

CARCINOGENÈSI I ALIMENTACIÓ

JAVIER PALLARÉS

Departament de Bioquímica i Biologia Molecular. Facultat de Biologia. Universitat de Barcelona.

Adreça per a la correspondència: Departament de Bioquímica i Biologia Molecular. Facultat de Biologia. Universitat de Barcelona. Diagonal, 645. 08028 Barcelona.

RESUM

Molts dels processos carcinògens estan associats invariablement amb l'alimentació. Encara que aquest és un camp on les conclusions que s'obtenen en estudis de laboratori s'han de prendre amb molta cura a l'hora d'extrapolar-les a la situació humana, hi ha dades suficients que donen suport al fet que la dieta (de manera directa o indirecta) podria arribar a explicar el 35 % dels casos de càncer en humans. Estudis amb animals de laboratori sobre mutagenicitat, genotoxicitat i carcinogenicitat han assenyalat de forma inequívoca el potencial carcinogen de compostos generats durant el procés de cocció, elaboració o envasat alimentari. Dins de la família de compostos involucrats amb la carcinogenicitat associada a la dieta hi trobem: compostos N-nitrós, hidrocarburs aromàtics policíclics, amines aromàtiques heterocícliques, micotoxines i, finalment, additius i contaminants alimentaris.

SUMMARY

Many carcinogenic processes are associated with our nutritional habits. In spite of the fact that carcinogenesis is a field where conclusions obtained in animal studies are sometimes difficult hard to extrapolate to human beings, there are enough data indicating that diet could be responsible (either directly or indirectly) for about 35% of human cancer cases. Animal studies on mutagenicity, genotoxicity and carcinogenicity, have revealed that many compounds generated in the processing of foods have a high carcinogenic potential. Among these compounds, N-nitroso derivatives, aromatic polycyclic hydrocarbons, heterocyclic aromatic amines, micotoxins and food additives and contaminants are found.

INTRODUCCIÓ

L'anàlisi dels estudis epidemiològics realitzats als Estats Units fins a l'any 1981 va permetre de concloure a Doll i Peto (1981) que aproximadament el 35 % de les morts relacionades amb el càncer podrien ser atribuïbles al tipus de dieta, mentre que el 30 % podrien ser-ho a l'hàbit de fumar tabac. Altres factors ambientals observats en aquest estudi amb una incidència menor en el desenvolupament de la malaltia van ser el comportament sexual, l'exposició a agents físics o químics en el lloc de treball, la ingesta d'alcohol, l'exposició a la llum solar i a radiacions ionitzants, i el contacte amb contaminants industrials presents a l'aire o a l'aigua.

Amb l'excepció de l'aflatoxina B1 – potent micotoxina que pot contaminar alguns aliments – (IARC, 1987; Yeh *et al.*, 1989) i de l'etanol, els estudis epidemiològics no han pogut implicar altres compostos químics presents en l'alimentació en el desenvolupament del càncer humà. Tanmateix, els estudis realitzats en el laboratori sobre la seva mutagenicitat (test d'Ames), genotoxicitat i carcinogenicitat en animals d'experimentació n'han assenyalat de manera inequívoca el potencial carcinogen (Institut of Food Technologists' Expert Panel on Food Safety & Nutrition, 1993; Hardisson i Castells, 1988; Tricker i Kubacki, 1992; Stavric, 1994). Aquests compostos es generen durant la cocció o el processament industrial dels aliments, són productes de contaminacions fúngiques, són additius alimentaris, contaminants industrials o arriben als aliments com a resultat de pràctiques destinades a augmentar el rendiment de la producció agrícola (plaguicides) o ramadera (hormones). A continuació es descriuen la naturalesa química, les fonts i el poder carcinogen dels compostos més estudiats.

COMPOSTOS N-NITRÓS

Els compostos N-nitrós deriven de la nitrosació d'amines primàries, secundàries o terciàries en el cas de les nitrosamines, o de la nitrosació d'urees, carbamats, N-alquilamina, guanidines o altres compostos similars en el cas de les nitrosamides – figura 1 – (Tricker i Kubacki, 1992). Els agents nitrosants són l'anhidrid nitrós i els òxids de nitrogen, que deriven de l'ió nitrit en medi àcid (àcid nitrós) o es produeixen en processos de combustió (Tricker i Kubacki, 1992). Els primers compostos N-nitrós l'activitat cancerígena dels quals va ser descrita fa gairebé quaranta anys, van ser les nitrosamines específiques del fum del tabac (Druckrey i Preussmann, 1962). D'aleshores ençà l'exposició a aquestes nitrosamines s'ha relacionat amb l'etiologia de diversos tipus de càncer (Bartsch i Montesano, 1984; Preussmann i Eisenbrand, 1984; Magee, 1989). S'ha estimat també que l'exposició diària a les nitrosamines supera entre 100 a 1.000 vegades les fonts més grans relacionades amb l'alimentació (NAS, 1981; Hecht i Hoffmann, 1988).

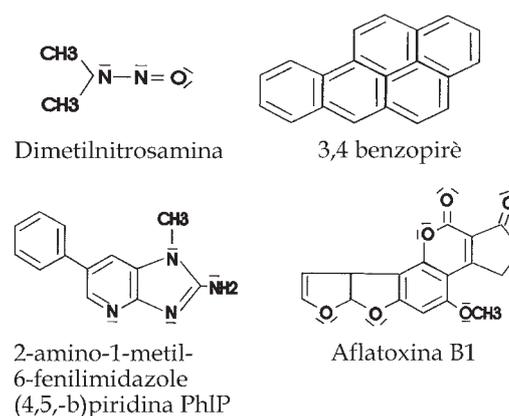


FIGURA 1. Exemples d'estructures moleculars. Nitrosamines (p. ex.: dimetilnitrosamina); hidrocarburs aromàtics policíclics, HAP (p. ex.: 3,4-benzopirè); amines aromàtiques heterocíclics, AAH (p. ex.: 2-amino-1-metil-6-fenilimidazole(4,5-b)piridina PhIP); micotoxines (p. ex.: aflatoxina B1).

Actualment s'ha demostrat la carcinogenicitat d'aproximadament 270 compostos N-nitròs mitjançant l'experimentació amb animals de laboratori (Bailey *et al.*, 1991). Aquests estudis han observat que les nitrosamines indueixen tumors en òrgans distants, mentre que les nitrosamides ho fan en el primer òrgan de contacte (p. ex. l'estómac). Això s'ha relacionat amb el fet que l'activitat carcinògena de les nitrosamines requereix una activació hepàtica prèvia per citocroms P450, mentre que les nitrosamides s'activen directament per hidròlisi no enzimàtica.

La principal font coneguda de compostos N-nitròs en l'alimentació prové de la carn i el peix curat. L'addició de nitrits i/o nitrats a la carn, aus de corral i peixos ha estat des de fa molt de temps un mètode de conservació molt utilitzat. Això evita l'encrancament i el creixement de microorganismes, com per exemple *Clostridium botulinum* (Tricker i Kubacki, 1992). L'addició de nitrits a la carn s'ha utilitzat també com a potenciadora del color, ja que produeix típiques coloracions roses o vermelles que en fan més atractiu el consum. L'addició de nitrats s'ha utilitzat en casos determinats com una font contínua de nitrits, en ser reduïts per enzims microbians. Els nivells més elevats de compostos N-nitròs s'han determinat en les següents carns curades: cansalada, vedella, pernil, carn de porc picada i salsitxes (aproximadament en aquest ordre). Tanmateix, els seus nivells es poden multiplicar encara per 100 o 1.000 si aquestes carns també han estat fumades. Això té lloc per l'acció catalitzadora del formaldehid, acetaldehid i altres compostos carbonílics procedents de la combustió de la llenya. El nivells de compostos N-nitròs més elevats s'han determinat en la cansalada fumada, la vedella curada i fumada, les aus de corral curades i fumades i el peix fumat (Tricker i Kubacki, 1992).

Altres aliments amb nivells considerables de compostos N-nitròs són els formatges, el peix saltat, cerveses i maltes, si bé aquests nivells poden oscil·lar de manera important (Hardisson i Castells, 1988; Tricker i Kubacki, 1992). S'ha demostrat que l'origen de les nitrosamines trobades a les cerveses i a les maltes està relacionat amb el procés d'assecat d'aquestes últimes (Tricker i Kubacki, 1992). Això es realitza a la indústria cervesera mitjançant una combustió de gasos capaç de generar òxids de nitrogen, els quals reaccionen al seu torn amb les amines de la malta per a formar nitrosamines. D'acord amb això, l'assecat d'aliments mitjançant la combustió de gasos es podria considerar també una font potencial de compostos N-nitròs. Aliments que podrien seguir aquest tipus d'assecat són, per exemple, les pólvores de sopa, el te, formulacions infantils en pols, productes cereals, llets en pols, etc.

Finalment cal considerar que la principal font d'ingesta de nitrats prové del consum de vegetals (NAS, 1981). Se sap que els nitrats es poden convertir en nitrits per l'acció de microorganismes del tracte intestinal (Tannenbaum i Young, 1980). Per tant, la reacció en medi àcid d'aquests nitrits amb amines o amides procedents de l'alimentació o del mateix organisme ha estat considerada una font potencial per a la síntesi endògena de compostos N-nitròs (Institut of Food Technologists' Expert Panel on Food Safety & Nutrition, 1993). Tanmateix, aquesta font encara no ha estat avaluada.

Gairebé no hi ha cap dubte sobre la incidència dels compostos N-nitròs en el càncer humà a través del consum de tabac. Per tant, l'exposició crònica a altres fonts menors relacionades amb l'alimentació podria contribuir també al desenvolupament de la malaltia. Conèixer millor aquestes fonts i controlar els nivells de compostos N-nitròs en els aliments podria, per tant, ajudar a

prevenir el càncer. En el mateix sentit, podria ser convenient augmentar la ingesta d'aliments rics en compostos inhibidors de la nitrosació, com, per exemple, l'ascorbat, els tanins i els compostos rics en grups sulfhidrils, i moderar el consum de compostos promotors d'aquesta nitrosació, com ara el clorur (Cl-) i l'acetat (Tricker i Kubacki, 1992).

HIDROCARBURS AROMÀTICS POLICÍCLICS (HAP)

Els hidrocarburs aromàtics policíclics són sistemes d'anelles aromàtiques fusionades derivats de la combustió de material orgànic. L'experimentació amb animals de laboratori ha demostrat l'existència de potents inductors de càncer entre altres compostos, com per exemple, el 3,4-benzopirè, si bé també ha observat l'absència d'activitat carcinògena entre els HAP de baix pes molecular (fig. 1, estructura molecular) (Dipple *et al.*, 1990). L'activitat inductora de càncer dels HAP es dona preferentment en la pell després de l'aplicació tòpica. Tanmateix, també són capaços d'induir tumors en altres òrgans si les dosis d'ingesta oral són molt més elevades (Dipple *et al.*, 1990; Bailey *et al.*, 1991). S'ha descrit la presència en l'estómac d'un enzim anomenat aril-hidrocarburohidrolasa, capaç de neutralitzar els HAP (Hardisson i Castells, 1988). Per tant, la susceptibilitat a aquests compostos podria dependre en part de la presència i l'activitat d'aquest enzim, no sols en animals d'experimentació sinó també en els humans.

Les principals fonts d'exposició als HAP són el fum del tabac i els aires pol·luïts. D'acord amb això, s'ha correlacionat la inhalació de HAP procedents d'aquestes fonts amb la incidència de diferents tipus de càncer de les vies respiratòries (Dipple *et al.*, 1990; Institut of Food Technologists' Expert

Panel on Food Safety & Nutrition, 1993). Malgrat això, també l'alimentació pot comportar una font d'administració crònica d'aquests compostos. Les concentracions més elevades d'HAP (fins a 200 ppb) es troben a la carn a la brasa (Lijinsky, 1991). Aquests es produeixen durant el procés de cocció. La carn amb més contingut de greix tendeix a tenir més contingut d'HAP. Això és degut al goteig del greix sobre les brases, la piròlisi consegüent i la deposició sobre la carn després de ser transportada pel fum. El peix a la brasa i la carn i el peix fumats són també una font important d'HAP, ja que aquests procedeixen també de la combustió de la llenya (Hardisson i Castells, 1988). La presència d'HAP en altres aliments poden procedir de la contaminació ambiental (Institut of Food Technologists' Expert Panel on Food Safety & Nutrition, 1993). És a dir, per contacte amb aigües, aires o sòls contaminats amb carbó, petroli o productes de la seva combustió o dels seus derivats. També es poden produir en determinats vegetals quan esdevenen residus metabòlics. Exemples d'aliments on s'han determinat també elevades concentracions de 3,4-benzopirè són l'oli de coco (43,7 ppb), els vegetals frescos (2,8-24,5 ppb), el bonítol fumat (37 ppb), les salsitxes (12,5-18,8 ppb), i les ostres i els mol·luscos –1,5-9 ppb– (Hardisson i Castells, 1988).

AMINES AROMÀTIQUES HETEROCÍCLIQUES (AAH)

Les amines aromàtiques heterocícliques es produeixen per piròlisi o combustió incompleta dels aminoàcids durant el procés de cuinat. Se n'han identificat com a mínim 20 estructures diferents, la majoria de les quals són aminopiridines i amino-N-metilimidazoles (Bailey *et al.*; Institut of Food Technologists' Expert Panel on Food Safety

& Nutrition, 1993; Stavric, 1994). Es caracteritzen perquè posseeixen un grup amino lliure unit a un nucli aromàtic (figura 1). Entre aquestes destaquen les 2-amino-3-metilimidazole (4,5-f) quinolina (IQ) i la 2-amino-3,4-dimetilimidazole (4,5-f) quinolina (MeIQ) per l'extraordinària activitat mutàgena determinada mitjançant el bioassaig amb *Salmonella* (test d'Ames), i la 2-amino-3,8-dimetilimidazole (4,5-f) quinoxalina (MeIQX) i 2-amino-1-metil-6-fenilimidazole (4,5-b) piridina (PhIP), perquè són les més abundants (Stavric, 1994). L'activitat mutàgena d'IQ i MeIQ supera molt la de qualsevol altre compost que s'ha trobat en els aliments. Així, per exemple, són cent vegades més mutàgenes que l'aflatoxina B1 (vegeu les micotoxines) i dues mil vegades més que el 3,4-benzopirè (Sugimura i Wakabayashi, 1990). Precisament va ser aquest descobriment el que va impulsar l'estudi de les AAH presents a l'alimentació i la seva incidència en la salut. D'altra banda, s'ha estimat que MeIQX i PhIP representen el 40 % (20 % cadascun malgrat ser quinze vegades més abundant PhIP) de l'activitat mutàgena de la vedella fregida (Institut of Food Technologists' Expert Panel on Food Safety & Nutrition, 1993).

El rendiment en la producció d'AAH depèn de la composició de la carn i del peix, especialment del contingut en creatinina i sucres. També depèn de la temperatura i del temps de cocció (Bailey, 1991; Institut of Food Technologists' Expert Panel on Food Safety & Nutrition, 1993). D'acord amb això, s'ha comprovat que temperatures per sota de 150°C (bistec cru o mig cru) indueixen una piròlisi d'aminoàcids menor que temperatures més elevades (bistec fet o molt fet). Segons això, també s'ha comprovat que els fregits i els rostits indueixen més producció d'AAH, mentre que els bullits i els estofats n'indueixen quantitats menors.

Els estudis fets amb animals d'experi-

mentació incloent-hi els primats han demostrat la carcinogenicitat de totes les AAH examinades, si bé aquesta és molt menor del que s'esperava en considerar-ne la mutagenicitat. El principal òrgan dins d'aquests compostos és el fetge, tanmateix indueixen tumors en tot tipus d'òrgans, com, per exemple, l'intestí prim i el gruixut, les glàndules mamàries, la cavitat oral, els pulmons, les cèl·lules sanguínies, la pell, etc. (Ohgaki *et al.*, 1991; Stavric, 1994). La incidència de l'AAH en la salut humana encara no s'ha pogut determinar perquè no s'han fet estudis epidemiològics. Les dosis d'AAH utilitzades per induir tumors en els animals d'experimentació excedeixen en diversos ordres de magnitud (entre 200.000 i 2.000.000 vegades) els nivells estimats en la dieta humana (Ohgaki *et al.*, 1991; Stavric, 1994). Malgrat això, les AAH són presents en un gran nombre d'aliments de consum diari. Per tant, sembla lògic pensar que l'exposició crònica a aquests compostos pugui ser un factor de risc per contraure càncer. Més encara si s'associa a altres factors de risc, com ara l'exposició a altres tòxics.

La font principal d'AAH prové del fum del tabac (Ohgaki, 1991). En relació amb l'alimentació, la vedella fregida o rostida i el peix fregit, rostit o al forn són les fonts principals conegudes d'AAH (Stavric, 1994). Per tant, evitar el tabaquisme, idear mètodes de cuinar que minimitzin la producció d'AAH, i augmentar el coneixement i el control de la presència d'aquests compostos en els aliments, podrien contribuir significativament a prevenir el càncer.

MICOTOXINES

Les micotoxines són toxines produïdes per diversos fongs, principalment *Aspergillus*, *Penicillium* i *Fusarium*. De moment, s'han identificat tretze micotoxines com

a possibles contaminants dels aliments (Hsieh, 1989). Aquestes inclouen: aflatoxines, ochrotoxina A, zearalenona, fusàriums, toxina T-2, esterigmatocistina i luteoskyrina. Totes tenen una gran toxicitat aguda i crònica. Tanmateix, les més estudiades per la seva major incidència i perillositat per a la salut humana són les aflatoxines.

Les aflatoxines es produeixen per la contaminació amb diferents espècies del gènere *Aspergillus* (*A. flavus*, *A. parasiticus*, *A. niger*, *A. ruber*) durant el creixement o emmagatzemament de diferents productes alimentaris com ara cacauets, llavors de cotó, blat de moro, copra, pistatxos, ametlles, llavors de gira-sol, etc. (Pohland i Wood, 1991; Pohland, 1993). Les principals són l'aflatoxina B1 (AFB1), aflatoxina B2, aflatoxina G1 i aflatoxina G2, anomenades així per la fluorescència que presenten en capa fina (*B'*blue, *G'*green). L'aflatoxina M1 (*M'*milk) és un metabolit de l'AFB1 que es troba a la llet de vaca alimentada amb grans o llavors contaminades (Hardisson i Castells, 1988). L'estructura molecular de l'AFB1 es mostra a la figura 1.

Les aflatoxines tenen un elevat poder mutagen. A més es caracteritzen perquè són els carcinògens hepàtics més potents que es coneixen avui dia. Afecten tot tipus d'animals; peixos, aus, ramat porcí i boví, primats, etc. (Hardisson i Castells, 1988; Bailey *et al.*, 1991). Si bé ho fan amb activitat diferent a causa probablement de les diferències que deuen haver entre animals en els seus sistemes d'enzims hepàtics implicats en la bioactivació i destoxicació d'aquest compostos (Institute of Food Technologists' Expert Panel on Food Safety & Nutrition, 1993). La *bioactivació* o adquisició del caràcter mutagen de les aflatoxines es produeix per la formació d'un epòxid en la seva molècula catalitzada pel citocrom P 450 3A. D'altra banda, la destoxicació es basa en una hidroxilació catalitzada pel citocrom P 450 2B. En relació amb la incidència de les aflatoxi-

nes en la salut humana, diversos estudis epidemiològics realitzats a Uganda, Kenya, Indonèsia o la Xina, han relacionat la ingesta d'AFB1 a través d'aliments contaminats amb el desenvolupament del càncer hepàtic (IARC, 1987; Hardisson i Castells, 1988; Yeh *et al.*, 1989). Això es dona principalment en països tropicals i subtropicals on la temperatura i la humitat (humitat relativa superior al 80 %) afavoreixen el creixement del fong contaminant (Hardisson i Castell, 1988). Es dona preferentment també quan les condicions de collita i emmagatzemament són primitives (Groopman *et al.*, 1988). L'airejament, l'obscuritat, una composició química del substrat rica en nitrogen orgànic i sucres tipus sacarosa, fructosa o glucosa, i un pH del substrat entre 5-5,5, són factors crítics que afavoreixen la contaminació amb aflatoxines (Hardisson i Castells, 1988).

La contaminació amb aflatoxines es produeix preferentment en països subdesenvolupats, tanmateix molt països desenvolupats la poden patir si tenen en compte les seves característiques climàtiques. Així, per exemple, s'han detectat nivells superiors als permesos d'AFB1 en blat de moro procedent del sud dels Estats Units, segons la normativa de la Food and Drug Administration dels Estats Units (Institute of Food Technologists' Expert Panel on Food Safety & Nutrition, 1993).

ADDITIUS ALIMENTARIS I CONTAMINANTS

S'ha estimat que aproximadament unes tres mil substàncies s'utilitzen com a additius en l'alimentació, i unes dotze mil més podrien contaminar els aliments a través del processament i l'empaquetament (NAS, 1982). Encara que les anàlisis sobre la carcinogenicitat d'aquests compostos són encara massa insuficients, tots aquests additius que

han mostrat aquesta activitat han estat prohibits (Institute of Food Technologists' Expert Panel on Food Safety & Nutrition, 1993). Per exemple, els colorants azoics no sulfonats o carboxilats (Sudan III, groc Sudan RR, groc mantega, roig de metil, crisoidina, etc.), els colorants derivats del difenilmetà (auramina 0), o els colorants derivats de la ftaleïna (rodamina B, eosina, fluoresceïna, etc.). Entre els antioxidants no naturals s'han prohibit la tiourea i l'àcid hidroxiguaiarètic (aquest per la toxicitat hepàtica) utilitzats per evitar l'enfosquiment de les fruita i els llegums. S'han prohibit també el buti-hidroxitoluè i els gal·lats (aquests per la toxicitat renal i gàstrica), utilitzats en mantegues, cremes o iogurts (Hardisson i Castells, 1988). Entre els edulcorants s'ha prohibit la dolçina, tanmateix s'utilitza encara la sacarina i el ciclamat malgrat que hi ha algunes evidències sobre la seva carcinogenicitat potencial (Hardisson i Castell, 1988; Ahmed i Thomas, 1992; Renwick, 1993). Les elevades dosis utilitzades en aquest estudis i la manca d'estudis epidemiològics que en demostrin la incidència en la salut humana són probablement els factors que s'han argumentat per permetre'n l'ús. Lamentablement hi ha encara colorants i additius la mutagenicitat dels quals ha estat provada però de què no s'ha avaluat la carcinogenicitat (Zeiger i Dunkel, 1991). És interessant indicar malgrat això que hi ha guies d'additius que permeten al consumidor d'identificar aquests compostos.

Ha estat provada la capacitat per induir tumors i la toxicitat dels plaguicides organoclorats, organofosforats i carbamats (Hardisson i Castells, 1988). Els màxims tolerats d'aquest compostos en l'alimentació estan legisllats convenientment. Malgrat tot, les pràctiques incontrolades relativament abundants suposen un risc potencial per a la salut humana. En aquest sentit, l'OMS va verificar en alguns països que la concentració de plaguicides a la llet humana superava

la que s'acceptava com a límit per a la llet de vaca (Fernícola, 1997). S'ha suggerit també que els plaguicides naturals presents a les plantes constitueixen el 99,9 % de l'exposició humana a compostos amb aquesta activitat, per la qual cosa també n'haurien de ser avaluades la toxicitat i la carcinogenicitat (Ames, 1989).

Els bifenils policlorats són hidrocarburs clorats amb nombroses aplicacions industrials que poden contaminar l'alimentació en incorporar-se a la cadena tròfica per vessaments incontrolats o durant l'empaquetatge per migració d'aquestes substàncies del material d'envasat a l'aliment (Hardisson i Castells, 1988; Fernícola, 1997). Els principals aliments contaminats són el peix, la llet, els productes lactis i la carn (Fernícola, 1997).

Altres contaminants industrials amb capacitat per a induir tumors són els metalls pesants com l'arsènic, el cadmi, el crom, el níquel i el zinc. La toxicitat del mercuri i el plom també és ben coneguda (Hardisson i Castells, 1988; Fernícola, 1997).

L'ús de fàrmacs i hormones en animals i plantes també comporta un risc de contraure càncer. En aquest sentit, s'ha demostrat l'activitat carcinògena dels estrògens, bociògens i la somatropina transgènica utilitzats en la ramaderia (Hardisson i Castells, 1988; Solomon, 1994; Anon, 1994).

CARCINÒGENS NATURALS I HÀBITS ALIMENTARIS

El consum de productes naturals s'ha de considerar també amb precaució, ja que el món vegetal és una font inesgotable de compostos actius. En aquest sentit, per exemple, l'oli de Sassafràs conté un component carcinogen que es troba també en menor quantitat a la nou moscada, l'anís i la farigola (Hardisson i Castells, 1988). L'oli de Sassafràs s'utilitza com a saboritzant de begu-

des refrescants, en xiclets i dentífrics. Un altre exemple són determinats alcaloides del gènere *Senecio* que confereixen activitat carcinògena al te fet amb aquestes plantes al sud-est dels Estats Units (Hardisson i Castells, 1988). L'isotiocianat d'al·lil present a la mostassa i el rave picant, les fucocumarines de l'api, les hidrazines dels bolets, les lactones sesquiterpèniques de moltes plantes amargues, la teobromina, la vicina i convicina de les faves, o la solanina i chaconina presents a les patates copejades o malaltes, són també exemples de compostos naturals amb activitat mutàgena i/o carcinògena (Hardisson i Castells, 1988).

L'estudi dels hàbits alimentaris i la seva incidència en la producció de càncer també té un gran valor per prevenir la malaltia. En aquest sentit s'han publicat diverses revisions sobre la dieta i el càncer en general (Gerber i Corpet, 1997), i el càncer d'estómac (Matthews, 1990), de còlon (Reddy, 1995), de pròstata (Cleiton i Giovanucci, 1998), o pàncrees (Drukker i Bueno de Mesquita, 1993), en particular. Així, per exemple, el consum de productes conservats en sal s'ha relacionat amb el càncer d'estómac. La presència de greix animal en la dieta s'ha relacionat amb el carcinoma de mama, col·lon i pròstata. S'ha observat també que la ingesta excessiva de cervesa promou el càncer colorectal i que la de l'alcohol potencia els efectes del tabac i incrementa el risc de contraure carcinoma de boca, laringe i esòfag (Hardisson i Castells, 1988). A més, s'ha demostrat l'efecte protector davant del càncer d'estómac, esòfag, pulmons, pàncrees, endometri, col·lon i altres de les dietes riques en fruita i verdura (Steinmetz i Potter, 1996).

CONCLUSIONS

La majoria dels compostos esmentats indueixen tumors en animals d'experimenta-

ció a dosis molt superiors a les que són presents en l'alimentació humana. Per tant, atesa la manca d'estudis epidemiològics que en recolzin la perillositat es podria concloure que no comporten un perill per a la salut humana. De fet aquest tipus d'arguments s'han utilitzat per validar l'ús d'alguns edulcorants. Tanmateix, la realitat podria ser molt diferent ja que els estudis epidemiològics no consideren variables fonamentals com la variabilitat genètica dels individus i l'heterogeneïtat de compostos presents en la dieta amb possible activitat promotora o inhibidora de la carcinogènesi.

A més dels sistemes enzimàtics de desintoxicació hi ha als organismes superiors diversos mecanismes protectors o reparadors destinats a evitar, reparar o neutralitzar les alteracions moleculars i cel·lulars induïdes per l'activitat tòxica de diferents compostos. Per exemple, la resposta a l'estrès cel·lular és un mecanisme de protecció cel·lular davant de l'agressió tòxica destinat a evitar alteracions moleculars principalment en proteïnes i ADN (Mager i Moradas-Ferreira, 1993; Schlesinger, 1994; Liu *et al.*, 1996). Hi ha també mecanismes supressors del cicle cel·lular (mediats principalment per la proteïna p53) destinats a facilitar la protecció i reparació molecular, i també a evitar la multiplicació de cèl·lules defectuoses (Enoch i Norbury, 1995). Hi ha també diferents sistemes enzimàtics la missió dels quals és reparar les mutacions i les alteracions de l'ADN (Lehman, 1995). Quan els sistemes de reparació són ineficaços i s'han generat cèl·lules potencialment canceroses els mecanismes d'apoptosi implicats en el suïcidi cel·lular (Argilés *et al.*, 1998b) i el sistema immunitari (Restifo *et al.*, 1993), tenen com a missió eliminar del mig aquestes cèl·lules. L'activitat dels mecanismes protectors i reparadors és elevadíssima, igual que la incidència de tòxics en el nostre organisme. En relació amb els compostos potencialment carcinogènics

presentes en l'alimentació se sap que tenen una elevada activitat mutàgena que ha estat fins i tot provada en l'home com a conseqüència de la ingesta de carn i peix (Djuric *et al.*, 1998). Per tant, la salut entesa com un equilibri entre agressió i reparació es pot perdre en funció de la quantitat i el temps de l'agressió tòxica a què ens vegem sotmesos. La gran quantitat de gens implicats en els mecanismes de protecció i reparació d'altra banda fa que la variabilitat genètica dels individus pugui condicionar respostes molt diferents a les mateixes exposicions tòxiques. Molts autors consideren que l'envelliment és degut al deteriorament dels sistemes de protecció i reparació (Argilés *et al.*, 1998a). Per tant, el factor de risc per contraure càncer relacionat amb els compostos potencialment carcinogènics presents a l'alimentació es podria incrementar amb l'edat.

Considerar l'agressió tòxica a què ens sotmetem és sens dubte la millor mesura per prevenir el càncer, independentment de l'eficàcia que pugui tenir la nostra dotació genètica per evitar la malaltia. És cert que el control dels additius i d'altres substàncies tòxiques presents en l'alimentació és cada dia més gran. Tanmateix, la ingesta d'un mateix tòxic pot arribar a assolir nivells desaconsellables com a resultat d'un simple efecte additiu. Així, per exemple, a les nitrosamines incorporades mitjançant el consum de bacó, embotits i peix fumats, s'hi hauria de sumar les relacionades amb el consum indiscriminat de cervesa i tabac. La mateixa situació es pot donar amb altres tòxics, com per exemple determinats additius, hidrocarburs aromàtics policíclics, amines aromàtiques heterocíclics, etc. La situació pot ser encara més greu si es considera que els còctels de toxines poden tenir un gran efecte sinèrgic. Per exemple, és ben coneguda la sinergia entre l'alcohol i les nitrosamines del tabac en la inducció de carcinoma de boca, laringe i esòfag (Hardisson i Castells,

1988). L'efecte de l'alcohol es basa en la inducció enzimàtica del citocrom P 450 2E1 implicat en la bioactivació de les nitrosamines (Institut of Food Technologists' Expert Panel on Food Safety & Nutrition, 1993). Aquesta és una reacció que els confereix el caràcter mutagen.

A més de les aptituds de l'organisme per combatre els efectes de les toxines, hi ha també a l'alimentació molts compostos capaços d'inhibir-ne la formació o neutralitzar-ne els efectes. En aquest sentit, s'ha descrit l'efecte protector davant de diversos tipus de càncer de les dietes riques en fruita i vegetals (Steinmetz i Potter, 1996). També s'ha descrit l'efecte protector dels aliments rics en antioxidants com la vitamina C, el beta-carotè, el glutatió, la vitamina E i el seleni (Hardisson i Castells, 1988; Steinmetz i Potter, 1996). En el mateix sentit són interessants els aliments amb tanins, clorofil·la i compostos amb grups sulfhidril, ja que inhibeixen la formació de nitrosamines endògenes (Tricker i Kubacki, 1992).

Malgrat el progrés que hi ha hagut recentment en les ciències de l'alimentació, encara es requereixen més coneixements sobre la naturalesa i l'activitat de les substàncies tòxiques presents als aliments. El control de la qualitat dels aliments és cada dia millor, tanmateix encara hi ha pràctiques incontrolades (podem trobar en el mercat mariscos o espinacs amb gust a petroli, verdures que fan olor d'insecticida, productes de soja que no indiquen si és transgènica o no, etc.). Per tant, en la mesura que augmenti el coneixement i el control dels tòxics presents en els aliments es podrà optar en un futur a una alimentació més sana.

BIBLIOGRAFIA

AHMED, F. E.; D. B. THOMAS (1992). «Assessment of the carcinogenicity of the nonnutritive sweetener cy-

- clamate». *CRC Crit. Rev. Toxicol.*, núm. 22, pàg. 81-118.
- AMES, B. N. (1989). «Mutagenesis and carcinogenesis: endogenous and exogenous factors». *Environ. Molec. Mut.*, núm. 14, pàg. 66-77.
- ANON (1994). «Special report». *World. Food. Reg. Rev.*, núm. 3, pàg. 22-23.
- ARGILÉS, J. M.; F. J. LÓPEZ-SORIANO; J. PALLARÉS-TRUJILLO (1998a). «Ageing». *Ubiquitin and Disease. Molecular Biology Intelligence*. Unit 4. Austin, Texas (EUA): R.G. Landes Company, pàg. 127-137.
- (1998b). «Cell injury and cell death: apoptosis». *Ubiquitin and Disease. Molecular Biology Intelligence*. Unit 4. Austin, Texas (EUA): R. G. Landes Company, pàg. 147-154.
- BAILEY, G. S.; R. A. SCANLAN; D. P. SELIVONCHICK; D. E. WILLIAMS (1991). «Food toxicology». DULBECO, R. (ed.). *Encyclopedia of Human Biology*, núm. 3. Nova York: Academic Press, pàg. 671-681.
- BARTSCH, H.; R. MONTESANO (1984). «Relevance of nitrosamines to human cancer». *Carcinogenesis*, núm. 5, pàg. 1381-1393.
- CLETON, S. K.; E. GIOVANNUCCI (1998). «Diet, nutrition and prostate cancer». *Ann. Rev. Nutr.*, núm. 18, pàg. 413-440.
- DOLL, R.; R. PETO (1981). «The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today». *J. Natl. Cancer. Inst.*, núm. 66, pàg. 1192-1308.
- DIPPLE, A.; S. C. CHENG; C. A. H. BIGGER (1990). «Polycyclic aromatic hydrocarbon carcinogens». A: PARIZA, M. W.; J. S. FELTON; H. U. AESCHBACHER; S. SATO (ed.). *Mutagens and carcinogens in the diet*. Nova York: Wiley-Liss Inc., pàg. 109-127.
- DJURIC, Z.; J. B. DEEPER; V. UHLEY; D. SMITH; S. LABABIDI; S. MARTINO; L. K. HEILBRUN (1998). «Oxidative DNA damage levels in blood from women at high risk for breast cancer are associated with dietary intake of meats, vegetables and fruits». *J. Am. Diet. Assoc.*, núm. 98, pàg. 524-528.
- DRUCKREY, H.; R. PREUSSMANN (1962). «Zur eutstehung carcinogene nitrosamine und beispiel des tabakrauchs». *Naturwissenschaften*, núm. 49, pàg. 498-501.
- DRUKKER, M.; H. B. BUENO DE MESQUITA (1993). «Risks factors from the diet in the development of pancreatic cancer». *Voeding*, núm. 54, pàg. 10-14.
- ENOCH, T.; C. NORBURY (1995). «Cellular responses to DNA damage: cell-cycle check points, apoptosis and the roles of p53 and ATM». *Trends. Biochem. Sci.*, núm. 20, pàg. 426-430.
- FERNÍCOLA, N. (1997). «Contaminantes de la leche y sus implicaciones en la nutrición humana». *Alimentaria* (abril), pàg. 69-72.
- GERBER, M.; D. E. CORPET (1997). «Mediterranean diet and health. II. Cancers». *Med. Nutr.*, núm. 33, pàg. 143-154.
- GROOPMAN, J. D.; L. G. CAIN; T. W. KENSLER (1988). «Aflatoxin exposure in human populations: measurements and relationship to cancer». *CRC Crit. Rev. Toxicol.*, núm. 19, pàg. 113-145.
- HARDISSON, A.; S. CASTELLS (1988). «Cancerígenos en alimentos». *Alimentaria* (març), pàg. 71-85.
- HECHT, S. S.; D. HOFFMANN (1988). «Tobacco-specific nitrosamines, an important group of carcinogens in tobacco and tobacco smoke». *Carcinogenesis*, núm. 9, pàg. 875-884.
- HSIEH, D. P. H. (1989). «Carcinogenic potential of mycotoxins in foods». A: TAYLOR, S. L.; R.A. SCANLAN (ed.). *Food Toxicology, A Perspective on the Relative Risks*. Nova York: Marcel Dekker, Inc., pàg. 57-100.
- IARC (1987). *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*. Núm. 7. Lió (França): World Health Org; Intl. Agency for Research on Cancer.
- INSTITUTE OF FOOD TECHNOLOGISTS' EXPERT PANEL ON FOOD SAFETY & NUTRITION. (1993). «Potential mechanisms for food-related carcinogens and anticarcinogens». *Food. Technol.* (febrer), pàg. 105-118.
- LEHMANN, A. R. (1995). «Nucleotide excision repair and the link with transcription». *Trends. Biochem. Sci.*, núm. 20, pàg. 402-404.
- LIJINSKY, W. (1991). «The formation and occurrence of polynuclear aromatic hydrocarbons associated with food». *Mut. Res.*, núm. 259, pàg. 251-261.
- LIU, A. Y. C.; Y. K. LEE; D. MANALO; L. E. HUANG (1996). «Attenuated heat shock transcriptional response in aging: molecular mechanism and implication in the biology of aging». A: FEIGE, U.; R. I. MORIMOTO; Y. YAHARA; B. POLLA. *Stress-Inducible Responses*. Basel, Birkhäuser Verlag, pàg. 393-408.
- MAGEE, P. N. (1989). «The experimental basis for the role of nitroso compounds in human cancer». *Cancer. Surveys*, núm. 8, pàg. 207-240.
- MAGER, W. H.; P. MORADAS-FERREIRA (1993). «Stress response of yeast». *Biochem. J.*, núm. 290, pàg. 1-13.
- MATTHEWS, S. A. (1990). «Gastric cancer: an epidemiological review». *Environ. Geochem. Health*, núm. 12, pàg. 201-204.
- NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES (1981). «The health effects of nitrate, nitrite and N-nitroso compounds». Washington, D. C.: Natl. Acad. Press.
- (1982). «Diet, nutrition and cancer». Washington, D. C.: Natl. Acad. Press.
- OHGAKI, H.; S. TAKAYAMA; T. SUGIMURA (1991). «Carcinogenicities of heterocyclic amines in cooked food». *Mut. Res.*, núm. 259, pàg. 399-410.
- POHLAND, A. E. (1993). «Mycotoxins in review». *Food Additives Contaminants*, núm. 10, pàg. 17-28.
- POHLAND, A. E.; G. E. WOOD (1991). «Natural occurrence of mycotoxins». A: BRAY, G. A.; D. H. RYAN (ed.). *Mycotoxins, Cancer and Health*. Pennington Center Nutritional Series, núm. 1. Baton Rouge. Louisiana State Univ. Press, pàg. 32-52.

- PREUSSMANN, R.; G. EISENBRAND (1984). «N-nitroso carcinogens in the environment». *ACS monograph*, núm. 182. Washington D.C.: American Chemical Society.
- REDDY, B. S. (1995). «Nutritional factors and colon cancer». *Crit. Rev. Food. Sci. Nutr.*, núm. 35, pàg. 175-190.
- RENWICK, A. G. (1993). «A data-derived safety (uncertainty) factor for the intense sweetener, saccharin». *Food Additives Contaminants*, núm. 10, pàg. 337-350.
- RESTIFO, N. P.; F. ESQUIVEL; Y. KAWAKAMI; J. W. YEDWELL; J. J. MULE; S. A. ROSENBERG; J. R. BENNINK (1993). «Identification of human cancers deficient in antigen processing». *J. Exp. Med.*, núm. 177, pàg. 265-272.
- SCHLESINGER, M. J. (1994). «How the cell copes with stress and the function of heat shock proteins». *Pediatr. Res.*, núm. 36, pàg. 1-6.
- SOLOMON, G. L. (1994). «Extra ingredients: hormones in food». *Environ. Health Perspectives*, núm. 102, pàg. 632-635.
- STAVRIC, B. (1994). «Biological significance of trace levels of mutagenic heterocyclic aromatic amines in human diet: a critical review». *Food. Chem. Toxicol.*, núm. 32, pàg. 977-994.
- STEINMETZ, K. A.; J. D. POTTER (1996). «Vegetables, fruit and cancer prevention: a review». *J. Am. Diet. Assoc.*, núm. 96, pàg. 1027-1039.
- SUGIMURA, T.; K. WAKABAYASHI (1990). «Mutagens and carcinogens in the diet». A: PARIZA, M. W.; J. S. FELTON; H. U. AESCHBACHER; S. SATO (ed.). *Mutagens and Carcinogens in the Diet*. Nova York: Wiley-Liss, pàg. 1-18.
- TANNEUBAUM, S. R.; V. R. YOUNG (1980). «Endogenous nitrite formation in man». *J. Environ. Pathol. Toxicol.*, núm. 3, pàg. 357-368.
- TRICKER, A. R.; S. J. KUBACKI (1992). «Review of the occurrence and formation of non-volatile N-nitroso compounds in foods». *Food Additives Contaminants*, núm. 9, pàg. 39-69.
- YEH, F. S.; M. C. YU; C. C. MO; S. LUO; M. J. TONG; B. E. HENDERSON (1989). «Hepatitis B virus, aflatoxins, and hepatocellular carcinoma in southern Guangxi, China». *Cancer. Res.*, núm. 49, pàg. 2506-2509.
- ZEIGER, E.; V. C. DUNKEL (1991). «Mutagenicity of chemicals added to foods». A: HAYATSU, H.: *Mutagens in Food: Detection and Prevention*. BocaRaton (Florida): CRC Press, pàg. 51-55.