopoesi apareguessin compostos que, a més de mutàgens, fossin carcinògens (29).

A més del context còsmic de l'espai exterior, cal considerar l'aspecte del passat geològic de la Terra. En el període inicial de l'evolució biològica trobem microorganismes fòssils de la família actinomicetals, així com altres que devien haver produït els primers carcinògens d'origen biològic (31). Aquesta suposició fou deduïda arran de la premissa que el procés de carcinogènesi ha actuat en èpoques remotes de la mateixa manera que en el temps actual; suposició que és conforme al principi de continuïtat evolutiva, segons el qual les funcions biològiques s'han produït per components i mecanismes idèntics, si bé amb una complexitat creixent, durant tot el període de l'evolució. El descobriment dels "fòssils moleculars" corrobora aquesta asserció; aquests "fòssils moleculars" són substàncies que mostren una composició constant en organismes de la mateixa família a través del període evolutiu. Continuant amb aquesta hipòtesi, a part dels carcinògens produïts pels microorganismes més primitius, cal considerar-hi plantes aparegudes durant períodes posteriors.

És sorprenent el fet que la majoria de les plantes que contenen carcinògens potents en l'actualitat són aquelles "primitives" (en contrast amb les "modernes" o angiospermes) que sorgiren i eren extraordinàriament abundants durant el passat remot, com ara els fongs, les cidàcies i les falgues. Avui dia aquestes plantes no són molt difoses al planeta, però formaven durant èpoques geològiques senceres (fa centenars de milions d'anys), la quasi totalitat de la flora terrestre. En contrast amb aquest tipus de plantes més primitiu, les angiospermes, que constitueixen en l'actualitat la majoria de la flora del planeta, contenen un percentatge d'espècies summament reduït (menys d'un per deu mil amb productes carcinògens, i encara aquests són de baixa activitat). Aquest fenomen suggereix que durant el període d'evolució des del Mesozoic, s'ha anat produint una descontaminació creixent de l'ambient del planeta, que sembla aturar-se amb l'adveniment de la Revolució indus-

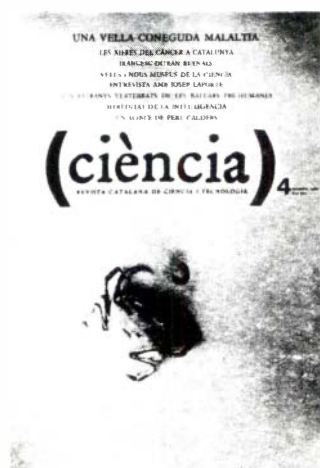
Taula 3
SINOPSI DE LA PRESENCIA DE MUTÀGENS I CARCINOGENS DURANT EL PERÍODE D'EVOLUCIÓ CÒSMICA I TERRESTRE ²⁹

Localització/època	Anys *	Agents	Substrat
Matèria interstel·lar	—	Formaldehid, nitroxil, metanimina	—
Nebula solar (meteorits)	$\approx 4,5 \times 10^9$	Formaldehid, benzè, hidrocarburs policíclics	—
Terra prebiòtica	$4,3 \times 10^9$	Radiacions, hidrazina, precursors de purines	—
Pre-cambrià	$3,8 \times 10^9$	Metabòlits de microorganismes, hidrocarburs (de les erupcions volcàniques)	—
Flora del Mesozoic	$4 - 0,6 \times 10^8$	Productes carcinogènics en falgues, cicas, fongs	Rèptils
Flora «moderna» (angiospermes)	$1,5 \times 10^8$	Safrol, flavones, hidrazines	Mamífers
Revolució industrial	1760 (A.D.)	Metalls, hidrocarburs, amines aromàtiques, nitrosamines, radiacions	Home
* Abans del present.			

trial, l'estudi i possible prevenció de la qual constitueix un dels problemes més apressants ara com ara.

Cal assenyalar el fet que han estat trobats osteomes en ossos dels fòssils del Cretaci, testimoni del procés de carcinogènesi en aquest període remot de la història de la Terra, així com en esquelets humans del Paleolític (32,33). És lògic que en èpoques anteriors al Mesozoic no es trobin indicis de càncer ossi en fòssils; això deu ser degut a la dificultat de preservació, si hom té en compte les condicions cataclísmiques que han ocorregut constantment durant la història del planeta. A aquest respecte cal puntualitzar, com ja ha estat indicat, que si bé durant el període 1930-1980 no ha estat observat un increment en la incidència i mortalitat per càncer en els països industrialitzats (si hom no substraïu l'augment de carcinoma pulmonar degut a l'increment de consum de tabac), no hi ha estadístiques fiables pel que fa a la incidència tant global com per a diversos tipus i òrgans afectats en els segles precedents. Les referències sobre la incidència del càncer en l'antiguitat són ben escasses; ara bé, ja els grecs reconegueren al segle II la natura semblant a un cranc dels tumors malignes, "karkinos"; i els pagesos catalans diuen simplement "cranc" al càncer. Els informes que es troben a la literatura científica sobre certs tipus de càncer apareixen en èpoques relativament recents: així, tenim la descripció de càncer nasal en els qui usaven rapè, tabac en pols que hom ensumava, al segle XVIII, i que constitueix el primer cas de càncer causat per un producte determinat, i els nombrosos casos de càncer relacionat amb l'exposició laboral, començant per l'observació de la major incidència de càncer de l'escrot en els escura-xemenes, feta per Percival Pott. Tots aquests casos d'incidència ben baixa i llur descripció demostren un lligam cert, inadverent inicialment. L'estudi anatòmic de materials patològics de l'antiguitat ha estat dut a terme en cossos humans momificats o congelats d'Egipte, Perú i Alaska (34,35). Hom ha determinat que la reduïda freqüència dels diversos tipus de càncer en restes humanes no és deguda al terme mitjà baix de vida, ja que ha estat trobada en mòmies de persones d'edat avançada una incidència molt

insignificant de càncer, comparada amb el 17% del total de mortalitat humana que hom troba avui als països industrialitzats.



Els pagesos catalans anomenen el càncer senzillament: "cranc".

És especialment significatiu el fet que el càncer de còlon, que és actualment el tercer en incidència (el de pulmó i el mamari el precedeixen), amb un 20% del total de càncer en les societats industrialitzades, era totalment absent en els centenars de restes humanes examinades. Aquestes dades suggereixen que l'augment de càncer seria atribuïble a factors de l'ambient de les societats industrialitzades, especialment l'alimentació, i el consum de tabac, tenint en compte que les societats del passat empraven aliments menys refinats amb una majoria de productes vegetals frescs i amb relativament baix consum de carns i greixos animals.

La susceptibilitat dels organismes a l'atac carcinogènic és major conforme hom avança en l'escala zoològica. Així, tots els vertebrats són afectats per carcinògens químics, mentre que és molt difícil, si no impossible, d'induir tumors malignes en invertebrats per aquests carcinògens químics; de fet, existeix una gran controvèrsia sobre si els invertebrats presenten o no tumors malignes "espontanis". Aquesta característica dels animals de posseir una susceptibilitat o d'ésser refractaris a contraure càncer, bé experimentalment amb carcinògens o bé "espontàniament", segons llur posició en l'escala zoològica, és connectada amb la hipòtesi de McFarlane Burnet, per a qui el procés carcinogènic seria una manifestació inevitable de la mutabilitat intrínseca de l'organització genètica de l'animal i la major complexitat que ocorre segons hom avança en el període d'evolució (31). Per a aquest investigador, la susceptibilitat per a contraure càncer sorgí simultàniament i com a conseqüència de l'aparició del sistema immune, fet que segons aquest autor tingué lloc en els primers vertebrats, tot iniciant-se així un procés

que va des dels peixos placoderms del període Silurià (fa uns 500 milions d'anys) fins als mamífers actuals i l'home. Aquesta data per a l'origen del càncer en metazous, no és molt diferent de la proposada per altres autors (al voltant de 450 milions d'anys) per a l'aparició dels primers oncogenes. La major complexitat esmentada de l'organització dels vertebrats durant l'evolució produeix una major probabilitat d'errors, bé d'origen intrínsec o extrínsec, la qual cosa condueix a mutacions i a transformació neoplàsica.

PERSPECTIVES PER A LA PREVENCIÓ DEL CÀNCER AMBIENTAL

Fins on podem arribar, mitjançant la prevenció, en el control del càncer? Les dades epidemiològiques i les recerques experimentals sembla que indiquen un camí que cal explorar per a la possible prevenció del càncer per causes ambientals. Les mesures que caldria emprendre es fonamentarien en la premissa ja esmentada, segons la qual la majoria dels tumors malignes humans són causats per agents químics d'origen exogen o endogen. Per tant, seria qüestió de poder identificar els agents causants i eliminar-los de l'ambient. Aquesta tasca ideal és plena d'obstacles, ja que hom ensopega amb hàbits culturals arrelats de moltes generacions, tant col·lectivament com individualment. L'educació del públic tal com ha estat iniciada a Catalunya pel Govern de la Generalitat, és essencial i és la base per a aconseguir de mica en mica una part d'aquest ideal. A la campanya contra el tabaquisme, així com a les normes per una dieta racional (allò que vaig anomenar en certa ocasió a la Universitat Catalana d'Estiu a Prada, com a títol d'una conferència: "Per un règim de vida sa, pla i català"), crec que hi ha un acord general en el sentit que cal donar-los una prioritat dins les peremptòries necessitats sanitàries, no tan sols dels Països Catalans, sinó d'arreu del món.

La prevenció de càncer té un doble vessant: el que es recolza sobre un aspecte negatiu, d'abstenció de certs hàbits, i l'altre, que proposa nous costums que reemplaçin els que hom considera nocius. Podríem distingir així dues classes de prevenció: la passiva i l'activa. La prevenció passiva constaria de l'abstenció total del tabac; d'evitar l'excés d'alcohol, de calories, de greixos i de proteïnes animals; de precaucions sanitàries als llocs de treball, prescindir de radiació i medicació innecessàries, etc. La prevenció activa rau en l'adopció de nous hàbits alimentaris, basats en les recomanacions d'allò que hom anomena "dieta prudent" i que foren el resultat de prolongats i conscienciosos estudis, com ha estat indicat, de la National Academy of Sciences dels EUA, que amb caràcter provisional poden servir com a pauta per a aconseguir una reducció substancial de la incidència del càncer.

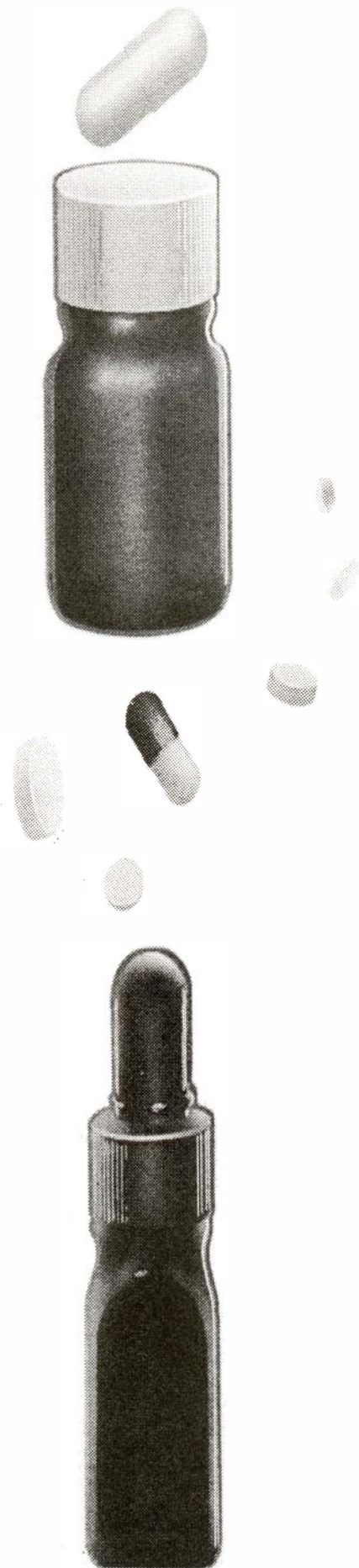
Una anàlisi de la menor incidència de càncer en certes comunitats i grups de població revela dades i deduccions d'interès: així, algunes sectes religioses, els mormons, els adherits a l'adventisme del Setè Jorn i els vegetarians (36), mostren fins un 35% menys d'incidència de càncer que la població general circumdant als EUA; i no tan sols de càncer, sinó també de malalties cardio-vasculars. Aquests grups tenen prohibit de fumar, de beure alcohol i d'emprar estimulants, i la gran majoria s'abstenen de menjar carn; altres factors concomitants hi deuen figurar, com ara certs costums sexuals i el reduït "stress" per la vida principalment rural de què gaudeixen, entre altres imponderables.

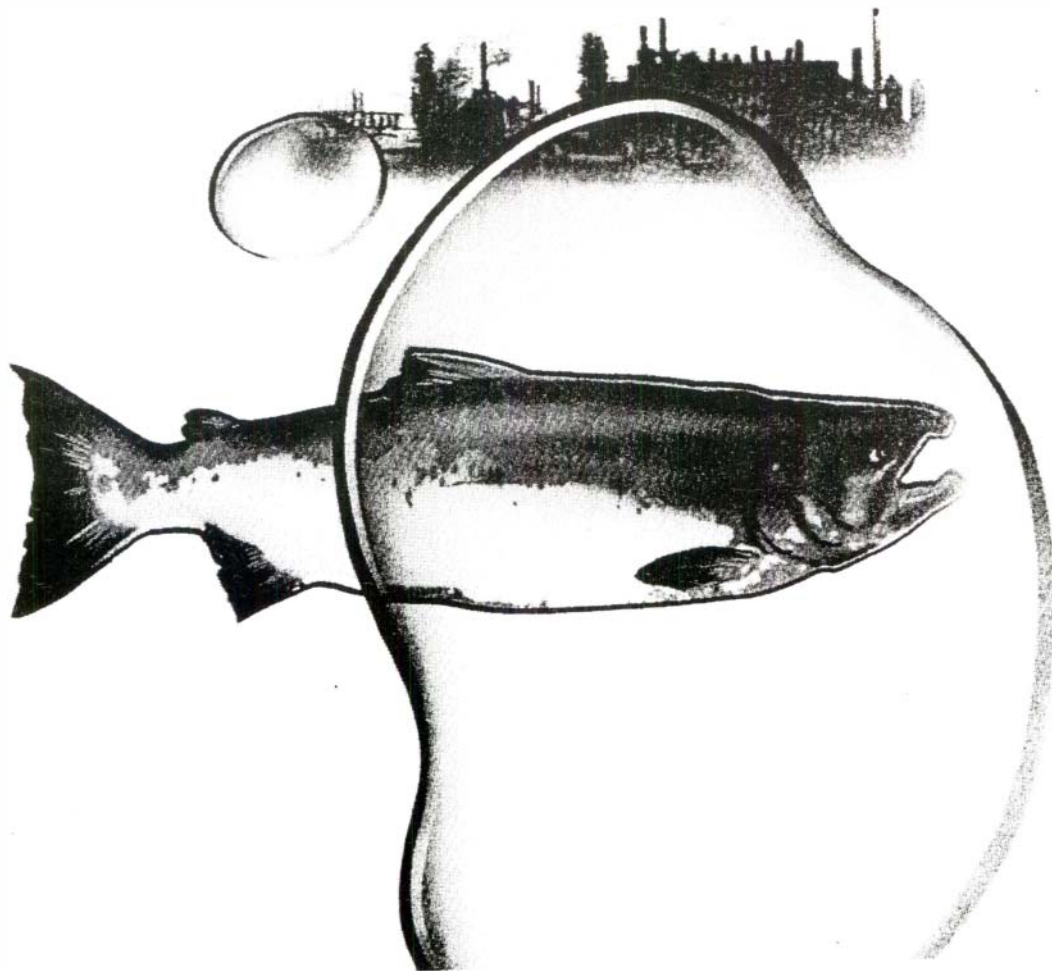
Dins la prevenció activa cal afegir que les investigacions tant experimentals com epidemiològiques apunten vers la vàlua de certs micronutrients en la prevenció del càncer: vitamines com l'àcid ascòrbic, vitamines A i E, retinoids i oligoelements com el zinc i el seleni. A més, hi ha BHA (butilo-hidroxianisol) i BHT (butilo-hidroxitoluè), com a antioxidants; els flavonoides continguts en verdures, així com els inhibidors de proteases tan abundants en llegums, llavors i fulles de plantes, reconeguts com a inhibidors de tumors experimentals. Tots aquests components anticarcinogènics no tan sols tenen un valor pràctic, sinó que obren un camp per a la investigació d'un anticarcinogen innocu universal com a ideal últim de tota prevenció.

Amb totes aquestes mesures, tant de tipus social com individual, quin percentatge de disminució en la incidència del càncer hom pot assolir? La resposta és un xic difícil, i amb allò que els anglosaxons diuen un "educated guess", una mena de conjectura, podríem calcular que amb l'abstenció total de fumar tabac hom aconseguiria un 25-30% de disminució de càncer, i àdhuc de cardiopaties i altres afeccions; amb la restricció calòrica i dieta "prudent", un 30-35%; i amb mesures estrictes per a evitar exposició a llocs de treball considerats com a risc, amb la disminució de l'ús de medicaments i de radiació, i amb la legislació regulant els additius i la pol·lució atmosfèrica i d'aigües, tot plegat, la disminució podria ésser d'un 15 a un 20%. Així ens trobem teòricament amb un total mínim de 60% i màxim de 85% de càncer prevenible, la qual cosa és conforme amb les dades estadístiques esmentades de causa de càncer per factors ambientals.

SUGGERIMENTS I CONCLUSIONS

Han estat analitzades succintament les causes de càncer produït per factors ambientals; el coneixement d'aquest lligam juntament amb el del mecanisme d'acció dels carcinògens pot conduir a la prevenció passiva de certs tipus de neoplàsies. Cal, com a corol·lari, remarcar la necessitat d'adoptar mesures a nivell individual i públic envers aquesta meta, tant pel que fa a l'aspecte de prevenció passiva com activa. Així mateix cal re-





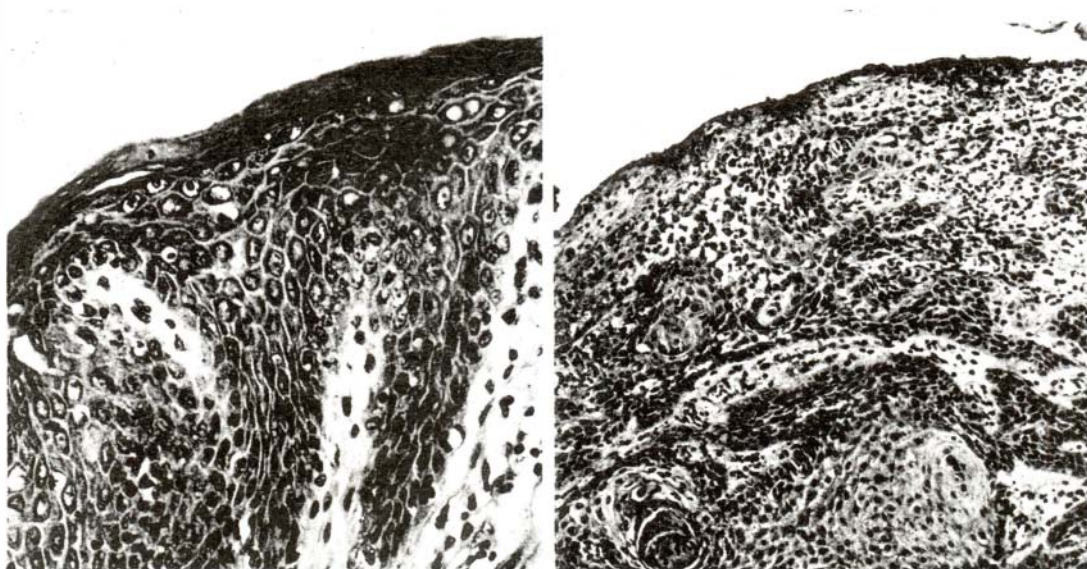
butjar falses suposicions i fal·làcies com: "tot produeix càncer, especialment les coses més agradables de la vida" o "d'algun mal hem de morir", excuses per a justificar actituds de complaença i d'apatia.

És una tasca de responsabilitat i dedicació de primer ordre de la classe mèdica, dels professionals sanitaris i dels docents a tots els nivells escolars, així com de les entitats oficials dels Països Catalans, de perseverar en les dreceres iniciades per a la prevenció del càncer. Cal recordar que un tipus similar de campanyes d'informació i educació del públic i de nens d'edat escolar, resultà molt efectiva anys enrera pel que fa a normes d'higiene ben simples per a la conservació de la salut mitjançant, entre altres punts, la prevenció del contagi de malalties infeccioses. El mateix èxit pot ésser obtingut -i sembla que succeeix així- amb normes i recomanacions per a la prevenció del càncer ambiental. Aquest problema ha estat molt intel·ligentment enfocat pel Departament de Sanitat de la Generalitat de Catalunya; cal esperar que tant al País Valencià com a les Illes hi hagi també un interès, una atmosfera i uns organismes adients per a emprendre una tasca educativa, d'informació pública i d'exposició a la població escolar i adulta dels problemes i possibilitats (mitjançant simples mesures) de la prevenció del càncer ambiental. La propaganda en aquest respecte voldria suggerir que fos feta d'una manera molt subtil, indirecta i "subliminal"; es tracta de "vendre" suaument ("soft sell") al públic unes

recomanacions que no són tan sols útils per a la prevenció d'una malaltia determinada, sinó per a la conservació del màxim do de la vida: la salut.

S'ha discutit, així mateix, d'una forma succinta que el procés de carcinogènesi sembla ésser immanent a la Natura, pel fet que, tant els elements que constitueixen l'univers (que en llur majoria són carcinogènics) com la presència d'agents mutagènics i carcinogènics a l'espai extraterrestre, suggereixen l'existència remota, l'origen còsmic i la ubiqüitat de mutàgens i carcinògens; els primers foren essencials per al procés de mutació indispensable per a l'origen de la vida a la Terra; els segons haurien contribuït, en un estadi més avançat del procés d'evolució, a l'origen de la primera cèl·lula cancerosa.

L'observació que durant el període de l'evolució es produeix un augment de carcinògens d'origen natural (plantes), arribant a un màxim durant el Mesozoic, es reprèn amb el coneixement que la flora actual del planeta és pràcticament desprovinguda de plantes de significat econòmic amb carcinògens, -i encara aquestes poques que n'hi ha són de minsa activitat carcinogènica. Aquest fet de "destoxificació" o descontaminació gradual des de l'època cretàica fins al segle XVIII, data de l'inici de la revolució industrial, afavorí la difusió de la fauna, especialment mamífers i l'home. El procés destoxificant de la Natura, sembla haver-se aturat com a conseqüència de l'allau tecnològica duta per la Revolució industrial i dels hàbits cre-



L'estructura d'un teixit normal (en aquest cas, la pell) manté un ordre en la disposició cel·lular, mentre que els tumors reflecteixen el creixement desordenat i invasiu característic dels càncers ((ciència) nº 4, desembre 1980)

ats per l'afluència i la creixent contaminació de l'ambient (on s'acumula, d'una forma constant i majorment irreversible, una gran varietat de substàncies tòxiques i carcinogèniques). L'increment de pol·lució d'aquesta invasió urbanística i industrial i de determinats estils de vida poden molt bé rompre l'equilibri ecològic i conduir en un futur no llunyà, com ho comprovem avui amb els efectes de l'hàbit de fumar i més recentment amb la contaminació viràsica de la síndrome d'immuno-deficiència adquirida, així com la contaminació radioactiva de l'era nuclear, a veritables epidèmies de càncer. Cal esperar que l'home, l'únic ésser racional, reconeixent l'efecte dels contaminants carcinogènics, sabrà arribar a controlar-los i a evitar el fat que ha esdevingut a la gran majoria de les espècies animals i vegetals: l'extinció per causes de canvis ambientals desfavorables a llur existència.

Alfred Giner Sorolla

El present treball ha estat extret del Butlletí de la Societat Catalana de Ciències, **IV Trobada sobre la Recerca Experimental en Física i Química aplicada a l'estudi i protecció del medi**; Prada, agost 1985.

A. Giner Sorolla treballa actualment en el Programa d'Immunofarmacologia del College of Medicine de la Universitat de Sud-Florida, EUA, i està especialitzat en temes oncològics.