

LÍPIDS DE LA DIETA I CÀNCER DE MAMA

EDUARD ESCRICH, MONTSERRAT SOLANAS, RAQUEL MORAL I ANTONI HURTADO

Grup Multidisciplinari per a l'Estudi del Càncer de Mama. Departament de Biologia Cel·lular, Fisiologia i Immunologia. Facultat de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona.

Adreça per a la correspondència: E. ESCRICH. Departament de Biologia Cel·lular, Fisiologia i Immunologia. Facultat de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona. 08193 Bellaterra (Barcelona).

RESUM

Els lípids de la dieta estimulen el càncer de mama en estudis experimentals. La major part dels estudis epidemiològics realitzats en humans també posen de manifest l'associació entre greixos i càncer de mama. El tipus i la quantitat de greix són factors importants que cal considerar, i la quantitat és el més fonamental. Quant al tipus, la majoria de greixos han mostrat propietats estimuladores del càncer de mama. L'acció s'efectua fonamentalment sobre la promoció de la carcinogènesi mamària. Únicament els poliinsaturats n-3 d'origen marí i l'àcid linoleic conjugat semblen ser inhibidors d'aquesta carcinogènesi. Els mecanismes implicats en l'acció estimuladora són de dos tipus: els que efectuen específicament els àcids grassos modificant estructures i/o funcions cel·lulars (membrana, transducció de senyals, síntesi d'eicosanoides, expressió gènica, etc.) i els que es poden donar de forma inespecífica en tots els tipus de càncers (aportació calòrica i contingut de substàncies alienes amb propietats carcinògenes o promotores).

SUMMARY

Dietary fat stimulates experimental breast cancer. Most of the epidemiological studies carried out on humans also reveals the association between fat and mammary carcinogenesis. Type and amount of fat are important factors to consider, being the amount the essential one. Regarding the type, most of the lipids have shown properties which stimulate breast cancer. The action works on fundamentally on the promotion of mammary carcinogenesis. The polyunsaturated n-3 fish oil and the conjugated linoleic acid seem to be the only lipids

inhibitors of this carcinogenesis. The mechanisms involved in the stimulatory action are of two types: those which specifically produce the fatty acids modifying structures and/or cellular functions (membrane, signal transduction, eicosanoids synthesis, gene expression, etc.) and those which can occur in an inespecific way in all kind of cancers (caloric intake and contents of foreign substances with carcinogenic properties or promoters).

INTRODUCCIÓ

Nombrosos estudis experimentals en models animals recolzen la idea que la dieta, i en concret els lípids que la componen, estimulen el desenvolupament del càncer de mama. De la mateixa manera, s'ha determinat que les dietes hiperlipídiques actuen fonamentalment durant la promoció tumoral, i que el seu paper depèn tant del tipus com de la quantitat de greix ingerit (Welsch, 1992; Escrich *et al.*, 1992; Rose *et al.*, 1993; Carroll, 1997; Solanas *et al.*, 2000). En referència al tipus de greix, els poliinsaturats d'origen vegetal (rics en àcid linoleic n-6) són els principals promotors de la carcinogènesi. Amb tot, la quantitat total de lípids ingerits constitueix el principal factor de l'efecte estimulador (Ip, 1987; Karmali, 1987). Els altres tipus d'àcids grassos poliinsaturats, els d'origen marí (rics en àcid linolènic n-3), han mostrat tenir un efecte inhibidor del creixement tumoral mamari (Ip *et al.*, 1986), tot i que alguns autors han descrit resultats contradictoris sobre l'efecte d'aquests tipus de lípids (Fernández *et al.*, 1995). D'altra banda, són també contradictoris els resultats dels treballs destinats a estudiar l'efecte de les dietes riques en àcids grassos monoenoics (p. ex. dietes riques en oli d'oliva) sobre la carcinogènesi mamària, (Cohen *et al.*, 1986a; Ip, 1997). No obstant això, a la majoria es troba que aquest tipus de lípid té un efecte protector (Welsch, 1992), que semblaria estar relacionat, d'una banda, amb l'elevada composició en àcids grassos monoinsaturats, com l'àcid oleic –18:1n-9– (Zusman *et al.*, 1997) i, de l'altra,

amb el contingut en compostos amb capacitat antioxidant (Gerber, 1997). Quant als greixos saturats, de la mateixa manera que els poliinsaturats d'origen vegetal, són també promotors de la carcinogènesi mamària però menys potents que aquests altres (Chan *et al.*, 1983; Boutwell, 1990). A més, sembla ser que també tindrien algun paper durant la iniciació, probablement com a cocarcinògens (Sylvester *et al.*, 1986). Quant als isòmers dels àcids grassos, els diversos estudis realitzats recolzen que els poliinsaturats *trans* es comportarien amb la mateixa eficàcia que els *cis* en la promoció del càncer de mama (Ip *et al.*, 1986). Finalment, ha estat descrit més recentment que l'àcid linoleic conjugat, terme tèdic en què s'engloben diversos isòmers geomètrics i posicionals de l'àcid 18:2n-6, té un efecte inhibidor del càncer de mama (Ip, 1997).

El creixement de les metàstasis també sembla estar influenciat, i de la mateixa manera, pels lípids de la dieta. Així, s'ha descrit que els àcids grassos poliinsaturats de la família n-6 estimulen aquest creixement, mentre que els de la família n-3 tindrien un efecte inhibidor (Hubbard i Erickson, 1991; Devries i Vannoorden, 1992; Karmali *et al.*, 1993; Rose i Hatala, 1994).

Inicialment, les observacions obtingudes amb els models animals coincidien amb les de les dades epidemiològiques dels estudis en humans realitzats per països. Aquests mostren que hi ha associació entre el consum de greix per càpita i les taxes de mortalitat per càncer de mama (Carroll i Khor, 1975; Armstrong i Doel, 1975). Així mateix, els estudis de la incidència de càncer de mama en

poblacions emigrades, en què es determina que són semblants a les del país d'adopció, també suggereixen la implicació dels factors ambientals en el creixement d'aquest tumor (Carroll, 1992). Per contra, els resultats dels estudis casos-control i, principalment, els dels prospectius de cohorts no han proporcionat una evidència clara de l'associació entre dietes grasses i càncer de mama (Kritchewsky, 1990; Whittemore i Henderson, 1993; Holmes *et al.*, 1999). No obstant això, hi ha diverses possibilitats per explicar aquesta aparent discrepància entre els diversos tipus d'estudis epidemiològics. D'una banda, cal considerar que en els darrers intervenen poblacions molt menors que en els dels països. De l'altra, és molt difícil mesurar la ingesta individual de greix i, a més, no es tenen en compte els diversos factors no dietètics, entre aquests els genètics, que influeixen la incidència i la mortalitat del càncer de mama (Frudenheim i Marshall, 1988; Prentice *et al.*, 1989; Wynder *et al.*, 1997). Altrament, en els estudis per països es demostra que aquells que tenen hàbits dietètics basats en la denominada *dieta mediterrània*, on l'oli d'oliva n'és una part important, tenen taxes intermèdies d'incidència i mortalitat de càncer de mama (Carroll i Khor, 1975; Carroll, 1975). Nogensmenys, els estudis epidemiològics sobre consum d'oli d'oliva i risc de patir aquest càncer són discrepants (Gerber, 1997; Simonsen *et al.*, 1998).

En definitiva, el conjunt de dades, extretes de models animals i d'estudis epidemiològics en humans, suggereixen la importància del tipus i la quantitat de greix en la promoció del càncer de mama d'estudis experimentals i en el risc del càncer mamari humà, sobretot en la dona postmenopàusica (Wynder *et al.*, 1997). Aquesta conclusió està basada en el fet que els estudis realitzats en models animals són molt reproduïbles entre els diversos laboratoris i que, entre els epidemiològics, només els estudis de cohorts

són els que fonamentalment mostren una absència clara d'associació, que pot ser justificada per problemes tècnics en les mesures (Wynder *et al.*, 1997).

MECANISMES

Els mecanismes pels quals els lípids de la dieta poden actuar sobre el desenvolupament del càncer de mama no han estat totalment determinats, però a partir de les dades experimentals obtingudes, la influència dels lípids sobre aquest desenvolupament es podria efectuar per mitjà de dos grans grups de mecanismes: els específics i els inespecífics. En el primer cas s'inclourien els efectes que poden tenir a diferents nivells: les etapes de la carcinogènesi, els nivells hormonaals, les modificacions de la membrana cel·lular, la transducció de senyals, l'expressió gènica, la proliferació cel·lular, el sistema immunitari, entre d'altres. Quant als mecanismes inespecífics, cal considerar l'aportació de calories que comporta la ingesta de lípids i la presència en el greix de substàncies carcinògenes o promotores del càncer de mama.

Mecanismes específics

Etales de la carcinogènesi

Encara que els lípids poden actuar fonamentalment com a promotors del càncer de mama (Solanas *et al.*, 1998; Solanas *et al.*, 2000), hi ha indicis del seu possible paper durant la iniciació de la carcinogènesi. Així, actuarien principalment com a cocarcinògens. En aquest sentit, hi ha evidències que els lípids podrien alterar l'estructura de la cromatina. Això afectaria l'accessibilitat de carcinògens a l'ADN la reparació de l'ADN, i l'accessibilitat de la maquinària de transcripció (Ronai *et al.*, 1991).

Efecte sobre els nivells hormonals

Els estrògens són les hormones més relacionades amb els processos de la glàndula mamària, tant normals com patològics. Una ingesta excessiva de greixos pot alterar el metabolisme d'aquestes hormones i, per tant, influir directament sobre el càncer de mama (Wynder *et al.*, 1997). En el sentit contrari, la reducció de lípids en la dieta comporta una disminució significativa dels nivells sèrics d'estrògens. En humans aquest efecte sembla donar-se tant en dones premenopàusiques com en les postmenopàusiques (Wu *et al.*, 1999).

En el cas de les dones postmenopàusiques, l'estrone és l'estrogen majoritari. El teixit adipós sintetitza estrògens a partir dels andrògens suprarrenals. La ingesta excessiva de lípids pot comportar un augment d'adipòcits, i augmenta conseqüentment la síntesi d'aquests estrògens (Deslypere *et al.*, 1985).

D'altra banda, els àcids grassos poliinsaturats poden augmentar l'estrogenicitat, ja sigui desplaçant els estrògens de la seva proteïna transportadora, augmentant l'afinitat pel seu receptor, o inhibint el pas d'estradiol a estrone (Martin *et al.*, 1986; Pansini *et al.*, 1990; Wynder *et al.*, 1997). Quant als receptors, es creu que és poc probable que l'efecte promotor de la dieta estigui relacionat amb variacions en el nombre de receptors d'estrògens i/o de progesterona (Mizukami *et al.*, 1992). També cal destacar que la ingesta de lípids induïx la secreció biliar. Els àcids biliars i els derivats del colesterol poden ser transformats en estrògens per alguns bacteris de la flora intestinal (Hill *et al.*, 1971).

Una altra de les hormones que s'ha relacionat amb els lípids i el càncer de mama és la prolactina. Els resultats són contradictoris, ja que mentre alguns estudis la consideren implicada en l'efecte dels lípids (Cohen,

1981; Alldrick *et al.*, 1987), d'altres consideren que les dietes hiperlipídiques no modifiquen els nivells de prolactina (Kritchevsky, 1981; Cave, 1996). Quant a la insulina, sembla que les dietes hiperlipídiques en potencien l'acció cel·lular, encara que els estudis no són determinants (Lomeo *et al.*, 1986).

Modificacions de la membrana cel·lular

Els lípids de la dieta són un determinant essencial de la composició de les membranes cel·lulars (Spector i Burns, 1987; Clandinin *et al.*, 1991), i poden, per tant, modificar-ne les propietats físiques. Així, els lípids de la dieta modulen l'activitat biològica de la membrana i els processos que aquesta regula. Determinats canvis en la composició lipídica alteren la fluïdesa de la bicapa i el sistema de transducció de senyals. Els àcids grassos poliinsaturats augmenten aquesta fluïdesa, i afecten la mobilitat lateral, la disposició i l'activitat de les proteïnes que hi estan ancorades o associades. Elevades quantitats d'aquests àcids grassos poliinsaturats en les membranes també s'han associat a una elevada taxa de proliferació (Welsch, 1987; Escrich *et al.*, 2001).

En el cas d'enzims associats a la membrana, la colocalització de l'enzim i el substrat és fonamental perquè es doni l'acció. S'han observat canvis en l'afinitat dels receptors de membrana pel lligand, com en el cas de la insulina (Spector i Burns, 1987; Merrill i Schroeder, 1993).

Determinats lípids poden regular proteïnes tradicionalment situades al citoplasma (proteïnes amfitròpiques) mitjançant interaccions covalents i no covalents. Aquest seria el cas del producte de l'oncogen *src*. Alteracions del microentorn poden afectar la conformació, l'accessibilitat o les interaccions d'aquestes proteïnes. El cas del citoesquelet, que utilitza els fosfolípids per a ancorar-se a la membrana, mostra com la com-

posició d'aquesta pot ser vital per a processos tan fonamentals com la divisió, la migració, l'adhesió o els canvis morfològics (Niggli i Burger, 1987; Grimard *et al.*, 1993). Hi ha evidències que el metabolisme d'alguns lípids és important en la regulació de la funcionalitat de la membrana nuclear, i poden modificar el flux d'ARN. Aquests estudis suggereixen la possibilitat d'una regulació de l'expressió gènica a nivell posttranscripcional per part dels lípids. Un altre aspecte que cal considerar és el paper que els lípids poden tenir en la comunicació cel·lular. En concret, els àcids grassos poliinsaturats (PUFA) inhibeixen la comunicació intercel·lular mediada per unions de tipus GAP (Aylsworth *et al.*, 1984) i, per tant, la cooperació metabòlica entre cèl·lules (Aylsworth *et al.*, 1987).

Mecanismes de transducció de senyals

L'acció de diverses fosfolipases (PLA2, PLC, PLD), activades per complexos agonista-receptor, generen una gran quantitat de molècules bioactives a partir dels lípids de membrana. Les molècules generades poden actuar com a segons missatgers o com a moduladors dins la xarxa de senyalització intracel·lular (Exton, 1994; Escrich *et al.*, 2001). Com a resultat de l'acció de la PLC sobre fosfolípids de membrana, es genera inositol-trifosfat (IP3) i diacilglicerol (DAG), resultant una activació de la proteïna cinasa C (PKC). La PLA2 produeix àcids grassos lliures (FFA) que potencien l'activació de la PKC. La PLD genera àcid fosfatídic (PA), molècula amb possibles funcions de segon missatger (Exton, 1990; Haeffner, 1993; Graber *et al.*, 1994).

Els canvis en les propietats fisicoquímiques de la membrana que es puguin produir per modificacions en la quantitat i el tipus de lípids de la dieta, afectaran la producció i la composició dels segons missat-

gers. S'ha comprovat que els àcids grassos poliinsaturats (PUFA) indueixen alteracions en la funció de diferents proteïnes associades o no amb les membranes. Els FFA modifiquen les activitats de les fosfolipases A2, C i D, la PKC, la PKA (proteïna cinasa dependent d'AMPc), CaM-K II (proteïna cinasa II dependent de Ca²⁺/calmodulina), proteïnes G, adenilatciclasa i guanilciclasa, així com de canals iònics, i la mobilització del calci.

En general, els àcids grassos estimulen l'activitat de les fosfolipases A2, C i D (Sumida *et al.*, 1993), però hi ha casos d'inhibició competitiva per àcids grassos lliures (Graber *et al.*, 1994). Quant a les modificacions dels fluxos iònics, els FFA poden disminuir el nombre de canals de sodi i de clor, i augmentar el dels canals de potassi (Lomeo *et al.*, 1986; Sumida *et al.*, 1993). A més, la conformació de la ATPasa dependent de sodi i potassi s'altera i disminueix l'activitat de la bomba (Solomonson *et al.*, 1976). Pel que fa al calci, la seva mobilització, normalment induïda per l'activació de diversos receptors, és inhibida en presència d'àcids grassos lliures (Casabiell *et al.*, 1991).

Determinats PUFA poden activar directament algunes isoformes de la PKC, independentment de DAG i calci. Poden intensificar l'alliberament de Ca²⁺ des del reticle endoplasmàtic. L'activació de la PKC per àcids grassos no esterificats augmentaria el rang de possibles proteïnes substrat i modificaria la localització intracel·lular de l'enzim. D'altra banda, s'ha comprovat que els DAG esterificats amb àcids grassos insaturats de cadena llarga són els més efectius en l'activació de l'enzim (Merrill i Schroeder, 1993). A més, els àcids grassos lliures actuarien sinèrgicament amb el DAG sobre algunes isoformes de la PKC, fet que permet una activació sostinguda quan disminueixen els nivells de calci o DAG (Sumida *et al.*, 1993).

Pel que fa a la CaM-K II i a la PKA, s'ha

comprovat que són inhibides per l'àcid araquidònic (Sumida *et al.*, 1993; Tomaska i Resnick, 1993). Es considera, a més, que un augment transitori de la concentració d'àcids grassos lliures pot ser suficient per a activar proteïnes G (Graber *et al.*, 1994).

D'altra banda, a partir dels fosfolípids de membrana es produeixen FFA precursors d'eicosanoides (prostaglandines, prostaciclins, tromboxans i leucotriens). Hi ha dues famílies d'eicosanoides, els derivats de l'àcid linoleic *n*-6 i els derivats de l'àcid linolènic *n*-3. Ambdós tipus són sintetitzats mitjançant els mateixos enzims. Tenen, però, efectes diferents i en alguns casos contraris (Weber, 1990). Aquestes molècules actuen via receptors acoblats a proteïnes G i han demostrat tenir un important paper en la modulació dels canals de potassi, de l'adenilcicla, de les fosfolipases A2 i C i de diverses cinases (Wood, 1990).

L'efecte promotor tumoral de les dietes hiperlipídiques ha estat correlacionat amb una producció més elevada de prostaglandines (Cohen *et al.*, 1986b; Carroll, 1997). Els inhibidors de la síntesi de prostaglandines bloquegen parcialment l'efecte promotor de les dietes riques en *n*-6 (Mizukami *et al.*, 1992). A partir d'aquests resultats s'ha postulat que l'efecte protector dels lípids d'origen marí, de la família *n*-3, es basaria en la utilització dels enzims de la síntesi de prostaglandines pels seus derivats. Aquest fet induiria un canvi en les proporcions del tipus d'eicosanoides sintetitzats (Nakayama *et al.*, 1993).

Efecte sobre l'expressió gènica

Diversos estudis demostren que diferents components de la dieta (PUFA, colesterol, glucosa/fructosa, determinats minerals i vitamines liposolubles) poden modular específicament la transcripció gènica, el processament i l'estabilitat dels transcrits

(Clarke i Abraham, 1992). S'ha postulat que la influència que els lípids poden exercir específicament sobre l'expressió gènica es realitzaria per dues vies: *a*) un control directe, ràpid i agut dels nivells d'expressió, i *b*) una modulació adaptativa, a llarg termini, de la composició de la membrana cel·lular que modificaria la senyalització intracel·lular (Clarke i Jump, 1993).

La regulació directa a nivell transcripcional ha estat trobada en el cas de la inhibició de l'expressió dels enzims lipogènics (àcid gras sintasa, enzim màlic, delta 9 dessaturasa) en el fetge. Els PUFA de les famílies *n*-3 i *n*-6 suprimeixen la lipogènesi hepàtica, mentre que els àcids grassos saturats i monoinsaturats no tenen aquesta capacitat. La potència inhibidora dels PUFA, descrita bàsicament en rosegadors, succeeix en una concentració d'àcids grassos *n*-6 que és quatre o cinc vegades la necessària per a cobrir les necessitats d'àcids grassos essencials. Es creu que els PUFA, després de ser dessaturats per la delta 6 dessaturasa (Clarke i Abraham, 1992), s'unirien a un receptor nuclear específic. Aquest complex interaccionaria o bé amb elements *cis-acting* de les regions promotores o bé amb proteïnes reguladores de la transcripció. És possible també que el mecanisme d'acció dels PUFA impliqui influir en l'estat redox o l'estat de fosforilació, i per tant en l'activitat d'una proteïna nuclear específica que seria la responsable de la transcripció del gen. No pot descartar-se que també actuïn sobre la maduració i el recanvi dels ARNm (Clarke i Jump, 1993). També s'ha demostrat un efecte dels PUFA sobre altres gens no lipogènics, com la lipasa pancreàtica i les proteïnes transportadores de glucosa en teixits sensibles a insulina (Ricketts i Brannon, 1994; Kahn, 1994).

D'altra banda, no només s'ha trobat un efecte supressor, també s'ha observat inducció d'expressió gènica pels PUFA en dife-

rents gens: gens amb elements de resposta en l'ADN per hormones esteroïdals en models animals (Etkind, 1995) i gen del receptor de les LDL, o la β -actina en cultiu d'hepatòcits (Armstrong *et al.*, 1991; Clarke i Abraham, 1992). Ja que l'expressió d'aquest últim gen està modulada en part pel factor de transcripció AP-1, suggereix que els àcids grassos podrien actuar sobre l'expressió d'alguns oncogens (Clarke i Abraham, 1992).

En la regulació de la transcripció a llarg termini, és probable que aquesta es produeixi per modificació de la composició lipídica de les membranes cel·lulars i, per tant, de les vies de transducció de senyals fins al nucli. Així, algunes isoformes de l'enzim PKC poden translocar-se al nucli on fosforilarien factors de transcripció o altres proteïnes reguladores i n'alterarien l'activitat (Dingwall i Laskey, 1992). Així mateix, a nivell de la membrana nuclear es generen senyals per la via dels inositols (Divecha *et al.*, 1993), que podrien regular la transcripció gènica.

Un altre aspecte que cal tenir en compte seria la implicació del lípid en la regulació postranscripcional. Un cas estudiat és el de la proteïna aP2, proteïna que uneix àcids grassos en els adipòcits (Distel *et al.*, 1992). Alguns autors proposen que la regulació tindria lloc a nivell de la translocació nucleocitoplasmàtica del missatger. Per això es requereix l'acció d'una NTPasa localitzada a nivell dels porus de la membrana nuclear. Dietes riques en àcid linoleic incrementen l'activitat d'aquest enzim (Clandinin *et al.*, 1991).

Pocs estudis s'han realitzat que demostrin la regulació de l'expressió de gens implicats en la carcinogènesi pels lípids de la dieta. Com ja s'ha comentat, els PUFA indueixen l'expressió de β -actina. D'altra banda, s'ha descrit que una dieta rica en àcid linoleic incrementa l'expressió dels gens *ras* i *myc* (Fernandes i Venkatraman, 1991; Davis

i Snyderwine, 1995). En el cas de *ras*, altres autors no han trobat increments en l'expressió i postulen un efecte sobre l'activació d'aquest oncogen per part del lípid de la dieta (Solanas i Escrich, 1996; Solanas *et al.*, 2001). En determinades línies cel·lulars, elevades concentracions d'àcid linoleic en el medi es correlacionen amb augments en els nivells de l'ARNm de *c-erbB2* (Tiwari *et al.*, 1991). Així mateix, en el model del càncer mamari induït en la rata s'han descrit augments en l'expressió de les cicloxigenases 1 i 2 per efecte dels lípids poliinsaturats de la família *n-6* (Archer *et al.*, 1997). Pel que fa a gens supressors de tumors, en una línia cel·lular de càncer de mama en la rata, l'addició d'àcid linoleic al medi indueix estimulació de la proliferació cel·lular associada amb disminució de la proteïna p53, on s'ha determinat que la vida mitjana és menor (Tillotson *et al.*, 1993; Ronai *et al.*, 1995).

La proliferació cel·lular

Diverses evidències *in vitro* assenyalen que els àcids grassos insaturats redueixen significativament el temps de duplicació, provoquen un augment de l'activitat mitòtica cel·lular, i permeten que es fixin mutacions (Ronai *et al.*, 1995). També s'ha descrit que poden regular l'expressió de gens implicats en el cicle cel·lular, com el cas de *p53* i *c-fos*. Alguns autors han trobat que els àcids grassos de la família *n-6* reduïrien la durada del cicle cel·lular, mentre que la família *n-3* inhibiria el creixement mamari tumoral (Ronai *et al.*, 1995; Rose, 1997). En experiments realitzats en cultius cel·lulars s'ha demostrat que l'àcid linoleic estimula la proliferació de cèl·lules humanes normals (Balakrishnan *et al.*, 1989) i neoplàstiques (Rose *et al.*, 1994). En el mateix sentit, en el model experimental del ratolí atímic, aquest àcid gras accelera el creixement i les metàstasis de les cèl·lules humanes tras-

plantades (Rose *et al.*, 1994). Per contra, quan s'administren àcids grassos de la família *n-3* l'efecte és el contrari (Rose *et al.*, 1995). Així mateix, diverses proteïnes que interaccionen amb l'ADN també poden unir-se amb alguns fosfolípids de la membrana nuclear. Aquests fosfolípids podrien, doncs, interactuar amb la maquinària de replicació, transcripció i reparació de l'ADN (Sekimizu, 1994). La topoisomerasa I eucariota és inhibida per fosfolípids àcids (cardiolipina i fosfoglicerol), sobretot si tenen esterificats àcids grassos poliinsaturats. En *Escherichia coli* s'ha observat que aquests fosfolípids àcids estimulen l'inici de replicació per interacció amb la proteïna Dna I (Sekimizu, 1994). D'altra banda, les histones també poden interaccionar amb cardiolipina i fosfatidilglicerol. Aquests fosfolípids segrestarien les histones i n'impedirien la unió amb l'ADN, i afavoririen l'accés de la maquinària de replicació i transcripció a l'ADN (Sekimizu, 1994). Finalment, *in vitro*, les ADN polimerases eucariotes interaccionen amb fosfatidilinositol, encara que es desconeix el significat d'aquest fet (Sekimizu, 1994; Kinnunen *et al.*, 1994).

Efecte immunosupressor

Diverses investigacions han descrit l'efecte immunosupressor dels àcids grassos poliinsaturats, sobretot dels *n-6* (Utermohlen i Tucker, 1986). S'ha observat, concretament en una línia cel·lular de càncer de mama humà, que l'àcid linoleic té un efecte inhibidor sobre la limfotoxicitat. D'altra banda, s'ha comprovat que les hiperlipidèmies redueixen la concentració perifèrica de limfòcits i disminueixen l'activitat dels macròfags. Probablement aquests efectes es donen, si més no en part, per mediació de les prostaglandines (Hillyard i Abraham, 1979).

Altres

Els àcids grassos, ja sigui directament o després d'haver-se incorporat en les membranes cel·lulars, poden ser oxidats i donar epòxids i peròxids. Aquests metabòlits presenten radicals lliures capaços d'interaccionar covalentment amb macromolècules cel·lulars, i podrien tenir un efecte sobre la proliferació tumoral mamària. En alguns treballs, però, es considera poc probable que aquests radicals puguin actuar a nivell nuclear, tenint en compte els mecanismes de defensa cel·lular (Goldstein i Witz, 1990).

Mecanismes inespecífics

Una part de l'efecte dels lípids de la dieta sobre l'estimulació de la carcinogènesi mamària pot ser deguda simplement al fet d'aportar calories a un tipus de teixit, el tumoral, que és metabòlicament molt actiu. Alguns resultats epidemiològics mostren l'existència de correlació positiva entre la ingesta calòrica i les taxes de mortalitat per càncer de mama. D'altres no han aconseguit establir l'associació entre ingesta calòrica total i risc d'aquest càncer (Rogers i Longnecker, 1988). Els resultats experimentals indiquen que les dietes hipercalòriques estimulen el desenvolupament tumoral, mentre que una important restricció calòrica l'inhibeix (Carroll i Khor, 1975; Carroll, 1975; Hankin i Rawlings, 1978; Kritchevski *et al.*, 1984). En conseqüència, una part de l'efecte estimulador de les dietes riques en greixos pot ser atribuït al seu elevat contingut en calories. Alguns treballs fins i tot postulen que l'efecte calòric seria l'únic mecanisme implicat. No obstant això, a més dels nombrosos treballs que aporten dades sobre mecanismes específics dels àcids grassos (descrits a l'apartat anterior), hi ha evidències indirectes que recolzen el concepte que l'aportació calòrica és únicament un dels mecanismes, i

a més inespecífic, implicat. Aniria en aquest sentit el fet que no tots els càncers són estimulables per greixos mentre que la restricció calòrica té un efecte indiscriminat, tot i que alguns tumors s'influencien més que d'altres (Carroll, 1975; Hankin i Rawlings, 1978). Així mateix, en utilitzar diferents tipus de greix en la composició de dietes experimentals que tenen el mateix nivell calòric s'aconsegueix diferent eficàcia en la producció experimental de la carcinogènesi, la qual cosa també suggereix l'existència de mecanismes específics d'estimulació. Finalment, estarien els experiments en què s'aconsegueix estimular la carcinogènesi mamària utilitzant dietes hiperlipídiques amb aportació calòrica limitada al mateix nivell que el de la dieta control normolipídica (Rogers i Longnecker, 1988).

Un altre aspecte que cal tenir en compte sobre la possible influència inespecífica dels lípids en el càncer de mama és la seva actuació com a vehicles de carcinògens presents en la ingesta —pesticides, toxines, etc.— (Sylvester *et al.*, 1986). També podrien activar procarcinògens exògens o endògens (Armstrong *et al.*, 1982; Nemoto, 1986).

CONCLUSIONS

Les nombroses dades obtingudes experimentalment en models animals i bona part dels estudis epidemiològics posen de manifest l'acció estimuladora dels lípids de la dieta sobre el càncer de mama. Els mecanismes d'aquesta acció estimuladora comencen a ser coneguts. Tal com s'ha descrit, els estudis realitzats indiquen que l'efecte final depèn del moment i del temps d'administració de les dietes riques en aquests nutrients, així com del tipus i la quantitat que s'administren. En aquesta acció intervien d'una banda un conjunt de mecanismes específics entre els quals destaquen les modi-

ficacions induïdes pels greixos en les membranes cel·lulars, el seu efecte immunosupressor, el paper dels àcids grassos en la senyalització intracel·lular, la síntesi d'eicosanoides i l'expressió gènica, etc. A més a més, cal considerar que els greixos efectuen altres accions de tipus inespecífic sobre el creixement tumoral mamari. En aquest sentit són importants l'aportació de calories que comporta la ingesta i el fet que puguin contenir substàncies carcinògenes o promotores del càncer de mama.

Tots aquests aspectes són rellevants si es considera que els darrers anys els hàbits alimentaris quant al consum de greixos han canviat en els països desenvolupats. Aquests canvis s'inclouen dins l'estil de vida dels habitants d'aquests països, caracteritzat per costums més sedentaris i per l'augment de calories en la ingesta provinents fonamentalment dels greixos (World Cancer Research Fund i American Institute For Cancer Research, 1997). En conjunt aquesta situació semblaria ser una de les causes de l'augment de la incidència del càncer de mama que s'observa en el moment actual i, per tant, constitueix una qüestió important de salut pública. En conseqüència, caldria adoptar mesures de prevenció, tant primària com secundària, del càncer de mama basades en l'educació dels costums alimentaris de la població.

AGRAÏMENTS

Volem agrair la col·laboració de la Comissió Interministerial de Ciència i Tecnologia —CICYT— (OLI96-2114).

BIBLIOGRAFIA

ALLDRICK, A. J.; I. R. ROWLAND; B. G. LAKE; J. FLYNN (1987). «High Levels of Dietary Fat: Alteration of

- Hepatic Promutagen Activation in the rat». *J. Natl. Cancer I.*, núm. 79, pàg. 269-272.
- ARCHER, M. C.; A. EL-SOHEMY; L. L. STEPHEN; A. F. BADAWI (1997). «Molecular studies on the role of dietary fat and cholesterol in breast cancer induction». A: AICR. *Dietary fat and cancer*. Nova York: Plenum Press, pàg. 39-46.
- ARMSTRONG, B.; R. DOEL (1975). «Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries with special reference to dietary practices». *Int. J. Cancer*, núm. 15, pàg. 617-631.
- ARMSTRONG, B. K.; A. J. MCMICHAEL; R. MACLENNAN (1982). «Diet». A: SCHOTTENFELD, D.; J. F. FRAUMENI JR. *Cancer Epidemiology and Prevention*. Philadelphia: W. B. Saunders Company, pàg. 419-432.
- ARMSTRONG, M. K.; W. L. BLAKE; S. D. CLARKE (1991). «Arachidonic acid suppression of fatty acid synthase gene expression in cultured rat hepatocytes». *Biochem. Biophys. Res. Co.*, núm. 177, pàg. 1056-1061.
- AYLSWORTH, C. F.; C. JONE; J. E. TROSKO; J. MEITES; C. W. WELSCH (1984). «Promotion of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumorigenesis by high dietary fat in the rat: possible role of intercellular communication». *J. Natl. Cancer Inst.*, núm. 72, pàg. 637-645.
- AYLSWORTH, C. F.; C. W. WELSCH; J. J. KABARA; J. E. TROSKO (1987). «Effects of fatty acids on gap junctional communication: possible role in tumor promotion by dietary fat». *Lipids*, núm. 22, pàg. 445-454.
- BALAKRISHNAN, A.; S. CRAMER; G. K. BANDYOPADHYAY; W. IMAGAWA, J. YANG; J. ELIAS; C. W. BEATTIE; T. K. DAS GUPTA; S. NANDI (1989). «Differential proliferative response to linoleate in cultures of epithelial cells from normal human breast and fibroadenomas». *Cancer Res.*, núm. 49, pàg. 857-862.
- BOUTWELL, R. K. (1990). «Opportunities for nutritional scientists in cancer prevention». A: *Mutagens and carcinogens in the diet*. Wiley-Liss, Inc. pàg. 269-284.
- CARROLL, K. K. (1975). «Experimental evidence of dietary factors and hormone-dependent cancers». *Cancer Res.*, núm. 35, pàg. 3374-3383.
- (1992). «Dietary fat and breast cancer». *Lipids*, núm. 27, pàg. 793-797.
- (1997). «The role of dietary fat in breast cancer». *Curr. Opin. Lipidol.*, núm. 8, pàg. 53-56.
- CARROLL, K. K.; H. T. KHOR (1975). «Dietary fat in relation to tumorigenesis». *Progr. Biochem. Pharmacol.*, núm. 10, pàg. 308-353.
- CASABIELL, X.; A. PANDIELLA; F. F. CASANUEVA (1991). «Regulation of epidermal-growth-factor-receptor signal transduction by cis-unsaturated fatty acids». *Biochem. J.*, núm. 278, pàg. 679-687.
- CAVE, W. T. (1996). «Dietary w-3 polyunsaturated fats and breast cancer». *Nutr.*, núm. 12 (supl.), pàg. S39-S42.
- CHAN, P. C.; K. A. FERGUSON; T. L. DAO (1983). «Effects of different dietary fats on mammary carcinogenesis». *Cancer Res.*, núm. 43, pàg. 1079-1083.
- CLANDININ, M. T.; S. CHEEMA; C. J. FIELD; M. L. GARG; J. VENKATRAMAN; T. R. CLANDININ (1991). «Dietary fat: exogenous determination of membrane structure and cell function». *FASEB J.*, núm. 5, pàg. 2761-2768.
- CLARKE, S. D.; S. ABRAHAM (1992). «Gene expression: nutrient control of pre- and posttranscriptional events». *FASEB J.*, núm. 6, pàg. 3146-3152.
- CLARKE, S. D.; D. B. JUMP (1993). «Regulation of gene transcription by polyunsaturated fatty acids». *Prog. Lipid Res.*, núm. 32, pàg. 139-149.
- COHEN, L. A. (1981). «Mechanisms by which dietary fat may stimulate mammary carcinogenesis in experimental animals». *Cancer Res.*, núm. 41, pàg. 3808-3810.
- COHEN, L. A.; D. O. THOMPSON ; K. CHOI; R. A. KARMALI; D. P. ROSE (1986). «Dietary fat and mammary cancer. II. Modulation of serum and tumor lipid composition and tumor prostaglandins by different dietary fats: association with tumor incidence patterns». *J. Natl. Cancer I.*, núm. 77, pàg. 43-51.
- COHEN, L. A.; D. O. THOMPSON; Y. MAEURA; K. CHOI; M. E. BLANK; D. P. ROSE (1986). «Dietary fat and mammary cancer. I. Promoting effects of different dietary fats on n-nitrosomethylurea-induced rat mammary tumorigenesis». *J. Natl. Cancer I.*, núm. 77, pàg. 33-42.
- DAVIS, C. D.; E. G. SNYDERWINE (1995). «Analysis of EGFR, TGF- α , neu and c-myc in 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine-induced mammary tumors using RT-PCR». *Carcinogenesis*, núm. 16, pàg. 3087-3092.
- DESLYPERE, J. P.; L. VERDONCK; A. VERMEULEN (1985). «Fat tissue: a steroid reservoir and site of steroid metabolism». *J. Clin. Endocr. Metab.*, núm. 61, pàg. 564-570.
- DEVRIES, C. E. E.; C. J. F. VANNOORDEN (1992). «Effects of dietary fatty acid composition on tumor growth and metastasis». *Anticancer Res.*, núm. 12, pàg. 1513-1522.
- DINGWALL, C.; R. LASKEY (1992). «The nuclear membrane». *Science*, núm. 258, pàg. 942-947.
- DISTEL, R. J.; G. S. ROBINSON; B. M. SPIEGELMAN (1992). «Fatty acid regulation of gene expression». *J. Biol. Chem.*, núm. 267, pàg. 5937-5941.
- DIVECHA, N.; H. BANFIC; R. F. IRVINE (1993). «Unclear or nuclear: another role for the phosphatidylinositol cycle?». *Biochem. Soc. Transactions*, núm. 21, pàg. 877-878.
- ESCRICH, E.; J. MUNTANÉ; T. RIBALTA; J. COLOM; M. SOLANAS; R. SEGURA (1992). «Efectos de una dieta hiperlipídica sobre la carcinogénesis mamaria experimental: contenido y tipo de tumores». *Neoplasia*, núm. 9, pàg. 30-32.

- ESCRICH, E.; M. SOLANAS; M. SOLER; M. C. RUIZ DE VILLA; J. A. SÁNCHEZ; R. SEGURA (2001). «Dietary polyunsaturated n-6 lipids on the growth and fatty acid composition of rat mammary tumors». *J. Nutr. Biochem.* [En premsa]
- ETKIND, P. R. (1995). «Dietary effects on gene expression in mammary tumorigenesis». A: *AICR Diet and cancer*. Nova York: Plenum Press, pàg. 75-83.
- EXTON, J. H. (1990). «Signaling through phosphatidylcholine breakdown». *J. Biol. Chem.*, núm. 265, pàg. 1-4.
- (1994). «Phosphoinositide phospholipases and G proteins in hormone action». *Annu. Rev. Physiol.*, núm. 56, pàg. 349-369.
- FERNANDES, G.; J. T. VENKATRAMAN (1991). «Modulation of breast cancer growth in nude mice by n-3 lipids». *World Rev. Nutr. Diet.*, núm. 66, pàg. 488-503.
- FERNÁNDEZ, G.; B. CHANDRASEKAR; D. A. TROYER; J. T. VENKATRAMAN; R. A. GOOD (1995). «Dietary lipids and calorie restriction affect mammary tumor incidence and gene expression in mouse mammary tumor virus/v-HA-ras transgenic mice». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, núm. 92, pàg. 6494-6498.
- FRUDENHEIM, J. L.; J. R. MARSHALL (1988). «The problem of profound mismeasurement and the power of epidemiological studies of diet and cancer». *Nutr. Cancer*, núm. 11, pàg. 243-250.
- GERBER, M. (1997). «Olive oil, monounsaturated fatty acids and cancer». *Cancer Letters*, núm. 114, pàg. 91-92.
- GOLDSTEIN, B. D.; G. WITZ (1990). «Free radicals and carcinogenesis». *Free Radical Res. Co.*, núm. 11, pàg. 1-3.
- GRABER, R.; C. H. SUMIDA; E. A. NUNEZ (1994). «Fatty acids and cell signal transduction». *J. Lipid Med. Cell Sign.*, núm. 9, pàg. 91-116.
- GRIMARD, R.; P. TANCRÈDE; C. GICQUAUD (1993). «Interaction of actin with positively charged phospholipids: a monolayer study». *Biochem. Biophys. Res. Co.*, núm. 190, pàg. 1017-1022.
- HAEFFNER, E. W. (1993). «Diacylglycerol: formation and function in phospholipid-mediated signal transduction». *Comp. Biochem. Physiol.*, núm. 105c, pàg. 337-345.
- HANKIN, J. H.; V. RAWLINGS (1978). «Diet and breast cancer: a review». *Am. J. Clin. Nutr.*, núm. 31, pàg. 2005-2016.
- HILL, M. J.; P. GODDARD; R. E. O. WILLIAMS (1971). «Gut bacteria and aetiology of cancer of the breast». *Lancet*, pàg. 472-473.
- HILLYARD, L. A.; S. ABRAHAM (1979). «Effect of dietary polyunsaturated fatty acids on growth of mammary adenocarcinomas in mice and rats». *Cancer Res.*, núm. 39, pàg. 4430-4437.
- HOLMES, M. D.; D. J. HUNTER; G. A. COLDITZ; M. J. STAMPFER; S. E. HANKINSON; F. E. SPEIZER; B. ROSNER; W. C. WILLETT (1999). «Association of dietary intake of fat and fatty acids with risk of breast cancer». *JAMA*, núm. 281, pàg. 914-920.
- HUBBARD, N. E.; K. L. ERICKSON (1991). «Role of dietary oleic acid in linoleic acid-enhanced metastasis of a mouse mammary tumor». *Cancer Letters*, núm. 56, pàg. 165-171.
- IP, C. (1987). «Fat and essential fatty acid in mammary carcinogenesis». *Am. J. Clin. Nutr.*, núm. 45, pàg. 218-224.
- (1997). «Review of the effects of *trans* fatty acids, oleic acid, n-3 polyunsaturated fatty acids, and conjugated linoleic acid on mammary carcinogenesis in animals». *Am. J. Clin. Nutr.*, núm. 66 (supl.), pàg. 1523S-1529S.
- IP, C.; M. M. IP; P. SYLVESTER (1986). «Relevance of *trans* fatty acids and fish oil in animal tumorigenesis studies». A: *Dietary Fat and Cancer*. Alan R. Liss Inc. pàg. 283-294.
- KAHN, B. B. (1994). «Dietary regulation of glucose transporter gene expression: tissue specific effects in adipose cells and muscle». *J. Nutr.*, núm. 124, pàg. 1289S-1295S.
- KARMALI, R. A. (1987). «Fatty acids: inhibition». *Am. J. Clin. Nutr.*, núm. 45, pàg. 225-229.
- KARMALI, R. A.; L. ADAMS; J. R. TROUT (1993). «Plant and marine n-3 fatty acids inhibit experimental metastasis of rat mammary adenocarcinoma cells». *Prostag. Leukotr. Ess.*, núm. 48, pàg. 309-314.
- KINNUNEN, P. K. J.; A. K. JUKKA; J. Y. A. LEHTONEN; M. RYTÖMÄÄ; P. MUSTONEN (1994). «Lipid dynamics and peripheral interactions of proteins with membrane surfaces». *Chem. Phys. Lipids*, núm. 73, pàg. 181-207.
- KRITCHEVSKY, D. (1981). «Workshop on fat and cancer». *Cancer Res.*, núm. 41, pàg. 3684-3823.
- (1990). «Nutrition and breast cancer». *Cancer*, núm. 66s, pàg. 1321-1325.
- KRITCHEVSKI, D.; M. M. WEBER; D. M. KLURFELD (1984). «Dietary fat versus caloric content in initiation and promotion of 7,12-dimethylbenz(α)anthracene-induced mammary tumorigenesis in rats». *Cancer Res.*, núm. 44, pàg. 3174-3177.
- LOMEO, F.; M. A. KHOKHER; P. DANDONA (1986). «Unsaturated fatty acids potentiate insulin action on adipocytes». *Prog. Lipid Res.*, núm. 25, pàg. 511-513.
- MARTIN, M. E.; R. V. RANCKX; C. BENASSAYAG; E. A. NUNEZ (1986). «Modifications of the properties of human sex steroid-binding protein by nonesterified fatty acids». *J. Biol. Chem.*, núm. 261, pàg. 2954-2959.
- MERRILL, A. H.; J. J. SCHROEDER (1993). «Lipid modulation of cell function». *Annu. Rev. Nutr.*, núm. 13, pàg. 539-559.
- MIZUKAMI, Y.; A. NONOMURA; M. NOGUCHI; T. TANIYA; M. A. THOMAS; S. NAKAMURA; I. MIYAZAKI (1992). «Effects of high and low dietary fat and indomethacin on tumour growth, hormone receptor status and growth factor expression in DMBA-induced rat breast cancer». *Int. J. Tissue React.*, núm. 14, pàg. 269-276.

- NAKAYAMA, M.; H. RAN JU; M. SUGANO; N. HIROSE; T. UEKI; F. DOI; A. R. EYNARD (1993). «Effect of dietary fat and cholesterol on dimethylbenz(a)-anthracene-induced mammary tumorigenesis in Sprague-Dawley rats». *Anticancer Res.*, núm. 13, pàg. 691-698.
- NEMOTO, N. (1986). «Marked activation of benzo(a)pyrene to protein-binding forms in the presence of unsaturated fatty acids and heme-compounds». *Carcinogenesis*, núm. 7, pàg. 267-271.
- NIGGLI, V.; M. M. BURGER (1987). «Interaction of the cytoskeleton with the plasma membrane». *J. Membrane Biol.*, núm. 100, pàg. 97-121.
- PANSINI, F.; G. BONACCORSI; F. GENOVESI; M. R. FOLEGATTI; B. BAGNI; C. M. BERGAMINI; G. MOLLIKA (1990). «Influence of estrogens on serum free fatty acid levels in women». *J. Clin. Endocr. Metab.*, núm. 71, pàg. 1387-1389.
- PRENTICE, R. L.; M. PEPE; S. G. SELF (1989). «Dietary fat and breast cancer: a quantitative assessment of the epidemiological literature and a discussion of methodological issues». *Cancer Res.*, núm. 49, pàg. 3147-3156.
- RICKETTS, J.; P. M. BRANNON (1994). «Amount and type of dietary fat regulate pancreatic lipase gene expression in rats». *J. Nutr.*, núm. 124, pàg. 1166-1171.
- ROGERS, A. E.; M. P. LONGNECKER (1988). «Biology of disease. Dietary and nutritional influences on cancer: a review of epidemiologic and experimental data». *Lab. Invest.*, núm. 59, pàg. 729-759.
- RONAI, Z.; Y. LAU; L. A. COHEN (1991). «Dietary n-3 fatty acid do not affect induction of Ha-ras mutation in mammary glands of NMU-treated rats». *Mol. Carcinog.*, núm. 4, pàg. 120-128.
- RONAI, Z.; J. TILLOTSON; L. COHEN (1995). «Effect of dietary fatty acids on gene expression in breast cells». *Adv. Experimental Medicine Biol.*, núm. 375, pàg. 85-95.
- ROSE, D. P. (1997). «Effects of dietary fatty acids on breast and prostate cancers: evidence from in vitro experiments and animal studies». *Am. J. Clin. Nutr.*, núm. 66 (supl.), pàg. 1513S-225S.
- ROSE, D. P.; H. A. HATALA (1994). «Dietary fatty acids and breast cancer invasion and metastasis». *Nutr. Cancer I.*, núm. 21, pàg. 103-111.
- ROSE, D. P.; J. M. CONNOLLY; X-H. LIU (1994). «Dietary fatty acids and human breast cancer cell growth, invasion, and metastasis». A: WEISBURGER, E. K.. *Adv. Exp. Biol. Med., Diet and breast cancer*. Nova York: Plenum Press, núm. 364, pàg. 83-91.
- ROSE, D. P.; M. A. HATALA; J. M. CONNOLLY; J. RAYBURN (1993). «Effect of diets containing different levels of linoleic acid on human breast cancer growth and lung metastasis in nude mice». *Cancer Res.*, núm. 53, pàg. 4686-4690.
- ROSE, D. P.; J. M. CONNOLLY; J. RAYBURN; M. COLEMAN (1995). «Influence of diets containing eicosapentaenoic or docosahexaenoic acid on growth and metastasis of breast cancer cells in nude mice». *J. Natl. Cancer I.*, núm. 87, pàg. 587-592.
- SEKIMIZU, K. (1994). «Interactions between DNA replication-related proteins and phospholipid vesicles in vitro». *Chem. Phys. Lipids*, núm. 73, pàg. 223-230.
- SIMONSEN, N. R.; J. FERNÁNDEZ-CREHUET NAVAJAS; J. M. MARTÍN-MORENO; J. J. STRAIN; J. K. HUTTUNEN; B. C. MARTIN; M. THAMM; A. F. M. KARDINAAL; P. VAN'T VEER; F. J. KOK; L. KOHLMEIER (1998). «Tissue stores of individual monounsaturated fatty acids and breast cancer: the EURAMIC study». *Am. J. Clin. Nutr.*, núm. 68, pàg. 134-141.
- SOLANAS, M.; E. ESCRICH (1996). «Ha-ras in normal and tumoral tissues: structure, function and regulation». *J. Physiol. Biochem.*, núm. 52, pàg. 173-192.
- SOLANAS, M.; R. MORAL; R. COLOMER; E. ESCRICH (2000). «Effects of dietary (n-6) polyunsaturated lipids on experimental mammary carcinogenesis». *J. Women's Cancer*, núm. 2, pàg. 67-72.
- SOLANAS, M.; R. MORAL; E. ESCRICH (1998). «Effect of a high-fat diet on DMBA-induced mammary carcinogenesis». *Breast J.*, núm. 4 (supl. 1), pàg. S54.
- (2001). «The stimulating effect of a high-fat n-6 polyunsaturated diet on rat DMBA-induced mammary in c-Ho-ras1 mRNA tumor expression». *Nutr. Res.* [En premsa]
- SOLOMONSON, L. P.; V. A. LIEPKALNS; A. A. SPECTOR (1976). «Changes in (Na+K+)-ATPase activity of Ehrlich Ascites tumor cells produce by alteration of membrane fatty acid composition». *Biochemistry*, núm. 15, pàg. 892-897.
- SPECTOR, A. A.; C. P. BURNS (1987). «Biological and therapeutic potential of membrane lipid modification in tumors». *Cancer Res.*, núm. 47, pàg. 4529-4537.
- SUMIDA, C.; R. GRABER; E. NUNEZ (1993). «Role of fatty acids in signal transduction: modulators and messengers». *Prostag. Leukotr. Ess.*, núm. 48, pàg. 117-122.
- SYLVESTER, P. W.; M. RUSELL; M. M. IP; C. IP (1986). «Comparative effects of different animal and vegetable fats fed before and during carcinogen administration on mammary tumorigenesis, sexual maturation, and endocrine function in rats». *Cancer Res.*, núm. 46, pàg. 757-762.
- TILLOTSON, J. K.; Z. DARZYNKIEWICZ; L. A. COHEN; Z. RONAI (1993). «Effects of linoleic acid on mammary tumor cell proliferation are associated with changes in p53 protein expression». *Int. J. Oncol.*, núm. 3, pàg. 81-87.
- TIWARI, R. K.; B. MUKHOPADHYAY; N. T. TELANG; M. P. OSBORNE (1991). «Modulation of gene expression by selected fatty acids in human breast cancer cells». *Anticancer Res.*, núm. 11, pàg. 1383-1388.
- TOMASKA, L.; R. J. RESNICK (1993). «Suppression of platelet-derived growth factor receptor tyrosine kinase

- activity by unsaturated fatty acids». *J. Biol. Chem.*, núm. 268, pàg. 5317-5322.
- UTERMOHLEN, V.; M. A. M. TUCKER (1986). «Possible effects of dietary n-6 series polyunsaturated fatty acids on the development of immune dysfunction and infection». *P. Nutr. Soc.*, núm. 45, pàg. 327-331.
- WEBER, P. C. (1990). «n-3 Fatty acids and human disease». *Scand. J. Clin. Lab. Inv.*, núm. 50, pàg. 14-19.
- WELSCH, C. W. (1987). «Enhancement of mammary tumorigenesis by dietary fat: review of potential mechanisms». *Am. J. Clin. Nutr.*, núm. 45, pàg. 192-202.
- (1992). «Relationship between dietary fat and experimental mammary tumorigenesis: a review and critique». *Cancer Res.*, núm. 52, pàg. 2040-2048.
- WHITTEMORE, A. S.; B. E. HENDERSON (1993). «Dietary fat and breast cancer: where are we?». *J. Natl. Cancer I.*, núm. 85, pàg. 762-764.
- WOOD, J. N. (1990). «Essential fatty acids and their metabolites in signal transduction». *Biochem. Soc. T.*, núm. 18, pàg. 785-786.
- WORLD CANCER RESEARCH FUND; AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH (1997). «Breast Cancer». A: *Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective*, pàg. 252-287.
- WU, A. H.; M. C. PIKE, D. O. STRAM (1999). «Meta-analysis: dietary fat intake, serum estrogen levels, and the risk of breast cancer». *J. Natl. Cancer I.*, núm. 91, pàg. 529-534.
- WYNDER, E. L.; L. A. COHEN; J. E. MUSCAT; B. WINTERS; J. T. DWYER; G. BLACKBURN (1997). «Breast cancer: weighing the evidence for a promoting role of dietary fat». *J. Natl. Cancer I.*, núm. 89, pàg. 766-775.
- ZUSMAN, I.; P. GUREVICH; Z. MADAR; A. NYSKA; D. KOROL; B. TIMAR; A. ZUCKERMAN (1997). «Tumor-promoting and tumor-protective effects of high-fat diets on chemically induced mammary cancer in rats». *Anticancer Res.*, núm. 17, pàg. 349-356.