

Grasas y cáncer

Eleazar Lara Pantin y Liseti Solano de Sáez¹

RESUMEN Por más de cuarenta años, se han publicado trabajos que intentan establecer una relación entre la alimentación y el mayor o menor riesgo a sufrir de cáncer. Estos estudios han pasado de la etapa epidemiológica a la de laboratorio y han considerado el posible papel de los macro y micronutrientes. Las evidencias más recientes se concentran en el campo inmunológico y, más específicamente, en el papel de determinados ácidos grasos como moduladores de la capacidad de defensa del organismo ante la acción de agentes cancerígenos. Especial referencia merecen los polinsaturados, cuya promoción ilimitada en función de la prevención de enfermedades cardiovasculares debe revisarse ante la fuerte evidencia en su contra al hablar de la oncogénesis. *An Venez Nutr.* 1990; 3: 41-48

PALABRAS CLAVE: Cáncer, grasas, nutrición.

Al presentar el tema "Nuevos Aspectos del Problema Nutricional", en el I Simposio de la Fundación Cavendes, realizado a finales del mes de Octubre de 1983, se hicieron las siguientes afirmaciones: "Dentro de la gran variedad de situaciones que se presentan en el proceso evolutivo de los pueblos, y que en el campo socio-económico están limitadas por las condiciones de pobreza crítica y de opulencia extrema, la problemática nutricional se manifiesta cada día con una nueva cara, o con discretas variaciones de su imagen anterior, en forma tal que las verdades de ayer ya no lo son, y muchas de las de hoy serán descartadas mañana..... Como consecuencia de los estudios adelantados con el fin de buscar alternativas válidas para salir de la obesidad, de las enfermedades cardiovasculares y de otras entidades en la cuales las grasas juegan un papel preponderante, se concluyó que era conveniente recomendar una disminución del volumen total de grasas y la utilización preferente de aquellas ricas en ácidos grasos polinsaturados, cuyo consumo fué y sigue siendo promovido sin limitaciones. Sin embargo, no debemos hacer tan simple recomendación a nuestros pacientes ya que la literatura científica nos trae múltiples trabajos que parecen demostrar una relación directa entre el consumo de grasas y la aparición de cáncer en sitios como el colon, los senos y los pulmones; a tal punto que, en el informe sobre Dieta, Nutrición y Cáncer, publicado por el National Research Council de los Estados Unidos, luego de revisar todo lo publicado al respecto se concluye que: cuando la ingesta total de grasas es baja, las poli-insaturadas parecen ser más efectivas que las saturadas en la estimulación de la oncogénesis" (1,2).

En aquel momento, a pesar de que el cáncer ya ocupaba el segundo lugar como causa de muerte en Venezuela, tales referencias no tuvieron mayor significación para la mayoría de los profesionales del sector salud. En un país que automáticamente asociaba la pala-

bra malnutrición con la depauperada imagen del niño con severa deficiencia calórico-proteínica en cualquiera de sus formas, la discusión de aparentes relaciones entre los patrones alimentarios y el riesgo a sufrir una enfermedad que muchos piensan que afecta a unos pocos, parecía fuera de tono. No fué fácil convencer a mucha gente de que la situación nutricional de Venezuela mostraba variaciones de su imagen anterior, y que, como ejemplo claro de ello, para entonces, ya la Encuesta Nacional de Nutrición, que acababa de terminar y los resultados del Proyecto Venezuela, que estaba en sus etapas iniciales, indicaban un predominio del sobrepeso sobre la desnutrición en los niños menores de quince años en casi todo el país.

Sin embargo el tiempo facilita la aceptación de las nuevas ideas y, un año más tarde, oímos al Dr. José María Bengoa, decir en su discurso de clausura del II Simposio de la Fundación Cavendes, en Valencia: "Los clínicos o internistas han derivado recientemente su atención, más que a estudiar el fenómeno de los desajustes que la desnutrición per se ocasiona en el organismo humano, a dirimir los interrogantes de la asociación de la malnutrición con otra cosa. Se habla de nutrición y cáncer, de nutrición y arterioesclerosis, de nutrición y gastroenterología, etc. Parece obvia y lógica esta derivación, y ello refleja la importancia que la malnutrición tiene en todas las enfermedades" (3).

Por otro lado, la precitada afirmación contenida en el informe del National Research Council, no pudo menos

¹ Unidad de Investigaciones en Nutrición Clínica. Universidad de Carabobo-Fundación Cavendes-IVSS. Hospital "Ángel Larralde". Valencia, Venezuela.

Solicitar copias a: Eleazar Lara Pantin, Apdo. 3458, Valencia 2002 A, Carabobo.

que producir una gran confusión entre médicos y nutricionistas, quienes, por muchos años, habían hecho, sin cuestionamiento alguno, la recomendación de disminuir el consumo total de grasas y aumentar el de los ácidos grasos polinsaturados, como herramienta alimentaria fundamental para prevenir la enfermedad que ya era, y sigue siendo, primera causa de muerte entre nosotros. Era pregunta obligada de los profesionales jóvenes, ¿entonces, doctor qué le digo ahora a mis pacientes?

La fibra, componente alimentario de moda, surgía entre las alternativas, y los mono-insaturados intentaban propiciar el balance entre los ácidos grasos, que nunca debió perderse.

A pesar de que la situación nutricional intenta retomar viejas facetas y estamos viendo nuevamente muchos niños desnutridos en las salas pediátricas de nuestros hospitales, el tema de la nutrición y cáncer adquiere más vigencia a medida que las relaciones entre esta patología y la forma de alimentarnos parecen aclararse.

Hace cuarenta años, Tannenbaum hablaba de una relación entre el consumo de grasa y los tumores del seno, tanto espontáneos como inducidos, culpando en mayor grado a la de origen animal e intentando una explicación a través de los altos niveles de prolactina asociados con el alto consumo de grasa (4). Más tarde, Chan y Cohen encontraron una mejor asociación, no con la prolactina misma, sino con la relación prolactina: estrógeno mediada por el eje hipotálamo-hipofisiario (5).

Otros trabajos de la década de los cuarenta asociaban a la obesidad con una mayor incidencia de cáncer en ciertas localizaciones, como colon, mama, ovario, endometrio, vesícula biliar, próstata y riñón. Y después, el frecuentemente referido trabajo de Lev y Garfinkel, realizado bajo el patrocinio de la American Cancer Society, que incluyó más de un millón de personas de ambos sexos, permitió a los autores concluir que: "los datos sugieren fuertemente que aquellas formas de malnutrición que llevan a la obesidad pueden jugar un papel importante en el desarrollo de cáncer del endometrio y de la vesícula biliar en mujeres, y posiblemente otros tipos de cáncer". En este caso, la asociación se estableció a través de la mayor producción de estrógenos por parte del tejido adiposo a partir de hormonas suprarrenales (6).

En lo referente al colon, la explicación inicial se encaminó por la vía de un incremento de la secreción biliar estimulada por el contenido de grasa de la dieta, así como por su influencia sobre la actividad metabólica de la microflora intestinal, determinando una mayor producción de ácidos biliares secundarios, como el litocólico y el desoxicólico, cuya aplicación tópica en el colon, a nivel experimental, promueve la aparición de tumores (5,7,8).

Este último factor explicaría las diferencias observadas en la incidencia de cáncer de colon en países cuyo

consumo de grasas es igualmente alto, pero de diferentes fuentes alimentarias. Así, la menor incidencia de estos tumores en Finlandia, por ejemplo, podría atribuirse a que su fuente fundamental de grasa son los productos lácteos, ricos en lactobacilos que determinan una composición distinta de la microflora intestinal y, por lo tanto, diferentes concentraciones fecales de ácidos biliares. La alimentación finlandesa es además muy rica en fibras (9).

Más allá de estos mecanismos etio-patogénicos, cuya capacidad para explicar suficientemente el papel de las grasas como favorecedoras de la acción de sustancias cancerígenas puede ser más o menos limitada, las investigaciones que han producido resultados más concluyentes son las realizadas en los últimos años en el campo de la inmunonutrición.

Desde los estudios que dejaron claramente establecida la relación entre la ingesta de ácidos grasos saturados y el riesgo a sufrir aterosclerosis, a través de un aumento en la síntesis de colesterol, y los trabajos posteriores que dejaron ver el efecto contrario de los polinsaturados, la actitud de los profesionales de la salud, especialmente médicos y nutricionistas fué de promoción del consumo de alimentos ricos en estos ácidos grasos, sin considerar que las supuestas ventajas de cualquier nutriente están íntimamente relacionadas con el volumen consumido, y olvidando que no se conoce ninguna sustancia cuya excesiva ingestión o administración no cause efectos indeseables.

Esta flagrante violación del sagrado principio nutricional del balance necesario, chocó en el camino con hallazgos epidemiológicos que referimos al comienzo de esta exposición y que motivaron investigaciones en el campo de la lipidología que fueron propiciando la búsqueda del justo medio de las cosas, tan importante en nutrición y salud como en cualquier aspecto de la vida animal o vegetal.

Ambos estudios, los epidemiológicos y los de laboratorio, llevaron al hallazgo de alternativas parciales aplicables, en principio, a la prevención de las enfermedades cardiovasculares, como es el caso del uso de la fibra dietética y del "redescubrimiento" de los ácidos grasos mono-insaturados.

Sin embargo, los valiosos argumentos en favor del efecto de las fibras solubles en la disminución de los niveles de colesterol han llevado a otra desviación, igual a la antes analizada, y que ahora, al promover este tipo específico de fibra, deja de lado la fibra no soluble, de particular importancia en la prevención del cáncer; sobre todo, del cáncer de colon.

Por su parte, los ácidos grasos mono-insaturados, que todavía se mantienen tras bastidores en la práctica de médicos y nutricionistas, guardados en referencias bibliográficas no leídas o no bien entendidas por muchos de ellos, ya se ven amenazados de ser también sobreestimados, ante la no existencia de información que,

hasta ahora, los culpe de algo. Aunque ya comenzó a escribirse sobre la inutilidad de su sobredosificación en lo que a niveles de lípidos sanguíneos se refiere. En el número de la primera semana de Marzo del *New England Journal of Medicine* se publica un trabajo que demuestra que es innecesario agregar mono-insaturados más allá del 1/3 proporcional sugerido en el conocido "step 1" de las recomendaciones de la American Heart Association (10).

Esto ratifica el concepto del balance necesario, cuya necesidad viene siendo expresada por estudios que demuestran que el exceso de polinsaturados afecta seriamente el sistema inmunológico y, por lo tanto, crea condiciones para el desarrollo de una enfermedad con un marcado sustrato de inmunolimitaciones, como es el cáncer.

Las afirmaciones iniciales encontradas en los trabajos de Chandra y de Gershwin et al coincidían en responsabilizar al consumo excesivo de grasa de las alteraciones de la capacidad de respuesta inmunológica, y a la hiperlipidemia resultante de ese consumo, de reducción en las funciones primarias de los fagocitos y linfocitos, y apoyaban a Mead et al en su afirmación de que la administración prolongada de altos niveles de ácidos linoleico o araquidónico deprime el sistema reticuloendotelial (11 - 13).

Para entonces se conocía que la composición lipídica de monocitos, macrófagos, linfocitos y polimorfonucleares refleja la composición de ácidos grasos de la dieta y que estas células obtienen los ácidos linoléico, araquidónico, y linoléico, así como sus productos (eicosapentaenoico y docosahexaenoico) de los lípidos circulantes en el plasma. Trabajos posteriores ratificaron el concepto de que las células del sistema inmune dependen de la actividad de la delta-6-desaturasa hepática para obtener su ácido araquidónico, de tal manera que los factores que afectan la actividad de esta enzima, como los polinsaturados de la dieta, influyen en el contenido de ácido araquidónico de dichas células (14).

En un trabajo realizado por Kinsella et al, presentado en el Simposio de Actualización en Inmunonutrición, realizado en Mineapolis el pasado mes de Julio, y publicado en número de Enero-Febrero de este año de la revista "Nutrition", se explican de manera detallada los mecanismos que sustentan afirmaciones como la siguiente: "Altos niveles de poli-insaturados en la dieta, hasta un 12% del aporte calórico total, tienden a aumentar la concentración de ácido araquidónico en los pools de fosfolípidos tisulares. Esto es de una gran significación, porque afecta la cantidad de ácido araquidónico liberado de los tejidos por la fosfolipasa, lo cual a su vez afecta la cantidad de eicosanoides generados; y tiene una gran significación práctica en relación con la etiología y fisiopatología de muchos procesos inmunes e inflamatorios". O como ésta: "La producción balanceada de eicosanoides modula respuestas locales inmediatas

ante lesiones, lo cual es requerido para la conservación de la salud. Si esto se mantiene por mucho tiempo, puede determinar procesos fisiopatológicos y, entre otras cosas, el crecimiento de tumores" (15).

Modulación inmunológica por las grasas

El funcionamiento del sistema inmune es un factor importante en el proceso de muchas enfermedades y en especial del cáncer, ya que interviene no sólo en las fases iniciales de la génesis tumoral (a través de los mecanismos de reconocimiento y tolerancia inmunológica) y en las fases posteriores (sobre el desarrollo y crecimiento tumoral), sino que también es afectado negativamente por la propia actividad de las células tumorales (16). A pesar de que existe una enorme cantidad de estudios en relación a este aspecto, el papel preciso jugado por el sistema inmune en el desarrollo del cáncer, no está claro, pero la evidencia señala que las alteraciones de este sistema, que llevan a la inmunodeficiencia, permiten o facilitan el crecimiento de ciertos tipos de tumores (17).

Como ya se ha mencionado, se debe tener en cuenta la extrema sensibilidad del sistema inmunológico a cambios en el estado nutricional, en especial en situaciones de exceso en el consumo de alimentos ricos en grasas, que producen una desorganización temprana de la inmunidad. (18 - 21).

Desde 1940 existen reportes de la mayor incidencia de ciertos tipos de cáncer (colon, mama, ovario, endometrio, próstata y riñón) en los individuos obesos, con una correlación positiva con el exceso de peso y la ingestión crónica de alimentos ricos en grasas, así como con una mayor mortalidad. Entre las posibles explicaciones de esta asociación se menciona la influencia de la hiperlipidemia sobre la respuesta inmunológica, sobre todo la inmunidad celular y en la capacidad fagocítica de los macrófagos (22 - 25).

En un principio, existía controversia sobre los resultados experimentales indicativos de este fenómeno, por el hecho de que en la mayoría de los estudios se habían usado altas concentraciones de lípidos, el medio usado para los cultivos contenía suero (lípidos) y además, las propias células son capaces de producirlos. Pero con las técnicas actuales, se han eliminado las fuentes de error y las posibilidades de malas interpretaciones.

La evidencia indica que el consumo excesivo de grasas, especialmente ácidos grasos polinsaturados (AGPI), tal como el linoléico, y la modificación de las concentraciones de colesterol, ocasionan alteraciones importantes en el funcionamiento del sistema inmune, a través de alteraciones estructurales y de cambios en los mediadores químicos (26 - 28). Las alteraciones estructurales en los ácidos grasos componentes de los fosfolípidos de membrana, pueden afectar su fluidez y de allí el transporte de agua, iones y otros nutrientes esenciales. La modificación de dichos fosfolípidos por los ácidos

grasos polinsaturados de la serie omega-6 también puede alterar la estructura de los sitios de unión de los receptores responsables de la iniciación de las respuestas celulares, afectando la división celular y los mecanismos de transducción de las señales intercelulares y hormonales, de extrema importancia en el reconocimiento y presentación de los antígenos, entre los cuales vale la pena resaltar, a propósito del tema que nos ocupa, las células malignas (26 - 29). Hawley et al describen alteraciones en la función de los neutrófilos, debidas a cambios morfológicos provocados por la exposición a ácidos grasos libres, en proporciones fisiológicas en relación a la albúmina. Cuando estas células se observan al microscopio electrónico, se pueden notar cambios del tipo de hendiduras del retículo endoplásmico, que presumiblemente son cristales de ácidos grasos o de triglicéridos, que pueden inhibir mecánicamente la quimiotaxis al disminuir la capacidad de deformación de las células. Una explicación alternativa es que la degeneración de la membrana lleva a degranulación y lesión celular, haciéndole perder su efectividad en la defensa contra los agentes infecciosos o contra las células cancerosas (18).

Los cambios en la mediación química afectan la síntesis, liberación y/o la unión de ciertos mediadores como la interleukina 1 (IL-1), interleukina 2 (IL2), factor de necrosis tumoral (TNF) y otros compuestos quimiotácticos; sustancias éstas que intervienen activamente en los procesos de relaciones intercelulares. Tal mediación puede llevar a la sobreproducción de eicosanoides, provenientes del ácido linoléico y alfa-linolénico, los cuales son potentes modificadores de la función celular inmune (30, 31). Las alteraciones antes mencionadas modifican la actividad celular en general y las relaciones célula-célula, vitales en la patología y desarrollo del cáncer, así como la vigilancia inmunológica, por la inmunosupresión que originan (28, 32, 33).

Al revisar en detalle los mecanismos que intervienen, encontramos que aquellos ácidos grasos que no son oxidados o almacenados en el tejido adiposo, pasan a ser incorporados selectivamente en las células, influyendo directa o indirectamente sobre muchas funciones al afectar la permeabilidad y la actividad de diversas enzimas asociadas, tanto a la membrana como a los receptores, que controlan los metabolitos y las señales entre y dentro de las células. En vista de la importancia de los receptores en la transducción de las señales, este efecto biológico de los AGPI es de gran significación a la hora de evaluar el papel que juegan en los procesos de desarrollo tumoral (34, 35).

La fluidez de membrana, que también está relacionada con la función enzimática y de receptores, como ya se mencionó, se ve afectada por la cantidad y tipos de ácidos grasos de la dieta, colesterol y vitamina D (36, 37).

Otra de las funciones particularmente importantes de los AGPI dietéticos se relaciona con los procesos de

desaturación, elongación y oxidación, para la formación de ácido araquidónico.

El paso limitante para la transformación de ácido linoleico a araquidónico y de linolénico a eicosaenoico está catalizado por la enzima Delta-6-desaturasa hepática, como ya se nombró, y ésta tiene mucho significado en la patogenia de enfermedades inmunes y de procesos inflamatorios, por ser la que limita de manera casi directa la producción de eicosanoides (38, 39).

Estos compuestos, que engloban a los prostanoïdes y leukotrienos, son importantes agentes de señalamiento intercelular que afectan el comportamiento de la célula y sus interacciones con otras, aspecto éste que es vital en el funcionamiento del sistema inmune. Se conoce que un déficit de estos compuestos causa alteraciones de tipo funcional, pero el exceso o desbalance en su producción puede originar ciertos estados fisiopatológicos como inflamación e inmunosupresión, con consecuencias que van desde dolor, edema y enrojecimiento local hasta artritis, trombosis, asma y, muy especialmente, crecimiento tumoral (40 - 42).

Eicosanoides

Como fue referido en los párrafos introductorios, los ácidos grasos de la dieta modifican los niveles de ácido araquidónico (AA) en los linfocitos, monocitos, macrófagos y polimorfonucleares, células éstas que representan la línea de defensa inmunológica principal frente a elementos extraños y a las células cancerosas (13, 43). Así vemos como los mononucleares contienen un 20-25% de AA, el cual se encuentra casi todo en forma acil en la posición sn-2 de la fosfatidil-colina de los macrófagos. La estimulación de estas células por interacciones ligando-receptor en la membrana, por perturbaciones y por lesiones, origina liberación de AA de los fosfolípidos por acción de la fosfolipasa, convirtiéndolo en prostanoïdes (PGE₂) por la acción de la ciclo-oxigenasa, en leukotrienos (LTB₄, LTC₄, LTE₄) por la 5-lipo-oxigenasa y en ácidos grasos hidroxilados por la 5 ó la 15 lipo-oxigenasa (44).

Estos compuestos pueden ser sintetizados en diferentes cantidades por todas las células del sistema inmune; especialmente por los macrófagos y monocitos, que son aparentemente las principales fuentes de los eicosanoides que afectan al sistema inmune y que intervienen en las primeras fases de la respuesta inmunológica, a nivel de inducción y reconocimiento de los distintos antígenos y de las células extrañas o cancerosas (45).

Los tipos y cantidades de eicosanoides producidos afectan de manera diferente las distintas células inmunológicas. En los linfocitos, el AA se libera inicialmente del fosfatidil-inositol por la fosfolipasa C, mientras que en los macrófagos y linfocitos citotóxicos naturales, es la fosfolipasa A2 la que libera al AA de la fosfatidil-colina (46, 47).

Los macrófagos son las principales fuentes de las prostaglandinas o prostanoides (PGE_2 , $PGF_{2\alpha}$, PGL_2) y de leukotrienos (LTB_4 , LTC_4 , LTE_4 y HETE), mientras que los linfocitos sólo los producen en limitadas cantidades, bajo condiciones de estimulación y, aunque liberan AA, requieren de los macrófagos asociados para la conversión a eicosanoides (44 - 46).

La cantidad de eicosanoides sintetizada depende de la disponibilidad de AA (la cual depende a su vez del ácido linoleico de la dieta y de la delta-6-desaturasa), de la actividad de la fosfolipasa A_2 , de la actividad de la cicloxigenasa y de la lipoxigenasa.

La concentración relativa de eicosanoides producidos modula el impacto sobre el sistema inmune, de tal manera que, a bajas concentraciones (menos de 10^9 M) se activan ciertas células, mientras que niveles mayores tienen efectos inmunosupresores sobre las funciones de los linfocitos y de los macrófagos. De igual manera, los productos de la lipoxigenasa a bajas concentraciones se comportan como mediadores positivos.

Como se mencionó, los macrófagos son la primera línea de defensa contra los elementos extraños y las células cancerosas y juegan un papel importante en la iniciación de la inmunidad celular mediada por linfocitos. Así, los macrófagos estimulados con antígenos, sintetizan interleukina 1 (IL_1), procesan el antígeno y lo presentan a los linfocitos T cooperadores, los cuales a su vez, activan las otras células T para producir interleukina 2 (IL_2) y otras linfocinas. Esto, activa a los linfocitos B para producir anticuerpos.

Entre las prostaglandinas que intervienen en la actividad inmune, la de mayor influencia es la PGE_2 , ya que actúa en varias fases de la producción de factores promotores del crecimiento de las diferentes células en los tejidos, incluyendo las de tejido tumoral, y de la proliferación tanto de los linfocitos T como B. Niveles muy bajos (10^{10} M) inducen la transformación de los linfocitos en células T maduras, mientras que niveles elevados (10^8 M) suprimen la actividad inmunológica, proveyendo un sistema de retroalimentación fisiológico.

La sobreproducción crónica de PGE_2 , originada, entre otros factores, por los altos niveles de AGPI a través de los mecanismos ya analizados, causa inmunosupresión, dependiendo por supuesto de su concentración. A niveles considerados fisiológicos (10^8 M) se observa, in vitro, depresión de las manifestaciones de función linfocitaria T, tales como: respuesta a mitógenos, proliferación clonal, estimulación antigénica, formación de rosetas, producción de linfocinas, generación de células citotóxicas en cultivos mixtos linfocitarios y migración (45).

Igualmente se inhibe la respuesta proliferativa de las células T dependientes de IL_2 , de las células citotóxicas naturales y de la actividad citotóxica de los monocitos.

Se considera que en condiciones normales, la estimulación del sistema inmune, que pudiera ser determinada por la acción de sustancias carcinogénicas,

es capaz de inducir un mecanismo a través de la PGE_2 , que module la intensidad y duración de la respuesta. La evidencia sugiere que la PGE_2 debe ser considerada más como un modulador que como un supresor general de las funciones de los linfocitos T, lo que en ciertas condiciones favorecería un buen estado de salud, si la respuesta se mantiene por un corto período de tiempo. El problema surge cuando la producción de PGE_2 se mantiene de manera crónica, con el consecuente cuadro de inmunodeficiencia o mejor, de inmunosupresión que, como ya vimos, favorece el riesgo de aparición y crecimiento de tumores (45).

Leucotrienos

Los monocitos, macrófagos, neutrófilos, polimorfonucleares, basófilos, mastocitos, linfo y esplenocitos, son capaces de producir derivados de la 5 lipo-oxigenasa bajo estimulación por factores de complemento, estímulos fagocíticos, anticuerpos anti-receptores y mitógenos como el zimosan y las lectinas (45, 47, 48).

El LTB_4 , eicosanoide derivado de ácidos grasos exógenos, es un poderoso agente quimioattractante y cinético para los polimorfonucleares, que estimula su agregación y adherencia al endotelio. Es también un estimulante de la actividad de las células citotóxicas naturales, de gran importancia en la vigilancia inmunológica. Este compuesto puede inhibir la actividad de subpoblaciones específicas de linfocitos T cooperadores y aumentar las supresoras, siendo estas respuestas muy sensibles a la concentración de LTB_4 . De igual manera está involucrado en la producción de gamma-interferon, junto a otros derivados como el 5 y el 15-hidroxi-eicosatetraenoico (5-HETE y 15-HETE) (49).

Este último fenómeno se debe a un proceso relativamente complejo de interrelaciones celulares. Los macrófagos activan a los linfocitos T cooperadores al secretar IL_1 . Estos, a su vez, producen IL_2 que estimula la síntesis de gamma-interferon por las células que lo producen, pero también activa la fosfolipasa que libera AA para ser convertido por la lipoxigenasa en LTB_4 , 5-HETE y 15-HETE.

Estos compuestos afectan el GMP cíclico intracelular que regula la proliferación celular, lo cual demuestra que los eicosanoides están involucrados en la blastogénesis y proliferación linfocitaria, como es el caso del LTB_4 , que la aumenta por activación de la guanilciclase, y de la PGE_2 , que la disminuye al incrementar el AMP cíclico (46).

Por otra parte, las células tumorales estimulan la producción de grandes cantidades de PGE_2 y leucotrienos por los macrófagos, lo cual, de ocurrir en los niveles deseables, favorecería el crecimiento linfocitario, la diferenciación y la respuesta en la forma de citólisis. Esto indica que los eicosanoides y en especial, las pros-

taglandinas, en altas concentraciones pueden ser responsables del escape de las células tumorales a la vigilancia inmunológica normal. Son además capaces de inducir la hipercalcemia que se ve frecuentemente en cáncer de pulmón, mama, páncreas y riñón (15).

En estudios destinados a verificar el efecto inmunosupresor de los eicosanoides realizados en animales de experimentación, se ha demostrado que, al administrar inhibidores de la sintetasa de prostaglandinas se mejora la función inmune y se retarda el crecimiento tumoral. La PGE₂, al inhibir la actividad de los macrófagos y de los linfocitos también influye la expresión de toxicidad de estas células por lo que disminuye o inhibe la respuesta inmune contra los tumores (50).

Actualmente existe gran interés en la posibilidad de manipular, a través de la alimentación, los niveles de AA, cuya factibilidad se demuestra en las respuestas inmunitarias que se obtienen al administrar dietas deficientes en ácidos grasos esenciales o ricas en ácidos grasos de la serie omega-3.

Así, las dietas que contienen mayoritariamente polinsaturados (ácido linoleico), precursores del AA, provocan una reducción importante de la respuesta inmunológica en monos, cuando se comparan con grupos que reciben aceite de coco, aceite de linaza o aceites de pescado. Los estudios realizados con aceite de pescado ofrecen importante evidencia de la influencia benéfica de estos aceites sobre la respuesta inmune, por que disminuyen la disponibilidad de AA intracelular (49, 51, 52).

En conclusión, los fenómenos metabólicos que ocurren en las células del sistema inmunológico cuando su entorno es rico en ácidos grasos polinsaturados, sobre todo de la serie omega-6, favorecen la aparición y desarrollo de neoplasias.

Este aumento en la génesis y desarrollo de tumores malignos se debe a la incapacidad funcional inmunológica, a la inmunosupresión producida por eicosanoides derivados de los procesos metabólicos de los ácidos grasos polinsaturados. Es necesario tener en cuenta que su efecto es mayor mientras la sobreproducción de ellos sea por períodos de tiempo más prolongados y cuando el consumo de AGPI es alto. Por estas razones, continúa planteada la necesidad de mantener un balance adecuado en la ingesta de grasas con la finalidad de prevenir tanto las enfermedades cardiovasculares como el cáncer y otras enfermedades de base inmunológica.

Referencias

- Lara P, E. Nuevos aspectos del problema nutricional. En: Nutrición, un desafío nacional. Ed. Fundación Cavendes, Caracas: 1985, 213-25.
- U.S. National Research Council: Diet, nutrition and cancer. Washington: National Academy Press, 1980, 1-15
- Bengoa, JM. De la nutrición clínica a la seguridad alimentaria. En: Recientes avances en nutrición clínica. Caracas Fundación Cavendes, 1986, 243-55.
- Dairy Council Digest. An updates on nutrition. Diet and cancer. 51:25-30, 1982.
- Wynder EL. Dietary habits and cancer epidemiology. Cancer 1979; 43:1955-61
- Doll R, Peto R. The causes of cancer. Quantitative stimulators of avoidable risk of cancer in the United States today. JNCI 1981; 66(6):1191-1308.
- Anónimo. Food and Cancer. Special report Nutrition Reviews 1978; 36:313-14.
- Moore WE, Cato EP, Holdeman LV. Some current concepts in intestinal bacteriology. Am J Clin Nutr 1978. 31(S):33-42.
- Anonimo. Nutrition in practice. Diet, nutrition and cancer 1981; 1:2.
- Ginsberg HN, Barr SL, Gilbert A, Karmally W, Deckelbau R, Kaplan K, Ramakrishnan R, Holleran S, Dell, RB. Reduction of plasma cholesterol levels in normal men on an American Hearth Association step 1 diet or a step 1 diet with added monounsaturated fat. N Engl J Med 1990; 322:579.
- Chandra RK. Nutrition and immunity. Nueva York: Alan Reiss. 1986; 532-621.
- Gershwin ME, Beach RS, Hurley LS. Nutrition and immunity. Orlando, Fl: Academic Press, 1985: 259-83.
- Mead CJ, Mertin J. Fatty acids and immunity. Adv Lip Res 1988; 16:127-29.
- Chapkin RS, Somers SD, Erickson KL. Inability of murine peritoneal macrophages to convert linoleic acid into arachidonic acid. J Immunol 1988; 140:2350-55.
- Kinsella JE, Lokesh B, Broughton S, Whelan, J. Dietary polyunsaturated fatty acids and eicosanoids: Potential effects on the modulation of inflammatory and immune cells. Nutrition 1990; 6(1):24-44.
- Watson RR, Petro TM. Resistance to bacterial and parasitic infections in the nutritionally compromised host. CRC. Crit Rev Microbiol 1984.; 10(4):297-315.
- Penn I. Depressed immunity and the development of cancer. Clin Exp Immunol 1981; 46:459-74.
- Dudrick SJ, Malone CE. The value of parenteral nutrition support-surgery. Nutritional Support Services, Texas. Abstract of Second National Conference on Diet, Nutrition and Cancer, Set. 1985.
- Good R. Nutrition and Immunity. J Clin. Immunol 1981; 1(1):3-11.
- Chandra, RK. Interactions of infections and malnutrition. En: L Brent, J Holborow, ed Progress in Immunology II. Amsterdam: North Holland, 1974; 355-58.
- Chandra RK. Nutrition as a clinical determinant in susceptibility to infection. World Rev Nutr Diet 1976; 25:166-88.
- Wynder EL. International studies of diet and nutrition. American Health Foundation. Abstract of Second National Conference on Diet, Nutrition and Cancer, Set. 1985.

23. Carroll KK, Braden LM, Bell JA, Kalamegham R. Fat and cancer. Ontario, Canada: University of Western, Department of Biochemistry, Abstract of Second National Conference on Diet, Nutrition and Cancer, Set. 1985.
24. Garfinkel L. Overweight and mortality. American Cancer Society. Department of Epidemiology and Statistics, Abstract of Second National Conference on Diet, Nutrition and Cancer, Set. 1985.
25. Graham S. Epidemiological studies of fats and cancer. Buffalo: Department of Social and Preventive Medicine, Abstract of Second National Conference on Diet, Nutrition and Cancer, Set. 1985.
26. Gross RL, Newberne PM. Role of nutrition in immunologic function. *Physiological Reviews* 1980; 60:2372-377.
27. Waddell C, Taunton DO, Twomey, JJ Inhibition of lymphoproliferation by hyperlipoproteinemic plasma. *J Clin Invest* 1976; 58:950-4.
28. Robinson DR, Tateno S, Patel B, Hirai A. Lipid mediators of inflammatory and immune reactions. *JPEN* 1988; 12(6S):375-425.
29. Wan J, Teo T, Babayan V, Blackburn G. Invited comment: Lipids and the development of immune dysfunction and infection. *JPEN* 1988; 12(6S):435-485.
30. Berry E, Hirsch J, Most J, McNamara D, Cunningham-Rundles S. Dietary fat, plasma lipoproteins, and immune function in middle-aged American men. *Nutrition and Cancer* 1987; 9(2-3):129-41.
31. Howson C, Kinne D, Wynder EL. Body weight, serum cholesterol and stage of primary breast cancer. *Cancer* 1986; 58:2372-81.
32. Ladisch S, Poplack DG, Blaese RM. Inhibition of human lymphoproliferation by intravenous lipid emulsion. *Clin Immunol Immunopathol* 1986; 25:196-202.
33. Flaim E, Williford WO, Mullen JL, Buzby GP, Crosby LO. The relationship of serum cholesterol and vitamin A in hospitalized patients with and without cancer. *Am J Clin Nutr* 1986; 44:370-8.
34. Salem N, Kim HY, Yergey JA. Docosahexaenoic acid: membrane function and metabolism. En: Simopoulos et al. ed. *Health effects of polyunsaturated fatty acids in seafoods*. Nueva York: Academic Press, 1986, 263-72.
35. Spector AA, Yorek MA. Membrane lipid composition and cellular functions. *J Lipid Res* 1985; 26:1015-35.
36. Small DM. *Handbook of lipid research. The physical chemistry of lipids: from alkanes to phospholipids*. Nueva York: Plenum Press, 1986, 12-16.
37. Brasitus TA, Dudeja P, Ely B. Correction by 1.25 dihydroxicholecalciferol for the abnormal fluidity and composition of enterocyte brush-border membranes in vitamin D deprived rats. *J Biol Chem* 1986; 261: 1640-44.
38. Brenner RR. Nutritional and hormonal factors influencing desaturation of essential fatty acids. *Prog Lipid Res* 1986; 20:41-47.
39. Sprecher H. Comparison of omega-3 and omega-6 fatty acid metabolism. En: Simopoulos et al. ed. *Health effects of polyunsaturated fatty acids in seafoods*. Nueva York: Academic Press, 1986, 353-62. (Hay que poner todos los nombres de los editores)
40. Curtis-Prior, M. Prostaglandins: biology and chemistry of prostaglandins and related eicosanoids. Nueva York: Churchill-Livingston 1988; 57-69.
41. Lands WEM. Essential fatty acids revisited. *Nutr Rev* 1986; 44: 189-95.
42. Gerrard JM. (falta título) En: Brinkhous KM ed. *Prostaglandins and leukotrienes: blood and vascular cell function*. Nueva York: Marcel Dekker, 1985.
43. Jhonston, P. Lipids in immunity. En: Chandra RK, ed. *Nutrition and immunology*. Nueva York: Alan R. Liss, 1988.
44. Levi R, Krell RD. Biology of leukotrienes. *Ann NY Acad Sci* 1988; 524:91-102.
45. Goodwin JS. *Prostaglandins and immunity*. Boston, Ma: Martinus Nijhoff Publishing, 1985.
46. Bailey MJ. Eicosanoids and aspirin in immune cell function. *Bio Essays* 1985; 3:60-62,
47. Bailey MJ. Prostaglandins and leukotrienes and lipoxins: biochemistry, mechanism of action and clinical applications. Nueva York: Plenum Press, 1988, 164-182.
48. Parker CW. Lipid mediators produced through the lipoxigenase pathway. *Ann Rev Immunol* 1987; 5:65-8.
49. Goetzl EJ, Sherman JW, Ratnoff WD, Harvey JP, Eriksson E, Seaman WE, Band L, Koo CH. Receptor-specific mechanisms for the responses of human leukocytes to leukotrienes. *Ann NY Acad Sci* 1988; 524:345-55.
50. Droller MJ. Prostaglandins and expression of lymphocyte cytotoxicity. En: Goodwin T.S., ed. *Prostaglandins and Immunity*. Boston: Martinus Nijhoff Publishing, 1985.
51. Lefkowitz JB, Jakchik BA, Stahl P, Needleman P. Metabolic and functional alterations in macrophages induced by essential fatty acid deficiency. *J Biol Chem* 1987; 262:6668-75.
52. Lefkowitz JB. Essential fatty acid deficiency inhibits the "in vivo" generation of leukotriene B4 and suppresses levels of resident and elicited leukocytes in acute inflammation. *J Immunol* 1988; 140:228-33

Fat and Cancer

ABSTRACT During the last forty years, researchers have tried to establish a relationship between nutrition and the risk of cancer, moving from the epidemiological data to the experimental work. The role of nutrients has been considered as of special interest. New evidence has grown on the influence of nutrients on the immunological response, and more specifically, on the modulating activity of certain fatty acids on it. Special reference should be made concerning the role of polyunsaturated fatty acids, which are usually promoted to prevent cardiovascular diseases, disregarding its immunosuppressive effects at high doses, of special importance on the pathogenesis of cancer. *An Venez Nutr.* 1990; 3: 41-48

KEY WORDS Cancer, fat, nutrition.