

## EL CÀNCER

JOSEP M. ARGILÉS I FRANCISCO J. LÓPEZ-SORIANO

*Grup de recerca: Bioquímica i Biologia Molecular del Càncer. Departament de Bioquímica i Biologia Molecular. Facultat de Biologia. Universitat de Barcelona.*

Adreça per a la correspondència: J. M. Argilés. Unitat de Bioquímica i Biologia Molecular B. Departament de Bioquímica i Biologia Molecular. Facultat de Biologia. Universitat de Barcelona. Diagonal, 645. 08071 Barcelona. Tel.: 934 021 002. Fax: 934 021 559. Adreça electrònica: *argiles@porthos.bio.ub.es*.

### RESUM

Tot i que la paraula *càncer* s'associa de vegades a una malaltia concreta, en realitat sota aquest concepte s'agrupa tot un complex i heterogeni grup d'estats patològics d'origen genètic que tenen en comú l'existència d'una proliferació cel·lular excessiva com a conseqüència de la pèrdua dels mecanismes que la controlen, i l'adquisició per part d'aquestes cèl·lules tumorals de la capacitat d'invadir els teixits veïns. D'altra banda, s'ha de tenir en compte que aquesta malaltia no és exclusiva dels éssers humans, ja que pràcticament és present en qualsevol organisme pluricel·lular. La dieta és el principal factor responsable de l'aparició de càncer en els éssers humans, de tal manera que diferents estudis epidemiològics estimen que entre el 10 i el 70 % dels tumors s'originen per la dieta. La nostra dieta pot contenir agents carcinògens d'origen natural o artificial, així com agents amb propietats protectores, tal com s'indicarà en detall en capítols posteriors.

### SUMMARY

In spite of the fact that the word «cancer» is sometimes associated with a particular neoplastic disease, under this term one finds a wide variety of pathological states with a genetic origin that have in common the existence of an excessive rate of cellular proliferation, consequence of a loss of control in the regulatory mechanisms, together with the capacity to invade other healthy tissues. The neoplastic pathological state is not exclusive of human beings since it is almost present in all types of pluricellular organisms. Diet is the main environmental factor responsible for the appearance of human cancer. Epidemiological studies con-

cluded that between 10 to 70% of human tumours are diet-related. Our diet may contain either natural or artificial carcinogenic compounds, together with protective compounds (anticarcinogenic); all these dietary components will be the aim of some of the next chapters.

## INTRODUCCIÓ

El nostre organisme és constituït per un gran nombre de cèl·lules (aproximadament uns 100 bilions), necessàries per al funcionament correcte dels diferents sistemes del nostre cos. La capacitat de divisió d'aquestes cèl·lules pot ser molt variable de les unes a les altres, però en condicions normals la proliferació sempre està sotmesa a un control estricte, que quan no s'assoleix pot donar lloc a l'aparició d'un càncer.

Tot i que la paraula *càncer* s'associa de vegades a una malaltia concreta, en realitat sota aquest concepte s'agrupa tot un complex i heterogeni grup d'estats patològics d'origen genètic que tenen en comú l'existència d'una proliferació cel·lular excessiva com a conseqüència de la pèrdua dels mecanismes que la controlen, i l'adquisició per part d'aquestes cèl·lules tumorals de la capacitat d'invadir els teixits veïns. D'altra banda, s'ha de tenir en compte que aquesta malaltia no és exclusiva dels éssers humans, ja que pràcticament és present en qualsevol organisme pluricel·lular, incloent-hi les plantes.

Els primers testimonis històrics relatius al càncer es remunten a l'antic Egipte, tot i que per a la humanitat no va ser una important causa de mortalitat fins a la segona meitat del segle XIX, en augmentar les expectatives de vida, especialment com a conseqüència del control de les malalties infeccioses a través de millores de la higiene i del desenvolupament de les vacunes i els antibiòtics. Avui en dia el càncer és la segona causa de mort als països industrialitzats, pel darrere només de les malalties cardiovasculars. Així, als Estats Units es diagnostiquen

més d'un milió de nous casos a l'any, amb unes 500.000 morts, que són atribuïbles principalment a càncers de pulmó, col·rectal, de mama i de pròstata. Tot i els importants avenços que hi ha hagut en el desenvolupament de noves teràpies, gràcies a les millores dels nostres coneixements de la biologia cel·lular i molecular del càncer, encara ens trobem amb percentatges de curació per sota del 50 % fins i tot en els països més desenvolupats.

## CLASSIFICACIÓ DELS TUMORS

Els tumors es poden classificar en dues categories: benignes i malignes. Per tumor *benigne* s'entén aquell que creix encapsulat i sense capacitat d'invasió. Tot i que la presència d'un tumor benigne no suposa l'existència de càncer, també poden generar problemes perquè aquestes masses hiperproliferatives poden pressionar vasos sanguinis i nervis, i en altres casos perquè poden segregar substàncies biològicament actives com ara hormones; a més, sempre hi ha el risc que puguin evolucionar cap a estats malignes. Per contra, els tumors *malignes* tenen la capacitat d'invadir i destruir els teixits normals adjacents per la producció d'enzims hidrolítics i un augment de la motilitat cel·lular, i a través dels sistemes circulatori i limfàtic les seves cèl·lules poden arribar fins a altres teixits allunyats i establir-hi tumors secundaris o metàstasi; aquest fenomen s'esdevé principalment en els nòduls limfàtics, el cervell, el pulmó i el fetge.

A causa del gran nombre de tipus de càncers diferents que es coneixen (més de 200), cal establir uns criteris de nomenclatura

ra i classificació. Els tumors benignes s'identifiquen en general per la presència del sufix «-oma», tot i que hi ha algunes excepcions (per exemple, *melanoma* i *limfoma* fan referència a tumors malignes). Quant als tumors malignes, es classifiquen atenent a l'origen de la cèl·lula tumoral, segons que sigui d'origen epitelial (carcinomes), mesenquimàtic (sarcomes), sanguini (leucèmies i limfomes) o nerviós. De tots, els més usuals (aproximadament el 90 %) són els d'origen epitelial, fet que es podria relacionar amb una exposició més gran d'aquestes cèl·lules als agents carcinògens.

#### FACTORS DE RISC

Les causes que condueixen a la pèrdua de la capacitat de la cèl·lula de controlar la proliferació són gairebé sempre lesions en el material genètic, malgrat l'existència de diferents mecanismes de reparació del DNA. El procés de conversió d'una cèl·lula normal en cancerosa rep el nom de *carcinogènesi*, i consta de diferents etapes (figura 1). La primera lesió, que pot afectar gens implicats en el cicle cel·lular, dóna lloc a l'aparició d'una cèl·lula iniciada; aquesta és fenotípicament normal i encara no es multiplica anòmalament, però ja presenta una alteració genètica irreversible i transmissible. En una segona etapa, la presència d'un agent promotor estimularà la proliferació d'aquesta cèl·lula i, per tant, l'aparició d'un elevat nombre de cèl·lules amb la mateixa lesió. L'aparició d'una segona alteració de vegades genètica pot ser suficient per a conferir a la cèl·lula el caràcter maligne i invasiu típic de la cèl·lula tumoral, amb la possibilitat d'establir metàstasi en altres òrgans per la vascularització del tumor primari. El temps que pot transcórrer entre la fase d'iniciació i l'aparició d'un tumor clínicament diagnosticable (per exemple, quan aquest arriba a tenir 1

cm de diàmetre, aproximadament quan està format per 1.000 milions de cèl·lules) pot ser considerable, de vegades entre 20 i 30 anys, la qual cosa dificulta en ocasions la identificació correcta de l'agent causal.

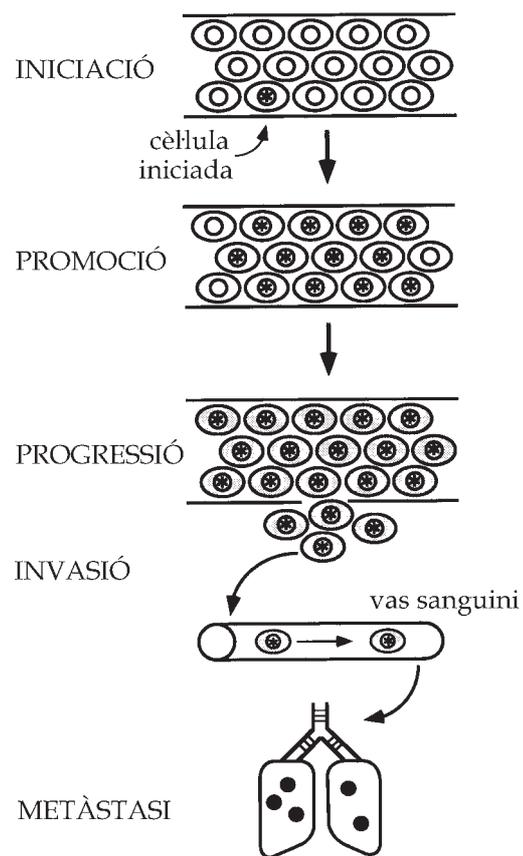


FIGURA 1. Procés d'aparició d'un tumor maligne i metàstasi.

Els agents capaços d'induir les lesions genètiques responsables del procés d'iniciació són anomenats *agents carcinògens*, i poden ser físics (radiacions electromagnètiques), químics (productes químics naturals o sintètics) i biològics (virus). L'existència d'aquests factors és coneguda ja des de fa més de dos segles, quan el 1775 Percival Pott va observar l'alta incidència de càncer d'es-

crot entre els escuraxemeneies, fet que avui dia podem relacionar amb la presència d'hidrocarburs aromàtics policíclics al sutge. Posteriorment, nombrosos estudis experimentals i epidemiològics han permès la identificació de molts agents amb propietats carcinògenes, la qual cosa fa que coneguem els principals factors de risc relacionats amb l'aparició del càncer.

### **Dieta**

La dieta és el principal factor responsable de l'aparició de càncer en els éssers humans, de tal manera que diferents estudis epidemiològics estimen que entre el 10 i el 70 % dels tumors s'originen pel tipus de dieta. La nostra dieta pot contenir agents carcinògens d'origen natural o artificial, així com agents amb propietats protectores, tal com s'indica en detall en capítols posteriors.

### **Alcohol**

Un component present de vegades a la dieta, l'alcohol etílic, pot relacionar-se amb l'aparició de diferents tipus de càncer. Tot i que l'etanol no és *per se* un agent carcinogen, pot potenciar l'acció de veritables carcinògens, com ara els que són presents al tabac en l'aparició de càncer de laringe o esòfag. Aquesta capacitat pot relacionar-se amb el fet de facilitar l'absorció d'aquests compostos per part de les mucoses, així com a la formació d'acetildehid, compost amb propietats carcinògenes i teratògenes, durant la seva metabolització per l'acció de l'alcohol deshidrogenasa hepàtica. Altres aspectes que cal considerar són la presència a les begudes alcohòliques de contaminants formats durant el procés d'elaboració, la disminució de la capacitat detoxificadora del fetge en situacions de cirrosi hepàtica, i les alteracions en els sistemes immunològic i endocrí que acompanyen l'alcoholisme crònic.

### **Tabac**

Estudis epidemiològics han atribuït al tabac fins al 40 % de les morts per càncer, i en el cas particular del càncer de pulmó, fins al 90 %, tot i que també es troba a l'origen de molts tumors del sistema aerodigestiu, bufeta, pàncrees i ronyó. El fum del tabac conté nombrosos carcinògens, els més característics dels quals són el benzopirè i el dimetilbenzoantracè, tot i que són presents altres carcinògens importants com ara la hidrazina, el formaldehid o la nitrosodietilamina.

### **Agents industrials i contaminants**

Aproximadament el 5 % dels casos de càncer són atribuïbles a compostos químics relacionats amb l'activitat industrial, entre els quals el més conegut és potser l'amiant, relacionat clarament amb el càncer de pulmó, tot i que també estan ben establerts els de les amines aromàtiques (càncer de bufeta), cadmi (càncer de pròstata) i crom (càncer de pulmó). Altres compostos químics amb potencialitat carcinògena són introduïts com a contaminants a la biosfera, i poden entrar a la cadena tròfica, però sorprenentment a aquests agents només es poden atribuir un altre 5 % del casos de càncer. Entre els més destacats hi trobem les nitrosamines, els hidrocarburs clorats i els hidrocarburs policíclics.

### **Fàrmacs**

La quimioteràpia continua sent una de les principals estratègies en el tractament del càncer, tot i que molts dels agents utilitzats en aquesta lluita tenen potencialitat carcinògena. Això és degut al fet que molts d'aquests agents basen el mecanisme d'acció en la interacció amb el DNA; tal és el cas dels agents alquilants, com ara la ciclofosfa-

mida. Aquest aspecte és molt important a l'hora d'establir les dosis terapèutiques que cal aplicar als pacients. També els estrògens, utilitzats com anticonceptius i en el tractament dels símptomes de la postmenopausa, han estat relacionats amb alguns tipus de càncer (d'endometri i mamari).

### Exposició a radiacions

A diferència dels agents fins ara esmentats, la carcinogènesi també pot tenir el seu origen en factors físics, com ara les radiacions d'alta energia, que també poden alterar l'estructura del DNA. Un important factor de risc en el càncer de pell és l'exposició a la llum ultraviolada solar, risc que depèn tant del temps d'exposició com del grau de pigmentació cutània. Tot i que aquest tipus de radiacions és poc penetrant i no pot induir més que tumors superficials, altres radiacions més energètiques (raigs X i gamma) poden travessar els teixits perifèrics i induir processos carcinògens a qualsevol nivell. Aquest aspecte s'ha de tenir en compte quan s'apliquen amb finalitat diagnòstica o terapèutica (radioteràpia).

### Virus

Recentment s'han associats algunes patologies tumorals amb agents biològics, concretament amb infeccions víriques. Així, el càncer cervical s'ha relacionat amb la promiscuïtat sexual (probablement a través de la transmissió vírica), el limfoma de Burkitt amb el virus d'Epstein-Barr o el càncer hepàtic amb el virus de l'hepatitis B. La incidència és baixa (potser només el 2 % del total de tumors).

### Factors geogràfics

Hi ha variacions importants en la distribució geogràfica d'alguns càncers, fet degut a factors ja esmentats, com les variacions en la dieta o els costums socials, les infeccions habituals a cada zona i l'exposició a agents contaminants. Així, l'alta incidència de càncer hepàtic a Kenya, Tailàndia o Moçambic es pot relacionar amb les deficiències en la conservació alimentària, que provoquen una contaminació freqüent dels cereals amb aflatoxines d'origen fúngic. Les diferències en les taxes de càncer de pell, més altes a Austràlia que a l'Índia, són degudes a les variacions del grau de pigmentació de les poblacions respectives. En canvi, l'alta incidència de càncer bucal en aquest darrer país es pot relacionar amb l'hàbit d'afegir espècies picants als aliments.

## CÀNCER I NUTRICIÓ

De tot això que s'ha exposat fins ara, es pot concloure que la dieta és un important factor de risc que pot arribar, segons alguns estudis, a explicar l'origen de fins al 70 % de tots els tumors malignes, ja que a través d'aquesta podem introduir al nostre organisme agents químics amb propietats carcinògenes que poden afavorir l'aparició de tumors. D'altra banda, també podem trobar agents químics amb una acció oposada a aquells. Així doncs, considerant aquesta dualitat i el caràcter modulable que sempre poden tenir els hàbits dietètics, disposem d'una important eina preventiva. Aquest volum té com a objectiu central considerar alguns dels principals aspectes de la relació existent entre la nutrició i l'aparició del càncer.