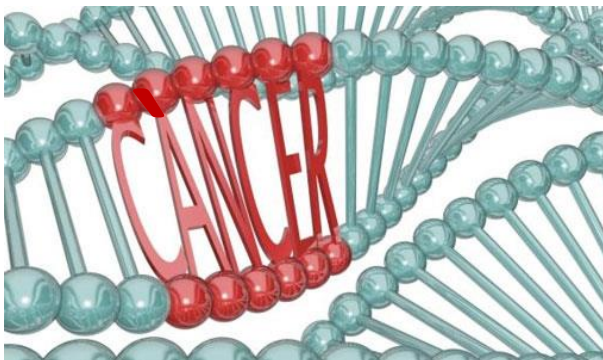


CÀNCER: GENÈTICA I ALIMENTACIÓ



La influència de la informació dels **gens** i els **hàbits alimentaris** en l'aparició del



Pseudònim: DOCTOR TO BE

ÍNDEX

1. INTRODUCCIÓ	2
1.1 OBJECTIUS, HIPÒTESI I MOTIVACIÓ	3
1.2 METODOLOGIA	4
1.3 VIABILITAT	5
2. MARC TEÒRIC	6
2.1 QUÈ ÉS EL CÀNCER?	6
2.1.1 EL COMPORTAMENT DE LES CÈL·LULES DEL NOSTRE COS.....	7
2.1.2 COM ES PRODUUEIX EL CÀNCER?.....	8
2.2 EL PAPER DELS GENS EN EL CÀNCER	10
2.3 LES ETAPES DEL DESENVOLUPAMENT D'UN TUMOR	12
2.4 DIFERÈNCIES ENTRE CÈL·LULES NORMALS I TUMORALS	13
2.5 LA BIOLOGIA DEL CÀNCER	14
2.5.1 DEFENSES CONTRA EL CÀNCER	15
2.5.2 SISTEMA IMMUNITARI CONTRA EL CÀNCER.....	15
2.5.3 VIGILÀNCIA IMMUNOLÒGICA.....	17
2.6 CÈL·LULES MARE I CÀNCER	18
2.6.1 COMPORTAMENT CORRECTE DE LES CÈL·LULES MARE	20
2.7 EL PAPER DELS NÍNXOLS EN EL DESENVOLUPAMENT D'UN TUMOR 22	
2.7.1 RESUMINT	24
2.8 TIPUS DE CÀNCER	24
2.9 LA LEUCÈMIA I LES CÈL·LULES DE LA SANG	26
2.9.1 QUÈ ÉS LA LEUCÈMIA?.....	27
2.9.2 LEUCÈMIA AGUDA MIELOBLÀSTICA	29
2.9.3 CAUSES DE LA LMA.....	29
2.9.4 CITOGENÈTICA EN LMA.....	31
2.9.5 LMA AMB CARIOTIP COMPLEX	32
2.9.6 LMA AMB CITOGENÈTICA NORMAL.....	32
2.9.7 MUTACIONS DE LA LEUCÈMIA	33
2.10 DETERMINISME I PREDISPOSICIÓ	39
2.11 L'EPIGENÈTICA	41
2.11.1 LA METILACIÓ DE L'ADN	42
2.11.2 CÀNCER, UNA MALALTIA EPIGENÈTICA	44
2.11.3 L'HIPERMETILACIÓ	45
2.11.4 MECANISMES D'EVOLUCIÓ TUMORAL	45
2.11.5 LA METILACIÓ EN LA LEUCÈMIA	46
2.12 COM POT INFLUIR L'ALIMENTACIÓ EN LA METILACIÓ DELS GENS?	48
2.12.1 ALIMENTS QUE PROVOQUEN CANVIS EN LA METILACIÓ	50

2.13	FUNCIONAMENT DE L'EXPRESSIÓ GENÈTICA	51
2.13.1	EL PAPER DE LES VITAMINES EN L'EXPRESSIÓ GENÈTICA	54
2.13.2	ANÈMIA PER DÈFICIT DE VITAMINA B12	56
3	MARC PRÀCTIC	57
3.1	ESTUDI DIETÈTIC	57
3.1.1	LA DIETA MEDITERRÀNIA	58
3.1.2	DIETA ASIÀTICA TRADICIONAL	61
3.1.3	DIETA AMERICANA- ESTATUNIDENCA	64
3.1.4	DIETA SUD-AFRICANA	66
3.1.5	GRÀFIQUES I ANÀLISI DELS RESULTATS	69
3.2	ENTREVISTES	74
3.2.1	ENTREVISTA 1	74
3.2.2	ENTREVISTA 2	78
3.2.3	ENTREVISTA 3	80
3.2.4	ENTREVISTA 4	85
3.2.5	ANÀLISI DELS RESULTATS	88
4.	CONCLUSIONS	89
5.	AGRAÏMENTS	92
6.	ANNEXOS	93
7.	REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES	96
7.1	WEBGRAFIA	96
7.2	BIBLIOGRAFIA	104

1. INTRODUCCIÓ

Escollir el tema d'un treball de recerca no és fàcil. Tot i això, sempre hi haurà qüestions que ens cridaran l'atenció més que d'altres. Cal tenir en compte que ha de ser una elecció que ens desperti curiositat i ens motivi a l'hora de dur a terme la investigació.

Precisament per aquest motiu, el tema principal del treball presentat és el càncer. Aquesta malaltia afecta una gran part de la societat actual i és una de les 10 causes més comunes de mort al nostre país. Cada any, s'emporta la vida d'aproximadament 8,2 milions de persones arreu del món. Una patologia tan perjudicial com aquesta mereix una investigació que ens permeti donar-nos compte de com actua en el nostre organisme, com s'origina i com es pot evitar.

Tothom ha sentit a parlar algun cop del càncer. No obstant això, la societat actual no és conscient que hi ha molts factors que influeixen en la seva aparició, com vindrien a ser els hàbits alimentaris o els gens que heretem dels nostres ascendents. De la mateixa manera, el nostre estil de vida i l'alimentació que seguim podran afectar el risc a patir càncer de les generacions futures.

És important tenir certs coneixements sobre la malaltia per, primer de tot, entendre com intentar prevenir-la, i també perquè mai sabem com ens pot arribar a afectar, ja sigui directament o indirectament.

El treball de recerca que es presentarà a continuació tracta sobre les relacions que hi ha entre l'expressió dels gens, l'alimentació i el desenvolupament d'un possible càncer. Tot i que no ho sembli, els hàbits alimentaris són un factor important en com els gens s'expressen i aquests, al seu torn, ho són en la probabilitat d'arribar a patir alguna patologia cancerígena.

Està focalitzat més en la leucèmia mieloide aguda, ja que és un tipus de càncer que, a part d'afectar a gairebé un 90% dels pacients amb leucèmia, té la peculiaritat que no és un tumor sòlid, sinó una acumulació de glòbuls blancs mutats produïts a la medul·la òssia. A més a més, són múltiples els gens que intervenen en la proliferació descontrolada d'aquest tipus de cèl·lules, fins a desencadenar en un càncer de sang.

1.1 OBJECTIUS, HIPÒTESI I MOTIVACIÓ

L'objectiu principal del treball serà descobrir quin és el paper dels factors esmentats i com aquests augmenten la probabilitat d'arribar a patir una malaltia cancerígena.

Objectiu específic 1: Investigar sobre el càncer, els tipus de càncer, la leucèmia, com actuen les cèl·lules i com es produeix l'expressió dels gens.

Objectiu específic 2: Estudiar la influència dels gens i altres factors, com l'alimentació, en la probabilitat de patir càncer.

Objectiu específic 3: Proposar quina seria la millor dieta a seguir per evitar augmentar el risc a ser afectats per aquesta malaltia.

Per tal de trobar resposta als dubtes, s'han plantejat les següents preguntes:

1. Una mateixa malaltia pot ser ocasionada per mutacions en gens diferents?
2. De quina manera l'alimentació pot arribar a influir en el desenvolupament d'una malaltia d'aquestes característiques?

Les hipòtesis inicials envers a les esmentades preguntes van ser:

1. Potser s'ha de donar una mutació en un gen determinat per arribar a desenvolupar un cert tipus de càncer.
2. Potser l'alimentació és simplement un factor més i depèn d'altres perquè es doni un cas de càncer en una persona.

La motivació per voler donar una resposta a les preguntes plantejades rau en la curiositat per descobrir si algunes afirmacions com "És probable que el fill tingui càncer perquè un dels pares en va tenir" o "Es diu que la col de Brussel·les és anticancerosa" són certes.

L'interès per aquest tema és degut al fet que persones dels meus cercles de proximitat es trobessin afectades pel càncer. Això m'ha incrementat la curiositat per investigar sobre la malaltia, amb la hipotètica intenció de poder col·laborar en la recerca cap a una possible cura, en un futur.

Mitjançant la investigació sobre aquest aspecte de l'oncologia, pretenc establir si hi ha una relació entre l'activitat dels gens que conté el nostre ADN i els aliments que consumim freqüentment.

1.2 METODOLOGIA

Per poder realitzar qualsevol estudi, primer de tot, és necessari disposar d'uns bons coneixements teòrics que, més endavant, seran aplicats a la pràctica.

Mitjançant la recerca d'informació en llibres, revistes, pàgines web i algun tipus de suport audiovisual, s'ha aconseguit crear un marc teòric on s'especifica gran part de la informació necessària per poder realitzar la investigació.

Seguint una estructura deductiva a l'hora d'ordenar la informació, es comença presentant la malaltia des d'una perspectiva més general i es va enfocant cap als apartats més específics. D'aquesta manera, en primer lloc es parla sobre el càncer i com es produeix. A partir d'aquí, el treball evoluciona cap a la descripció del comportament de les cèl·lules mare, la leucèmia, les causes i la citogenètica de la leucèmia mieloide aguda, l'epigenètica en el càncer, la metilació dels gens, com l'alimentació afecta l'expressió dels gens...

Aquesta part teòrica acaba sent com una guia per poder realitzar la pràctica després, amb la finalitat de comprovar la certesa o falsedat de les hipòtesis plantejades a l'inici del treball.

La segona part de l'estudi és on es troba la part pràctica del treball, allí on s'han pogut aplicar els coneixements assolits durant l'elaboració del marc teòric.

La part pràctica consta de dos subapartats:

- El primer, consisteix en l'elaboració d'un estudi sobre la quantitat de vitamina B12 que s'ingereix seguint cadascuna d'aquests quatre tipus de dietes: la mediterrània, l'asiàtica tradicional, l'estatunidenca i la sud-africana.

En el marc teòric es parla de la influència d'aquesta vitamina en la metilació dels gens, que controlen l'expressió genètica. En excés, produeix hipermetilació de l'ADN perquè és donant de grups metil. D'altra banda, el dèficit de metilació canvia el genotip i s'ha associat amb una elevada predisposició a alguns tipus de càncer i altres malalties.

Per poder calcular la quantitat de vitamina ingerida en cada dieta i arribar a decidir quina és la millor per evitar desequilibris en la metilació dels gens, s'han elaborat uns menús seguint les pautes que imposa cada tipus d'alimentació. A

partir d'aquí, s'ha calculat la vitamina que s'ingereix al consumir cada aliment i, al final, s'ha donat un resultat de la quantitat total de vitamina que arriba a l'organisme.

Tenint en compte que la quantitat diària recomanada de vitamina B12 és de 2,4 mcg, s'ha procedit cap a l'elaboració d'uns gràfics que mostren la diferència quantitativa en la ingesta d'aquesta vitamina en les quatre dietes estudiades.

- En el segon subapartat, hem comptat amb la col·laboració de professionals per obtenir informació qualitativa a partir d'unes entrevistes. Dos nutricionistes (Arnau Vaquer i Anna Companys) i un doctor (Fernando Pifarré) han aportat el seu punt de vista a partir de la seva experiència en qüestions relacionades amb el tema del treball.

1.3 VIABILITAT

Amb el propòsit d'aconseguir els objectius proposats, és necessari disposar de bones fonts d'informació. En la majoria de les ocasions, això no ha suposat cap problema, ja que el càncer és un tema que està sent investigat per molts grups de científics i ha sigut relativament fàcil obtenir la informació necessària.

D'altra banda, el llibre "No són el meu ADN", del dr. Manel Esteller m'ha proporcionat molta ajuda a l'hora de treballar els continguts relacionats amb la metilació dels gens i l'alimentació en el càncer, així com també tota la part d'epigenètica. A més a més, ha sigut la font d'inspiració per la part pràctica de les dietes.

Altres llibres, com el titulat "Immortals, sans i perfectes", del dr. Salvador Macip, o les revistes de "Investigación y ciencia" també han sigut una eina fonamental a l'hora de realitzar el treball, sense oblidar totes les pàgines web d'on s'ha extret part de la informació.

Alguns dels obstacles han sigut la impossibilitat de realitzar un estudi genètic del càncer, ja que aquesta era la idea principal del treball pràctic, i el fet que molts doctors i/o oncòlegs, no contestessin els correus enviats.

2. MARC TEÒRIC

2.1 QUÈ ÉS EL CÀNCER?

La majoria de les persones associen aquesta malaltia amb un conjunt de cèl·lules que creix sense control. En realitat és més que això. La primera imatge que associem amb el càncer és un tumor, una massa sòlida, però no sempre és així, també es poden originar a partir de cèl·lules de la sang, com les leucèmies, limfomes o mielomes.

Tècnicament, el càncer és en la majoria de casos una “expansió clonal”, és a dir, una sola cèl·lula que es reproduïx indefinidament, de manera que totes les cèl·lules les càncer són simplement còpies de l’original.

El càncer és una malaltia genètica: és l’alteració en els gens d’una cèl·lula la que el provoca. Es produeixen mutacions, canvis inesperats en les lletres de l’ADN. Quan aquestes modificacions en els gens afecten les proteïnes que es donaran com a resultat del procés de l’expressió genètica, poden comportar un trastorn terrible per a les funcions bàsiques de la cèl·lula.

Suposem que el gen que ha sofert la mutació és el responsable d’una proteïna que participa en el creixement de la cèl·lula, de les que s’activen quan la cèl·lula s’ha de dividir. Si la mutació fa que es fabriqui més proteïna del compte, la cèl·lula no podrà parar de replicar-se. El gen mutat es converteix en un oncogèn.

El descobriment dels oncogens per part dels doctors Varmus i Bishop als anys setanta va representar l’inici de l’oncologia moderna, el primer pas per entendre què és realment el càncer i com s’ha d’aturar. Ara que se sap per què les nostres cèl·lules creixen d’aquesta manera, es pot avançar molt més ràpidament, creant noves classes de fàrmacs específics.

Una cèl·lula activa amb un oncogèn activat es dividirà ràpidament i donarà lloc a una cèl·lula filla. L’alteració genètica s’anirà passant a la descendència mitjançant aquesta proliferació descontrolada.

2.1.1 EL COMPORTAMENT DE LES CÈL·LULES DEL NOSTRE COS

La vida comença a partir d'una sola cèl·lula. Aquesta cèl·lula anirà creixent fins que es podrà dividir, donant lloc a cèl·lules filles. Les cèl·lules del nostre cos són les unitats mínimes de vida que constitueixen els nostres organismes, ja que es reproduïxen, nodreïxen i es relacionen amb l'entorn.¹

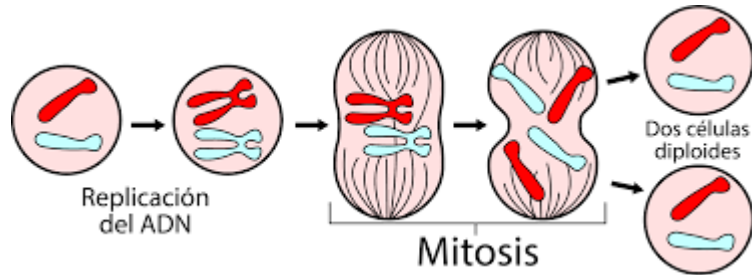
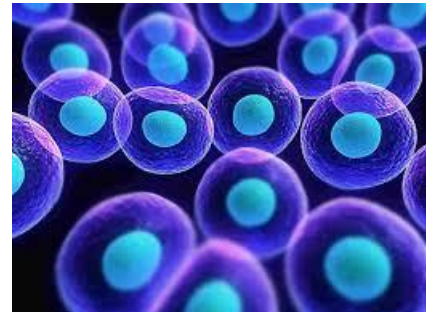


Fig. 1: esquema de la reproducció cel·lular, a partir d'una sola cèl·lula mare. Procés de duplicació i mitosi per obtenir dues cèl·lules filles idèntiques. (Imatge 1)

Les cèl·lules s'agrupen formant teixits. Els teixits formen òrgans que, al seu torn, formaran els aparells o sistemes.

Amb el pas del temps, degut a l'ús i l'envelliment dels teixits, les cèl·lules que els componen es multipliquen, reemplaçant les cèl·lules envellides o mortes per poder mantenir, així, la integritat i el correcte funcionament dels diversos òrgans. En la divisió d'una cèl·lula, que es duu a terme per les cèl·lules mare del teixit, aquesta dona lloc a dues cèl·lules exactament iguals a l'original, tant en estructura com en funció.



(Imatge 2)

La freqüència de multiplicació i divisió cel·lular varia segons el teixit. Les cèl·lules s'especialitzen i tenen una funció determinada: estan diferenciades. Les cèl·lules d'una mateix teixit s'uneixen entre elles mitjançant molècules d'adhesió.²

¹ Biosequence, ¿Cómo difiere el comportamiento de las células cancerosas a las sanas? <http://www.bio-sequence.com/como-difiere-el-comportamiento-de-las-celulas-cancerosas-de-las-sanas/> [Consulta: 18 de setembre del 2017]

² Biogenmol, "Cams, moléculas de adhesión celular" <http://biogenmol.blogspot.com.es/2012/05/cams-moleculas-de-adhesion-celular.html> [Consulta: 18 de setembre de 2017]

Les molècules d'adhesió són proteïnes situades a la membrana de les cèl·lules que participen en la unió amb altres cèl·lules annexes o amb la matriu extracel·lular d'aquestes. Tenen l'estructura d'un receptor de la membrana, és a dir, un domini intracel·lular capaç d'enviar el senyal a l'interior de la cèl·lula receptora.

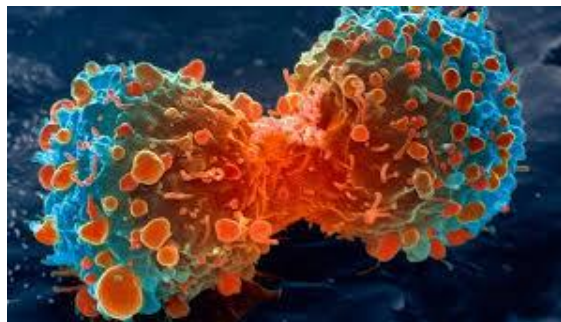
Totes les cèl·lules tenen la informació genètica (en forma d'ADN) dins del nucli de la cèl·lula. Així, es controlen totes les funcions cel·lulars mitjançant els gens, que també coordinen la divisió, funció i temps de vida de la cèl·lula.

La cèl·lula també disposa d'uns mecanismes de control, que detecten els errors que hi poden haver durant la multiplicació i divisió i intenten reparar-los. En cas que fos impossible d'arreglar, la cèl·lula morirà per apoptosi (autodestrucció cel·lular) per evitar transmetre mutacions a les cèl·lules filles.

2.1.2 COM ES PRODUEIX EL CÀNCER?

El terme "càncer" abasta més de 100 formes d'aquesta malaltia. Tot i que cada càncer té característiques úniques, els processos bàsics que els originen són molt similars.

Totes les cèl·lules del cos es reproduïxen quan reben instruccions adequades enviades per unes altres cèl·lules veïnes. No obstant això, les cèl·lules canceroses segueixen les seves pròpies instruccions internes de reproducció. A més a més, poden envair altres teixits i formar tumors, capaços de destrossar teixits i òrgans vitals. Es pot originar càncer a partir de pràcticament qualsevol cèl·lula o teixit del nostre cos.³



(Imatge 3)

La transformació maligna d'una cèl·lula és deguda a una acumulació de mutacions en uns gens específics. Aquests gens són la clau per entendre les arrels del càncer.

³ Canceronline, "Cómo se produce"

http://www.canceronline.cl/index.php?option=com_content&view=article&id=72&Itemid=72 [Consulta: 29 de juny 2017]

Hi ha un tipus de gens, el protooncogens que, quan acumulen una sèrie de mutacions, poden endegar la conversió d'una cèl·lula normal a una de tumoral. Poden dirigir una multiplicació desenfrenada. Són gens que es troben inclosos en el genoma humà i regulen el creixement i la diferenciació cel·lular. Les seves proteïnes expressen diferents moments del cicle i són imprescindibles per la seva regulació.

Aquest terme ens pot confondre, ja que se sol relacionar amb la seva finalitat d'expressar un fenotip tumoral. Però això és erroni, ja que la seva funció realment és essencial per la regulació del cicle cel·lular. Quan aquests gens pateixen determinats canvis estructurals i funcionals, poden donar com a resultat la mutació de l'estirp cel·lular, convertint-se en oncogens. Aquests oncogens originaran proteïnes amb expressió o funció alterada, que afavoriran el creixement i/o la invasió tumoral.⁴

El protooncogens "activen" el creixement, mentre que els gens supressors de tumors, l'inhibeixen.

Els gens supressors de tumors contribueixen al càncer quan hi ha mutacions que els silencien. Aquestes mutacions impedeixen la producció de proteïnes que podrien evitar el desenvolupament d'un tumor.

En teoria, els mecanismes de reparació cel·lular haurien d'impedir el pas d'aquestes mutacions a la descendència. No obstant això, de vegades, perden el control, permetent així que la cèl·lula mutada es divideixi de forma descontrolada, fins i tot quan el cos no les necessita. Això donaria lloc a un tumor.

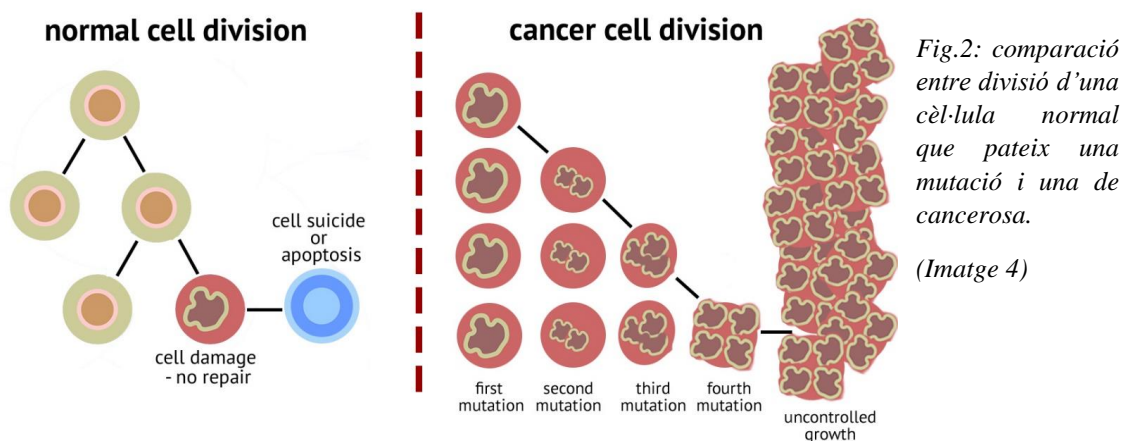


Fig.2: comparació entre divisió d'una cèl·lula normal que pateix una mutació i una de cancerosa.

(Imatge 4)

⁴ Universidad de la Laguna. Facultad de Biología. "Protooncogenes, oncogenes y genes supresores de tumor- un enfoque evolutivo"
<https://amglez.webs.ull.es/Protooncogenes,%20Oncogenes%20y%20Genes%20supresores%20de%20Tumor.pdf>
 [Consulta: 18 de setembre 2017]

2.2 EL PAPER DELS GENS EN EL CÀNCER

El procés de divisió cel·lular depèn d'una seqüència molt controlada d'esdeveniments. Aquests esdeveniments, al seu torn, depenen d'una transcripció i traducció adequades en determinats gens. Quan aquest procés no es duu a terme de manera correcta, pot resultar en un creixement irregular de la cèl·lula. Dels aproximadament 30000 gens que actualment es creu que existeixen en el genoma humà, hi ha un petit conjunt que sembla ser particularment important en la prevenció, el desenvolupament i la progressió del càncer. Es tracta dels oncogenes i els gens supressors de tumors:

- **Oncogenes:** Són protooncogenes que han patit una mutació, com a conseqüència de la qual tenen l'estirp cel·lular mutada. Els productes de les seves proteïnes estimulen o augmenten la divisió i la viabilitat de les cèl·lules. Contribueixen al creixement de tumor a través de la inhibició de la mort cel·lular. Quan no funcionen de forma adequada, donen lloc a la proliferació descontrolada, que desembocarà en un càncer.
- **Gens supressors de tumors:** tal com s'ha esmentat anteriorment, tenen un paper clau en el càncer quan se'ls inhibeix el funcionament. Les proteïnes que produeixen, quan actuen amb normalitat, en prevenen la divisió o porten la cèl·lula defectuosa a la mort cel·lular. Quan es produeix una mutació en aquests gens, les seves proteïnes no s'expressen o donen lloc a proteïnes no funcionals, afavorint l'aparició del procés cancerós, ja que no existeix un control de la proliferació cel·lular. Per tal de perdre totalment la seva capacitat funcional, han de patir mutacions independents en ambdós al·lells.

En condicions de normalitat, molts protooncogenes xifren proteïnes que participen en cadenes moleculars de transmissió de senyals estimuladors del creixement. Les proteïnes resultants s'expressen en diferents moments del cicle cel·lular i són imprescindibles per la seva regulació. La mutació provoca una alteració i manté la ruta de creixement permanentment activa, quan no hauria d'estar-ho.⁵

⁵ BioCancer, "2.1 Proto-oncogenes y oncogenes" <http://www.biocancer.com/journal/1321/21-proto-oncogenes-y-oncogenes> [Consulta: 29 de juny 2017]

Determinats canvis estructurals i/o funcionals en els protooncogenes contribueixen a la mutació de l'estirp cel·lular, convertint-los en oncogenes, els quals originaran proteïnes amb expressió o funció alterada que afavorirà el creixement o la invasió tumoral. Alguns oncogenes obliguen a la cèl·lula a produir una quantitat elevada de factors de creixement. Els oncogenes es divideixen en dos grups:

- **Els oncogenes dominants**, els que només han de tenir un dels dos al·lels mutat perquè s'expressi la proteïna i exerceixi la seva acció promotora.
- **Els oncogenes recessius** (gens supressors) necessiten tenir els dos al·lels mutats per tal que s'expressi.

No obstant això, hi ha seqüències genètiques que permeten l'expressió dels gens. Es tracta dels controladors interns. Quan aquests processos interns fallen, donen lloc a un tumor. També es pot tractar de seqüències que codifiquen proteïnes que estan implicades en la modificació d'altres gens o poden codificar ARN interferència.

A partir d'una sola cèl·lula amb un d'aquests gens mutats, mitjançant la seva proliferació descontrolada, s'obté una gran població de cèl·lules alterades genèticament.

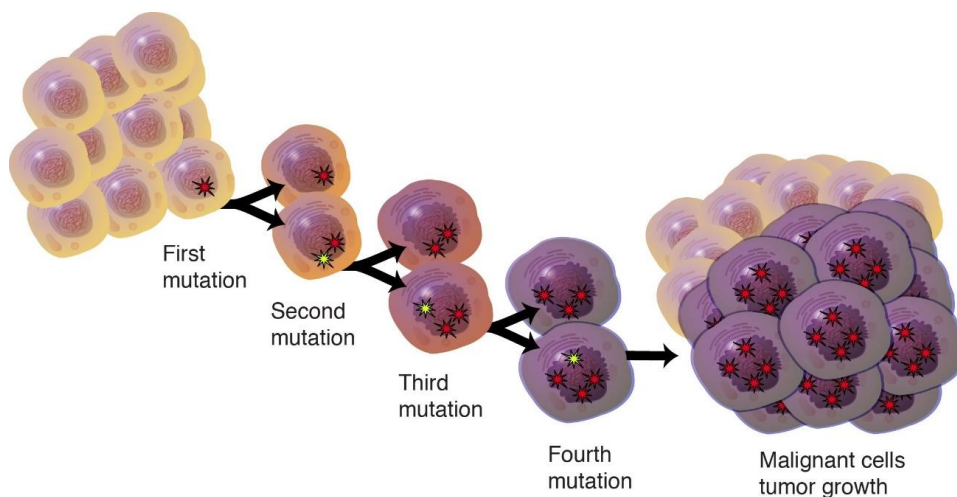


Fig. 3: representació de la reproducció de cèl·lules amb mutació. A partir d'una sola cèl·lula mutada, s'obté tot un tumor. (Imatge 5)

2.3 LES ETAPES DEL DESENVOLUPAMENT D'UN TUMOR

El procés pel qual les cèl·lules normals es converteixen en tumorals s'anomena carcinogènesi.⁶ Dura anys i passa per diferents fases:

- **Cèl·lula genèticament alterada:** reforça la seva tendència a proliferar de forma perillosa. És incapaç de controlar el seu propi creixement, ja que ha estat danyada anteriorment.
- **Hiperplàsia:** la cèl·lula alterada i la descendència conserven la seva aparença normal però es reproduïxen en excés. Poc a poc, el creixement cel·lular es descontrola i el nombre de cèl·lules comença a ser anormal.
- **Displàsia:** les cèl·lules presenten un aspecte anormal en la seva morfologia i orientació, com a conseqüència de la proliferació excessiva.
- **Càncer in situ:** les cèl·lules mostren anomalies creixents en el seu desenvolupament i aspecte, però el tumor encara no ha envaït cap altre teixit. Es podria quedar així definitivament tot i que, de vegades, les cèl·lules canceroses envaeixen les estructures veïnes.
- **Càncer invasiu:** Si hi ha mutacions que ho facilitin, el tumor es pot convertir en maligne, migrant cap altres zones del cos i originant nous tumors en unes altres parts del cos (metàstasi). Les cèl·lules malignes s'estenen als ganglis limfàtics i a la sang.

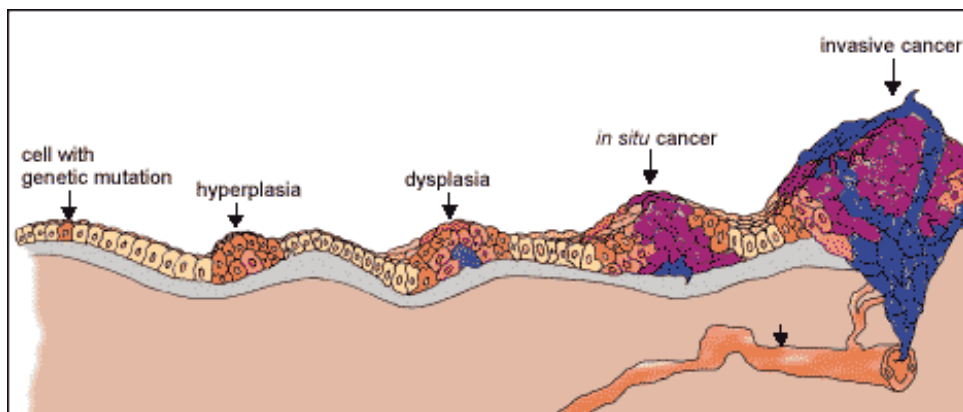


Fig. 4: Representació gràfica de la progressió d'un tumor mitjançant les diferents fases del seu desenvolupament. (Imatge 6)

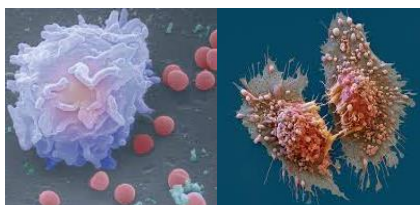
⁶ El Mundo, "Oncologia- Etapas del desarrollo del tumor maligno. Invasión y metástasis" <http://www.elmundo.es/salud/Snumeros/97/S250/S250oncologia3.html> [Consulta: 18 de set.2017]

2.4 DIFERÈNCIES ENTRE CÈL·LULES NORMALS I TUMORALS

Hi ha diverses característiques de les cèl·lules tumorals que les diferencien de les normals i permeten detectar-les. Es tracta tant de canvis en la seva funció com en l'estructura externa d'aquestes.⁷ Les cèl·lules tumorals:

- Es multipliquen descontroladament, degut a una pèrdua de la regulació de la seva reproducció.
- Hi ha defectes en els mecanismes de reparació d'errors i, per tant, les cèl·lules filles no seran sempre idèntiques a l'original. El procés de reproducció és molt ràpid.
- Perden la seva especialització, no estan diferenciades
- Perden també la unió a altres cèl·lules que formen un teixit
- Les cèl·lules normals tenen un pH de 6.6. Quan el pH disminueix, l'individu és exposat a desenvolupar càncer perquè, com major sigui l'estat d'acidesa, menor serà la presència d'oxigen a l'organisme i això pot afectar les cèl·lules sanes, convertint-les en tumorals.
- Fallen a l'hora de reaccionar davant els senyals de "STOP".
- Elusió de la mort cel·lular. Sobrepassen els mecanismes de mort cel·lular programada o apoptosi, degut al seu comportament anormal.
- Presenten canvis citoesquelètics en la seva estructura. La distribució i l'activitat dels microfilaments i microtúbuls pot canviar. Això també afecta la mobilitat i adhesió de les cèl·lules.
- Tenen una forma i organització del nucli diferents a les normals.
- Secreten enzims que els permeten envair teixits veïns. Aquests enzims són capaços de digerir les barreres que impedirien la seva migració.

Fig. 5: comparació entre glòbul blanc sa (esquerra) i cancerós (dreta)
(Imatge 7)



⁷ Bio-Salud, "Diferencias entre células sanas y cancerígenas" <http://bio-salud.net/diferencias-entre-celulas-sanas-y-cancerigenas> [Consulta: 30 de juny 2017]

CancerQuest, "Definiendo el Cáncer" <https://www.cancerquest.org/es/para-los-pacientes/que-es-el-cancer> [Consulta: 5 de set. 2017]

2.5 LA BIOLOGIA DEL CÀNCER

Entre les cèl·lules canceroses d'un mateix tumor existeix una heterogeneïtat notable.

La majoria dels experts afirmen que el càncer és una malaltia dels gens, provocada per diverses mutacions.

Tanmateix, la selecció natural no té el poder per eliminar el càncer en la nostra espècie. Tal com ens diu Carl Zimmer, “la selecció natural podria inclús haver facilitat mitjans pel desenvolupament dels tumors”. Un tumor cancerós es troba exquisidament ben adaptat per sobreviure d'acord amb la seva índole menyspreable. Els tumors es podrien definir també com “cèl·lules nostres, que s'han rebel·lat contra nosaltres”. La selecció natural ha afavorit certes defenses contra el càncer, però no l'ha pogut eliminar.

En el cas dels organismes pluricel·lulars, cada cop que es divideix una cèl·lula, l'ADN d'aquesta té possibilitat d'experimentar una mutació cancerígena. Fins i tot en una mateix tumor, les cèl·lules millor adaptades són capaces d'expulsar les menys hàbils.

Des d'un altre punt de vista, es podria veure el càncer com un cas extrem de mala sort. Que l'ADN muti per culpa d'algun tòxic o un estrès és més o menys difícil, però pot passar. Que la mutació afecti un gen important pel creixement cel·lular és una coincidència, encara que no gaire improbable. Però que una sola cèl·lula pateixi una mutació darrere una altra en gens importants fins que es converteixi en cancerosa és estadísticament molt difícil. I tenim sort que sigui així perquè, si el càncer fos un trastorn fàcil d'adquirir, en tindríem tots un al cap de poc anys de vida, tenint en compte totes les cèl·lules que es divideixen cada dia al nostre organisme i com aquestes estan sotmeses a agressions que poden alterar-ne l'ADN.

Una cosa que cal tenir en compte quan es parla de càncer és que no apareix de la nit al dia. És un procés molt lent: totes les mutacions que el produeixen tarden anys a acumular-se, fins a expressar-se en forma d'aquesta malaltia. Des de la primera mutació en una cèl·lula fins als primers símptomes en el pacient passen normalment dècades.

Una teoria amb bastant pes proposa que una de les primeres mutacions el que fa realment és provocar una “inestabilitat cromosòmica”, és a dir, l'ADN es torna més fràgil del que ho és normalment i això facilitaria que apareguessin mutacions amb una freqüència molt més elevada de la normal.

2.5.1 DEFENSES CONTRA EL CÀNCER

El nostre cos compta amb nombrosos mitjans per detenir el càncer. És probable que aquestes estratègies resultessin de la selecció natural.

Entre les defenses més eficaces contra el càncer, es troben les proteïnes oncosupressores. Algunes d'aquestes podrien impedir la tumoració mitjançant la supervisió i inspecció del mètode de reproducció de cada cèl·lula. Si una d'elles es multiplica de forma anormal, les proteïnes provoquen la seva mort o la indueixen a un procés de senescència (la cèl·lula sobreviu però no tindrà la capacitat de reproduir-se). Tot i això, s'ha comprovat que determinades proteïnes ens defensen del càncer però també provoquen l'envelliment de les cèl·lules.

La selecció natural, en aquest cas, operaria a favor de les proteïnes anti-tumorals, però amb moderació. Si es tornen massa agressives, es poden convertir en una amenaça per la salut, ja que provoquen un envelliment més ràpid.

2.5.2 SISTEMA IMMUNITARI CONTRA EL CÀNCER

El sistema immunitari o immunològic és una defensa natural de l'organisme que actua contra els atacs de diferents elements patògens com, per exemple, els virus, bacteris, tumors... que puguin causar danys a l'organisme. És l'encarregat de protegir el cos de malalties i infeccions, vetllant pel correcte funcionament de totes les cèl·lules i els teixits.⁸

La primera barrera de protecció està formada per la pell, les mucoses, vies respiratòries i àcid estomacal, on els mecanismes de defensa estan compostos per proteïnes, cèl·lules, medul·la òssia, ganglis limfàtics, teixits...

En cas que l'atac patògen hagi pogut travessar aquestes primeres barreres, el sistema immunitari podrà reaccionar de dues maneres diferents, segons les quals es divideix en dos grans grups:

⁸ TuSintoma, "Sistema Inmunitario", <https://tusintoma.com/sistema-inmunitario/> [Consulta: 15 juliol 2017]
BreastCancer.org, "Cómo cuidar tu sistema inmunitario", <http://www.breastcancer.org/es/consejos/inmunitario/fortalecer>
[Consulta: 15 juliol 2017]

- **Sistema immunitari innat:** actua davant de microorganismes, cèl·lules danyades o lesionades i identificades per receptors de reconeixement de patrons. Quan actua aquest mecanisme, s'hi presenten símptomes com febre o inflamació. No té memòria immunològica.

Està compost per glòbuls blancs o leucòcits (macròfags, neutròfils i cèl·lules dendrítiques)

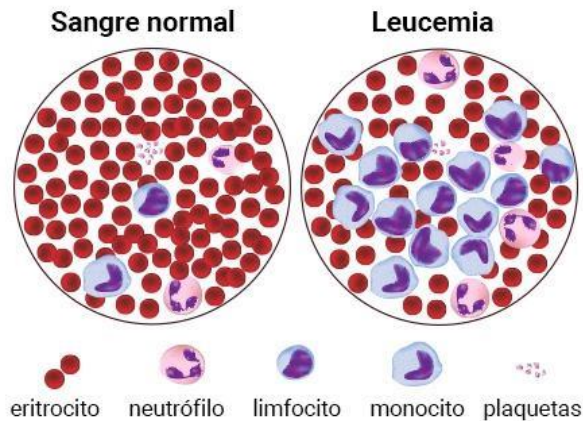
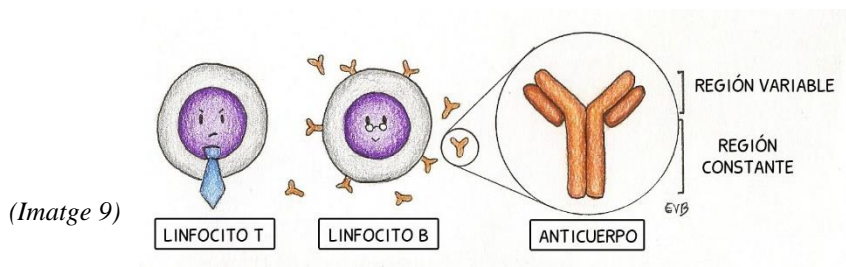


Fig. 6: comparació gràfica entre sang normal i sang amb leucèmia. S'observa una variació important en la quantitat de monòcits i eritròcits. (Imatge 8)

- **Sistema immunitari adaptatiu:** posseeix un tipus de memòria immunitària que reconeix agents nocius prèviament presents en l'organisme i procedeix al seu atac i eliminació. S'aconsegueix mitjançant la vacunació.

També està compost per glòbuls blancs o leucòcits, però en aquest cas es tracta d'anticossos (immunoglobulines), limfòcits B i limfòcits T.



Un bon sistema immunològic pot col·laborar a combatre el càncer, ajudar el cos a suportar els efectes secundaris del tractament i reduir el risc de recurrència.

Per tant, és convenient prendre mesures per donar suport a les funcions del nostre sistema immunitari. Alguns exemples de com podem mantenir el nostre sistema immunitari al màxim rendiment serien:

1. **Dormir bé** cada nit, sense interrupcions, durant 7-8 hores mínim. La falta de son inhibeix el sistema immunitari, disminuint l'acció de les defenses contra les malalties i infeccions.
2. **Una dieta sana i equilibrada** és essencial per la salut general però també per la del sistema immunitari. Tot i això, s'ha d'anar en compte amb la ingestió de vitamines i suplementes que prometen reforçar o recarregar el sistema immunitari, sempre és millor optar per allò natural.
3. **L'exercici** de manera moderada també té efectes positius en el sistema immunitari.
4. Se sap que els nivells massa elevats d'**hormones d'estrès** (com l'adrenalina i el cortisol) inhibeixen el sistema immunitari i redueixen la capacitat del cos de defensar-se o reparar-se. Precisament per això, en molts hospitals es proposen tractaments de reducció de l'estrès pels pacients amb càncer.

2.5.3 VIGILÀNCIA IMMUNOLÒGICA

És la capacitat del sistema immune de reconèixer i eliminar cèl·lules tumorals. L'any 1950, el biòleg australià va establir que una de les funcions del sistema immunològic consisteix en reconèixer i destruir cèl·lules tumorals abans que creixin i formin un càncer, així com també d'eliminar tumors ja formats. Aquest coneixement ha comportat al desenvolupament de tractaments contra el càncer mitjançant les respostes immunes del nostre organisme.

La resposta immune és el procés pel qual el sistema immunitari detecta els antígens estranys de la seva superfície com, per exemple, els derivats de bacteris i virus. Això provoca una reacció del sistema immune contra aquests antígens estrangers, eliminant tots els agents que els tinguin.

D'altra banda, la tolerància immune consisteix en reconèixer els antígens que actuen com a marques d'identitat a la superfície de les proteïnes com a propis, evitant que les cèl·lules pròpies siguin atacades i eliminades.

Existeixen dos tipus d'antígens relacionats amb els tumors: els específics de tumors i els associats a un tumor. Les cèl·lules canceroses amb aquests antígens poden ser identificades com estranyes pel sistema immunitari per després ser eliminades. Però, per desgràcia, no totes les cèl·lules tumorals expressen antígens, i per això és difícil la seva detecció i eliminació.

- **Els antígens específics de tumor** no es troben en les cèl·lules normals i corresponen gairebé sempre a antígens virals.
- **Els antígens associats a un tumor** solen ser de dos tipus: proteïnes normals produïdes en excés i proteïnes constitutives amb algun tipus d'alteració estructural (per exemple, amb un grau anormal de glicosilació)

La majoria dels antígens tumorals són immunògens fins i tot en els portadors del tumor. Sembla ser que és degut a anticossos anti-tumorals i limfòcits T sensibilitzats.⁹

2.6 CÈL·LULES MARE I CÀNCER

Durant la primera setmana de desenvolupament, l'embrió estarà fet només de cèl·lules mare que es duplicaran ràpidament i sense parar. Després, algunes d'elles començaran a convertir-se en altres tipus cel·lulars. L'embrió començarà a desenvolupar un cap, unes extremitats, un cor, un cervell... Això és degut a la capacitat de proliferació de les cèl·lules mare fins a convertir-se poc a poc en allò que necessita l'organisme. Les cèl·lules mare no estan especialitzades. Però aquestes cèl·lules indefinides del principi es diferenciaran, s'especialitzaran i agafaran les característiques específiques que tindran per a la resta dels seus dies, fins que la cèl·lula mori.

Una cèl·lula mare, si la sabem controlar adequadament, ens pot donar qualsevol altre tipus cel·lular que necessitem. Però, mentre que les cèl·lules mare formen pràcticament tot l'embrió al principi, als organismes adults en queden molt poques. Les cèl·lules mare dels adults serien com una mena de fàbrica que s'activaria només quan calen cèl·lules en el teixit on són ubicades. Per exemple, per reemplaçar les de l'interior del tub digestiu o per renovar-les quan hi ha una hemorràgia.

⁹ Acta Médica Colombiana, "Vigilancia Inmunológica contra los Tumores", <http://www.actamedicacolombiana.com/anexo/articulos/04-1978-01.pdf> [Consulta: 16 de juliol 2017]
Escuela Superior de Medicina, "Inmunología del cáncer", <https://sites.google.com/site/inmunologiadelcancer/el-cancer-y-la-respuesta-inmunitaria> [Consulta: 16 de juliol 2017]

Una font de cèl·lules mare podria ser el cordó umbilical. Les primeres cèl·lules mare humanes tretes d'un embrió es van obtenir al 1998, aïllant-les a partir d'òvuls.

La capacitat de les cèl·lules mare de tornar-se malignes constitueix l'origen d'alguns tipus de càncer. Les cèl·lules mare canceroses són el motor que impulsa el creixement de cèl·lules canceroses noves. Per tant, una població restringida de cèl·lules mare malignes podria produir perfectament un tumor. Alguns pensen que aquestes cèl·lules eren cèl·lules mare normals que han patit un procés de transformació maligna.

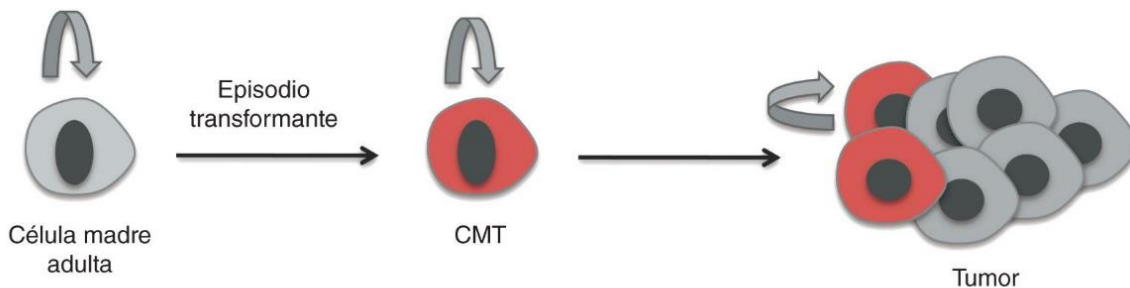


Fig. 7: Com una cèl·lula mare tumoral, provinent d'una de normal, pot arribar a provocar un tumor. (Imatge 10)

En realitat, només un petit subgrup de cèl·lules tumorals tenen la facultat de proliferar i propagar la malaltia. Tenen una esperança de vida il·limitada i la capacitat de generar una àmplia gamma d'altres tipus cel·lulars. Es creu també, que aquests progenitors malignes provenen d'errors en la regulació de les cèl·lules mare lesionades. Per tant, per eradicar la malaltia, els tractaments s'haurien de dirigir contra les cèl·lules mare tumorals.

Actualment, des del punt de vista mèdic, no hi ha gaires coses que puguem fer amb les cèl·lules mare. Per motius tècnics, només en dominem la que es relaciona amb els transplantaments del moll de l'os.

Durant la dècada dels cinquanta, el doctor E. Donnall Thomas va posar a punt una tècnica per tractar malalts amb malalties relacionades amb la sang, com per exemple la leucèmia. La idea és eliminar totes les cèl·lules mare que hi ha al moll d l'os del malalt (i que probablement són les responsables de fabricar les cèl·lules sanguínies en males condicions que causen la leucèmia).¹⁰

¹⁰ Revista "Investigación y Ciencia", "Cerco al cáncer", Novembre 1996

2.6.1 COMPORTAMENT CORRECTE DE LES CÈL·LULES MARE

El nombre de cèl·lules operatives en tots els teixits del cos està controlat per un mecanisme que és el mateix en totes les parts de l'. En cada nova generació, la progènie de la cèl·lula mare guanya en especialització. Les cèl·lules es divideixen i es van diferenciant, fins a convertir-se en cèl·lules mare encarregades de realitzar tasques específiques.

Quan una cèl·lula ha arribat al seu estat funcional definitiu, perd la capacitat de proliferació, llavors és quan està totalment diferenciada.

Les cèl·lules mare queden indiferenciades, un estat que poden mantenir gràcies a la seva exclusiva capacitat d'auto renovació. Quan es produeixen teixits nous, la cèl·lula mare es divideix en dos. D'aquestes dues cèl·lules filles, una s'especialitza i l'altra adopta les característiques de la cèl·lula mare. Per tant, la població total de cèl·lules mare romandrà sempre constant.

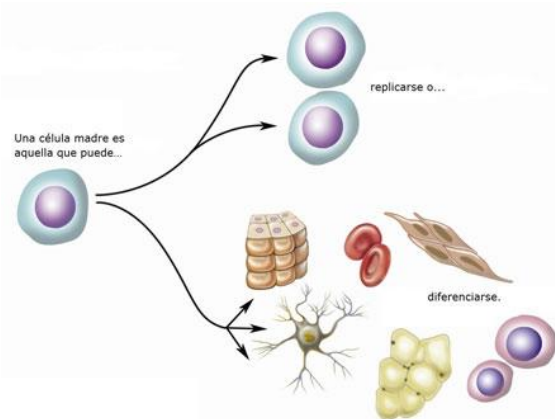


Fig. 8: “Una célula madre es aquella que puede replicarse o diferenciarse”. Representació de les dues cèl·lules filles obtingudes de la cèl·lula mare: una es replica i l'altra, es diferencia i s'especialitza en qualsevol tipus de cèl·lula.

(Imatge 11)

La principal característica de les cèl·lules mare és la capacitat de regenerar-se a si mateixes. Tenen un període de vida il·limitat i poden reproduir-se en el futur. No obstant això, les cèl·lules progenitores depenen d'un controlador intern que limita el nombre de divisions cel·lulars. Com més diferenciades estiguin, menys capacitat tindran per multiplicar-se.

Alguns gens tenen una funció crucial a l'hora de determinar el destí i la funció de les cèl·lules mare. Les mateixes rutes gèniques intervenen també en el desenvolupament de processos cancerosos. S'han descobert múltiples semblances entre les cèl·lules mare i les canceroses.

Els tumors també es caracteritzen per l'heterogeneïtat dels tipus cel·lulars que abasten: un tumor vindria a ser la versió desordenada d'un òrgan. En cèl·lules mare sanes, la capacitat de créixer de forma il·limitada i diversificar-se està regulada genèticament. Si s'eliminassin aquests mecanismes de control, donaria lloc a un procés cancerigen. Això indica que els errors en la regulació de les cèl·lules mare són els responsables de la posada en marxa, l'auto perpetuació i la propagació de la majoria dels processos cancerosos.

Per això, es creu que els processos cancerígens sorgeixen quan una acumulació d'alteracions "oncogèniques" en gens crucials per una cèl·lula provoca un creixement anormal i la transformació d'aquesta cèl·lula. En general, les mutacions gèniques resulten d'una lesió directa o, simplement, d'un error aleatori (una còpia incorrecta del gen). Donat que en els òrgans on normalment es desenvolupa càncer les úniques cèl·lules de vida llarga són algunes cèl·lules mare, aquestes constitueixen un reservori potencial menor per l'acumulació de lesions gèniques que desembocarien, amb el pas del temps, en un càncer. De fet, la longevitat de les cèl·lules mare explicaria per què molts càncers es desenvolupen molts anys després que els teixits hagin quedat exposats a agents externs (radiacions). A més d'acumular i conservar aquestes cicatrius oncogèniques, la seva enorme capacitat de proliferació la converteix en una candidata total per produir un procés cancerigen.

Considerant tot això, s'han proposat dues hipòtesis:

1. Les mutacions es presenten **en les cèl·lules mare**, així perden el control de la seva auto renovació i les cèl·lules mare o els seus descendents poden desencadenar la proliferació de cèl·lules malignes que acabaran creant un tumor.
2. Les mutacions oncogèniques es desenvolupen en les cèl·lules mare, però les etapes finals de la transformació en càncer només tenen lloc **en cèl·lules progenitores predisposades**. Això requereix la reactivació de la capacitat d'auto renovació que les cèl·lules progenitores havien perdut abans.

Les dades actuals sostenen ambdues hipòtesis en diferents tipus de càncer. Però també hi poden intervenir els dos processos, en diferents fases de la malaltia, com en la leucèmia mieloide crònica.

No obstant això, les proves que les cèl·lules mare es tornaven malignes i només certes cèl·lules canceroses compartien característiques amb aquestes cèl·lules va reforçar la hipòtesi que atribueix la força impulsora del creixement tumoral a una subpoblació de cèl·lules canceroses amb característiques semblants a les de les cèl·lules mare. En un mateix tumor, coexisteixen grups de cèl·lules que diferien en la seva capacitat per generar teixit tumoral nou. Hi havia dues explicacions possibles:

1. Totes les cèl·lules havien tingut la capacitat de créixer en cultiu però només algunes ho feien.
2. Existia una jerarquia en el tumor i les cèl·lules mare canceroses generaven cèl·lules no tumorals, incapaces de proliferar.

En un **estudi sobre la leucèmia**, es va demostrar que les cèl·lules tumorals i la seva progènie més diferenciada i no tumoral procedien de la mateixa cèl·lula progenitora.

Aquests treballs van ser la base pel desenvolupament del model de les cèl·lules mare sobre el càncer. Es van poder identificar cèl·lules mare canceroses en la leucèmia. També es van publicar proves de la presència de cèl·lules mare canceroses en tumors sòlids.

Es van trasplantar cèl·lules procedents de tumors de mama humans en ratolins i es va arribar a la conclusió que tan sols una subpoblació de les cèl·lules tornava a crear el tumor original en el nou entorn, no totes les cèl·lules tenien la capacitat de generar teixit tumoral nou. Al comparar el fenotip dels tumors nous i els originals, es va descobrir que el perfil dels nous, reproduïa els originals. Això significava que les cèl·lules tumorals trasplantades no s'auto renovaven, sinó que generaven també totes les poblacions cel·lulars presents en el tumor original, incloent també les cèl·lules no tumorals. Per tant, s'ha demostrat l'existència d'una jerarquia cel·lular en un càncer de mama.

2.7 EL PAPER DELS NÍNXOLS EN EL DESENVOLUPAMENT D'UN TUMOR

Els nínxols són els entorns de senyalització en què resideixen els tumors per exercir una influència determinant sobre l'inici i el manteniment del procés cancerós.

Abans de l'arribada de les cèl·lules tumorals, els tumors preparen el terreny en l'òrgan que, més endavant, colonitzaran. Els nínxols són zones amb condicions òptimes per la formació de la metastasi. S'hi poden apreciar alteracions que permetran la supervivència i

el creixement de les cèl·lules tumorals. Se sap també que aquests canvis són produïts per vesícules extracel·lulars i factors solubles. Per tant, si s'aconsegueix detectar aquestes zones perilloses i desenvolupar estratègies preventives, no es podrà produir la metàstasi.

Els senyals emesos pel teixit circumdant i la matriu extracel·lular que el sustenta tenen una funció essencial a l'hora de preservar la identitat d'una cèl·lula determinada i dirigir el seu comportament. Per exemple, les cèl·lules mare col·locades en un medi amb senyals diferents no són capaces de romandre indiferenciades perquè no reben els senyals corresponents.

Aquesta relació amb la senyalització entre les cèl·lules mare i el seu nínxol s'ha associat al càncer. Per tant:

- El nínxol intervé en la transició final cap al procés cancerós.
- Certes mutacions oncogèniques de les cèl·lules mare canceroses podrien afavorir l'adaptació d'aquestes a un nínxol diferent, llavors aquestes augmentarien la seva població, ampliant territori.
- Pot ser que les mutacions converteixin les cèl·lules mare canceroses en independents dels senyals del nínxol, alliberant-les del control de l'entorn sobre la seva auto renovació i proliferació.

En l'esquema que apareix a continuació (*Fig.9*) es presenta l'activitat dels nínxols en el procés de metàstasi d'un tumor de pulmó, així com també els mecanismes que hi estan involucrats. Els exosomes secretats pel tumor primari promouen la mobilització de cèl·lules de la medul·la òssia mitjançant un mecanisme que depèn de la secreció dels oncogens. Els exosomes tumorals semblen niar en òrgans concrets depenent de la seva expressió en integrines tumorals. Tanmateix, algunes combinacions s'acumulen al pulmó, mentre que d'altres ho fan en el fetge.

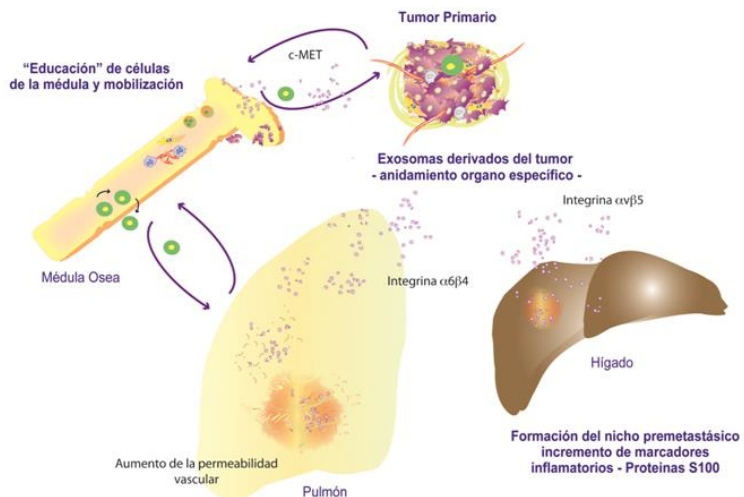


Fig. 9:
(Imatge 12)

2.7.1 RESUMINT

Les teràpies actuals redueixen la mida del tumor però, segons els estudis, tan sols una fracció minoritària de les cèl·lules es pot reconstituir i perpetuar el càncer. Per tant, si s'eliminen les cèl·lules tumorals però encara romanen vives cèl·lules capaces de continuar el procés cancerigen, el càncer es reproduirà. Els tractaments s'haurien de dirigir contra les cèl·lules mare canceroses per destruir, d'aquesta manera, el motor que impulsa la malaltia.

Si el tumor només conté cèl·lules madures, amb una quimioteràpia es pot eliminar. Però si presenta un nombre elevat de cèl·lules immadures, és possible que el càncer es reproduïxi i per això s'ha de seguir amb els tractaments.

Si es descobrís la mutació o el factor ambiental que capacita una cèl·lula mare cancerosa per auto renovar-se, es podrien inutilitzar les cèl·lules que produeixen tumors.¹¹

2.8 TIPUS DE CÀNCER

Normalment, els tumors s'agrupen segons els teixits on s'han originat, per molt que hagin arribat a envair altres zones per metàstasi.

Els càncers poden ser:

- **Carcinomes:** s'originen a partir de cèl·lules epitelials, les que es troben a les superfícies dels òrgans, glàndules o estructures corporals. Representen més del 80% dels càncers i són el càncer de pulmó, mama, colon, pròstata, pàncrees i estómac, entre d'altres.
- **Sarcomes:** formats a partir del teixit connectiu o conjuntiu, del que deriven els músculs, ossos, cartílags i el teixit gras. Un exemple seria el sarcoma ossi.
- **Melanomes:** càncer de pell. És molt perillós, sobretot si s'estén als òrgans interns. No obstant això, sol tenir cura si es detecta aviat.¹²

¹¹ CNIO Stop Cancer, "Estrechar el cerco a la metástasis", <https://www.cnio.es/es/publicaciones/estrechar-el-cerco-a-la-metastasi> [Consulta: 16 juliol 2017]

Fundación Instituto Roche, "Microambiente y exosomas tumorales, aliados en los procesos de metástasis", https://www.institutoroche.es/biotecnologia/106/microambiente_y_exosomas_tumorales_aliados_en_los_procesos_de_metastasis [Consulta: 18 de setembre 2017]

¹² Skin Cancer Foundation, "Melanoma", <http://www.cancerdepiel.org/cancer-de-piel/melanoma> [Consulta: 26 agost 2017]

- **Leucèmies:** càncers que s'originen a la medul·la òssia, que és el teixit encarregat de la producció de glòbuls vermells, blancs i plaquetes. Quan aquestes cèl·lules s'alteren, poden produir anèmia, infeccions i alteracions en la coagulació (dessaïnaments i trombosi).
- **Limfomes:** es desenvolupen a partir del teixit limfàtic, com el càncer de ganglis i òrgans limfàtics.

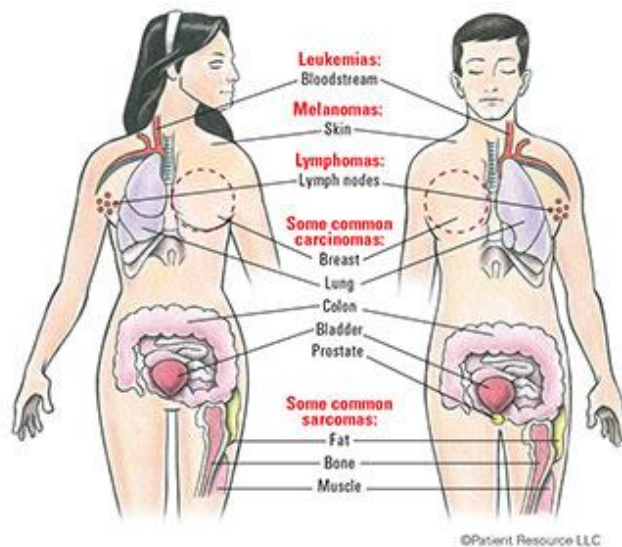


Fig. 10: tipus de càncers segons el lloc on s'originen. (Imatge 13)

Segons el tipus de cèl·lula que ocasiona el tumor, s'afegeixen diferents prefixos¹³:

- Adeno: glàndula
- Condro: cartílag
- Eritro: glòbul vermell
- Hemangio: vasos sanguinis
- Lipo: greix
- Melano: cèl·lula pigmentada
- Mio: cèl·lula muscular
- Osteo: os

¹³ SEOM, “¿Qué es el cáncer?”, <http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla> [Consulta: 1 de juliol 2017]

2.9 LA LEUCÈMIA I LES CÈL·LULES DE LA SANG

El procés pel qual es formen noves cèl·lules sanguínies s'anomena hematopoesi. Rep diferents noms (eritropoesi, leucopoesi o trombopoesi) depenent de la cèl·lula sanguínia que es produeixi (eritròcits, leucòcits o trombòcits, respectivament). La cèl·lula mare pot originar dues estirps, la mieloide i la limfoide.

- **L'estirp mieloide** genera diferents tipus de cèl·lules de la sang, depenent de les molècules segregades per les cèl·lules del voltant.
- **L'estirp limfoide**, en canvi, genera limfòcits B i T.

Les cèl·lules mare de la sang, també anomenades hematopoètiques, resideixen principalment a la medul·la òssia i fabriquen totes les cèl·lules que es troben a la sang (glòbuls vermells, blancs i plaquetes)¹⁴

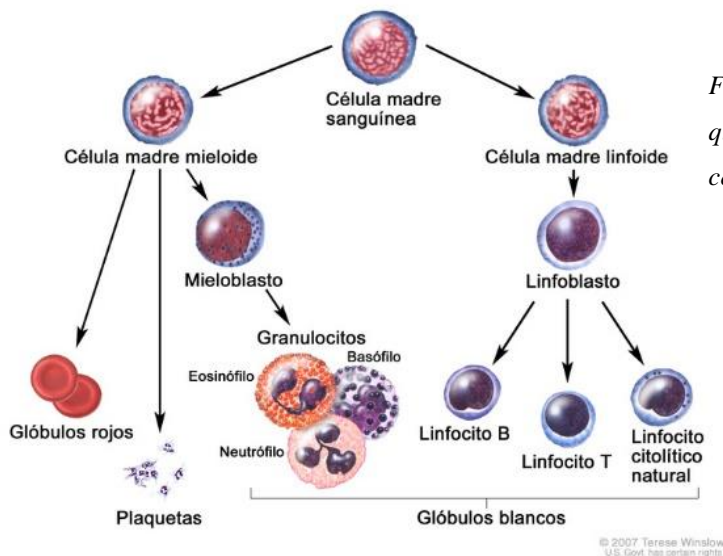


Fig 11: tipus de cèl·lules sanguínies que es poden obtenir a partir d'una cèl·lula mare. (Imatge 14)

- **Glòbuls vermells, hematies o eritròcits:** són discs compostos d'una substància anomenada hemoglobina que permet el transport d'oxigen des dels pulmons a totes les parts del cos, gràcies a la flexibilitat, la forma i la mida d'aquestes cèl·lules. No tenen nucli, ja que el perden durant la seva diferenciació. Es produeixen a la medul·la òssia a partir de ferro, vitamines B-12 i B-6, àcid fòlic... entre d'altres.

¹⁴ AEAL, "La médula ósea, las células madre y la formación de las células sanguíneas", <http://www.aeal.es/informacion-general-linfoma/2-la-medula-osea-las-celulas-madre-y-la-formacion-de-las-celulas-sanguineas/> [Consulta: 12 de juliol 2017]
Enciclopediasalud.com, "Definición de Hematopoyesis", <http://www.enciclopediasalud.com/definiciones/hematopoyesis> [Consulta: 12 de juliol 2017]

- **Glòbuls blancs o leucòcits:** són els encarregats de defensar-nos davant de les infeccions i sí que tenen nucli i són més grans que els glòbuls vermells. N'hi ha de diferents tipus: granulòcits (neutròfils, eosinòfils, basòfils) i agranulòcits (limfòcits i monòcits).
- **Les plaquetes o trombòcits:** formen coàguls per prevenir les hemorràgies. Es produeixen a la medul·la òssia a partir de megacariòcits que provenen de la cèl·lula mare. S'acumulen a la ferida provocant una contracció del vas sanguini, fent que s'uneixin entre ells i així formen un coàgul que deté l'hemorràgia.

2.9.1 QUÈ ÉS LA LEUCÈMIA?

La leucèmia és una malaltia de la sang per la qual la medul·la òssia produeix glòbuls blancs anormals (cèl·lules blàstiques leucèmiques o cèl·lules de leucèmia). Aquestes cèl·lules es van reproduint i proliferen cèl·lules alterades que no moren quan envelleixen o són danyades, de manera que s'acumulen i van reemplaçant les cèl·lules normals. Aquesta disminució del nombre de les cèl·lules sanes pot ocasionar dificultats en el transport de l'oxigen als teixits, la cura d'infeccions o el control de les hemorràgies.¹⁵

Les cèl·lules leucèmiques no poden produir glòbuls blancs normals.

La leucèmia és un càncer de sang.

En el desenvolupament d'una leucèmia, una cèl·lula mare de la sang pot produir tant cèl·lules mare mieloides com limfoides¹⁶.

- **Cèl·lules mieloides:** es produeixen glòbuls vermells i plaquetes o també es poden produir mieloblasts (un blast és una cèl·lula immadura). Els mieloblasts poden produir granulòcits, que són un tipus de glòbuls blancs. Donen lloc a una leucèmia mielòide (mielògena o mieloblàstica)
- **Cèl·lules limfoides:** es produeixen limfoblasts que poden produir diferents granulòcits. Donen lloc a una leucèmia limfoide (limfocítica o limfoblàstica)

¹⁵ CuidatePlus, "Leucemia", <http://www.cuidateplus.com/enfermedades/cancer/leucemia.html> [Consulta: 1 de juliol 2017]

¹⁶ CNICE, "Las estirpes celulares", <http://recursos.cnice.mec.es/biosfera/alumno/2bachillerato/inmune/ampliaestirpes.htm> [Consulta: 12 de juliol 2017]

Segons la rapidesa amb la qual prolifera la malaltia, es distingeix entre dos tipus de leucèmies:

- **Aguda:** es forma amb rapidesa, el nombre de cèl·lules de leucèmia augmenta ràpidament i aquestes cèl·lules no fan el treball dels glòbuls blancs normals. En l'anàlisi, a part d'un alt nombre de cèl·lules de leucèmia, també es detectaria un dèficit de glòbuls blancs normals.
- **Crònica:** es forma lentament i les cèl·lules de leucèmia treballen gairebé tan bé com els glòbuls blancs normals. En un anàlisi de sang, es detectarà una alta concentració de cèl·lules de leucèmia. Si no s'aplica un tractament adequat, aquestes cèl·lules poden reemplaçar les cèl·lules normals.

Combinant aquests tipus, obtenim diferents subgrups de leucèmia:

Leucèmia	Aguda	Crònica
Mieloblàstica	Leucèmia aguda mieloblàstica (LAM)	Leucèmia crònica mieloblàstica (LCM)
Limfoblàstica	Leucèmia aguda limfoblàstica (LAL)	Leucèmia crònica limfoblàstica (LCL)

A més, hi ha un cinquè tipus de leucèmia. Es tracta de la leucèmia mielomonocrítica juvenil (LMMJ). És molt poc comuna i no és ni aguda ni crònica. S'inicia a partir de els cèl·lules mieloides, però no creix ràpidament (com l'aguda) ni lentament (com la crònica). Normalment es presenta en nens petits, de curta edat, menors de 4 anys.¹⁷

¹⁷ Gencat.cat, "Leucèmia", http://cancer.gencat.cat/ca/ciutadans/el_cancer/cancer_infantil/leucemia/ [Consulta: 3 de juliol 2017]

2.9.2 LEUCÈMIA AGUDA MIELOBLÀSTICA

Aquest tipus de leucèmia, més conegut com “mieloide aguda”(LMA), es caracteritza per la ràpida proliferació de les cèl·lules de leucèmia que s'acumulen en la medul·la òssia, tot i que s'acostuma a estendre amb rapidesa a través de la sang. S'origina en les cèl·lules mare que produeixen granulòcits.

Representa el 40% de totes les leucèmies en el món occidental i és el tipus de leucèmia més comú en els adults. És rarament diagnosticada abans dels 40 anys, ja que la incidència augmenta progressivament amb l'edat. Normalment, afecta persones entre 60-75 anys i per això és considerada una malaltia majoritàriament d'adults, tot i que també pot afectar nens. S'ha estimat que la seva incidència és d'un 1,8 per 100000 persones en els menors de 65 anys, però d'un 17 per 100000 persones amb una edat superior als 65 anys.¹⁸

2.9.3 CAUSES DE LA LMA

S'ha comprovat científicament com certs canvis en l'ADN poden causar que les cèl·lules normals de la medul·la òssia es converteixin en cèl·lules de leucèmia.

Els cromosomes són les estructures que porten la informació de l'ADN dins de cada cèl·lula. L'ADN porta la nostra informació genètica, les instruccions pel funcionament de les cèl·lules, les quals creixen i funcionen basant-se en la informació continguda en els cromosomes.

Determinats gens controlen el creixement, la divisió i el moment en què moren les nostres cèl·lules. Aquells gens que ajuden a les cèl·lules a créixer, dividir-se i viure més temps s'anomenen oncogens. Els gens supressors de tumors són aquells que desacceleren la divisió cel·lular o fan que les cèl·lules es morin en el moment oportú, evitant-se la proliferació.¹⁹

¹⁸ AEAL, “La leucemia mieloide aguda”, <http://www.aeal.es/leucemia-mieloide-aguda-espana/3-la-leucemia-mieloide-aguda/> [Consulta: 3 de juliol 2017]

International Journal of Morphology, “Perfil de Metilación de Genes Supresores de Tumores como Factor Pronóstico en Pacientes con Leucemia Mieloide Aguda”, http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022011000100026 [Consulta: 5 de juliol 2017]

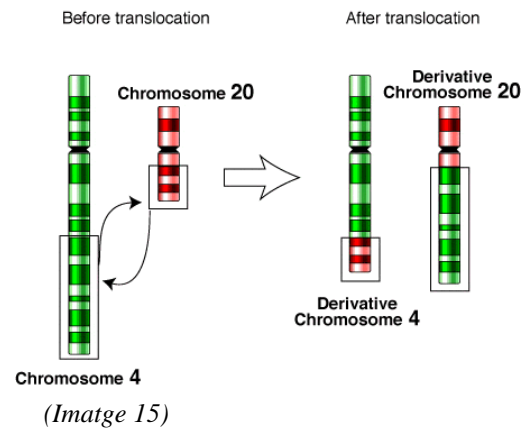
¹⁹ Instituto Nacional del Cáncer, Evaluación citogenética y anomalías moleculares, https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/pro/tratamiento-lma-infantil-pdq#link/45_toc [Consulta: 5 de juliol 2017]

Cada cop que una cèl·lula es prepara per dividir-se, ha de fer una còpia de l'ADN en els seus cromosomes. Aquest procés no és perfecte i hi pot haver errors. Tal com s'ha dit anteriorment, de vegades aquests errors no poden ser corregits pel mecanisme de reparació. Això donaria lloc a una mutació, i actualment se sap que el càncer pot ser causat per mutacions que activen els oncogens o desactiven els gens supressors de tumors.

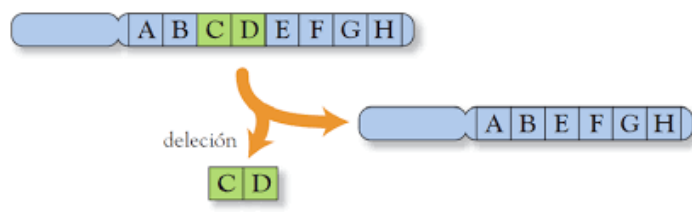
En molts dels casos de la leucèmia mieloide aguda, el factor principal és la mutació en gens específics (per exemple, gens com FLT3, c-KIT i RAS), tot i que també són comuns els canvis en un o més cromosomes sencers. Es poden trobar diferents canvis en els cromosomes en les cèl·lules de la LMA:

- **Translocacions:** són el canvi més comú d'ADN, que pot donar lloc a leucèmia.

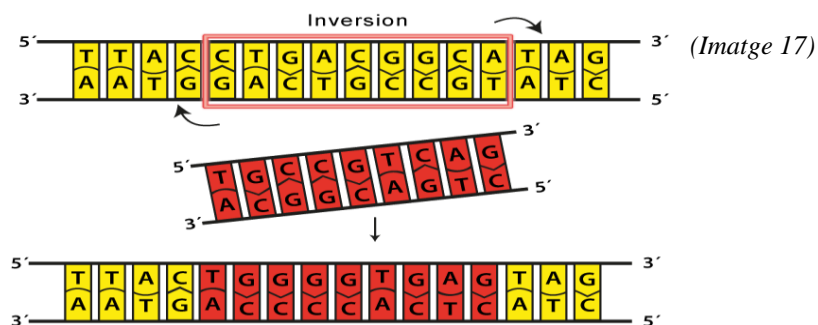
Una part del cromosoma es desenganxa i s'uneix a un altre cromosoma. El punt en què succeeix la separació pot afectar els gens adjacents, per exemple, es poden activar oncogens o desactivar gens (com RUNX1 i RARα, que ajudarien a les cèl·lules sanguínies a madurar)



- **Deleccions:** es perd una part del cromosoma. Això pot provocar la pèrdua d'un gen supressor de tumors.

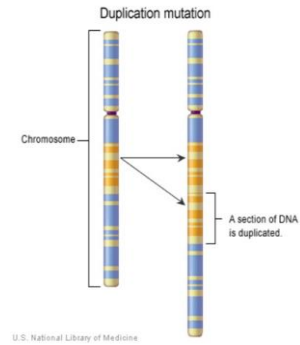


- **Inversions:** s'inverteix l'ordre entre dues parts del cromosoma. Es poden perdre gens perquè la cèl·lula ja no pot llegir les seves instruccions.



- **Addició o duplicació:** existència d'una còpia addicional d'una part o d'un cromosoma sencer. Això pot causar un descontrol del nombre de còpies de cada gen dins de la cèl·lula, i pot arribar a convertir-se en un problema si el gen del que es tracta és un oncogen.

(Imatge 18)



En alguns pacients amb LMA és convenient realitzar anàlisis cromosòmics perquè les anomalies cromosòmiques ajuden a determinar el diagnòstic i els marcadors pronòstics. En aproximadament el 75% dels nens amb aquesta malaltia, s'han detectat anomalies cromosòmiques, en les quals el factor de transcripció que participa en la diferenciació de les cèl·lules mare de la sang, s'ha alterat²⁰.

Les mutacions específiques unifiquen la seva funció en presència de mutacions que promouen la proliferació (mutació tipus I) o bloquegen el desenvolupament mieloide normal (tipus II), de manera que les cèl·lules mare de la sang es converteixen en cèl·lules tumorals. Normalment, en cada mutació hi ha una única mutació del tipus I i una única del tipus 2. Per tal que es desenvolupi una leucèmia, és necessària una cooperació entre aquestes mutacions.

1. **Mutacions de tipus I:** es produeixen en els gens que participen en la transducció de senyals del factor de creixement. Inclouen mutacions en els gens FL73, KIT, NRAS, KRAS i PTNP11.
2. **Mutacions de tipus II:** translocacions com: t(8;21), inv(16), t(16;16), t(15;17) i alteracions en els gens CEBPA i NPM1.

2.9.4 CITOGENÈTICA EN LMA

Actualment, les alteracions citogenètiques que es detecten en el moment del diagnòstic constitueixen el factor pronòstic més important per predir l'evolució de la malaltia. Depenent de les alteracions citogenètiques detectades, els pacients presenten diferents possibilitats d'arribar a la remissió completa (RC), risc de recaiguda i supervivència global (SG).

²⁰American Cancer Society, “¿Sabemos qué causa la leucemia mieloide aguda?”, <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-mieloide-aguda/causas-riesgos-prevencion/que-lo-causa.html> [Consulta: 4 de juliol 2017]

Els canvis citogenètics detectats al diagnòstic són utilitzats per determinar la intensitat del tractament de post-remissió dels pacients, on l'objectiu principal és eliminar qualsevol resta de cèl·lula que hagi quedat després de la fase d'inducció²¹.

Tenint en compte aquestes anomalies citogenètiques i altres factors que puguin influir en el desenvolupament del tractament, es determina el tipus de pronòstic dels pacients:

- **Pronòstic favorable:** s'espera que la malaltia respongui bé al tractament, acostumen a tenir-lo aquells pacients amb $t(15;17)(q22;q12-21)$, $t(8;21)(q22;q22)$ o $inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22)$.
- **Pronòstic desfavorable:** és possible que la leucèmia sigui difícil de controlar, es presenta en pacients amb $inv(3)(q21q26)/t(3;3)(q21;q26)$ i cariotips complexos, de vegades, amb 3 o més anomalies.

2.9.5 LMA AMB CARIOTIP COMPLEX

Se sol definir com la presència de 3 anomalies cromosòmiques com a mínim, i en absència de la $t(8;21)$, $inv(16)/t(16;16)$ i la $t(15;17)$. Es presenten en el 10-12% de totes les LMA i la seva incidència augmenta amb l'edat. Es caracteritzen per la rara freqüència de reordenacions cromosòmiques equilibrades i també per la falta de mutacions en els gens que normalment es troben mutats en altres tipus de LMA, per tant, es troben mutades altres vies moleculars. Hi predominen els desequilibris cromosòmics, amb més pèrdues que guanys.

2.9.6 LMA AMB CITOGÈNÈTICA NORMAL

És el grup més nombrós de pronòstic intermedi. En els pacients d'aquest grup, es pot reduir el risc de recaiguda utilitzant diverses estratègies post-remissió que inclouen dosis altes de fàrmacs contra el càncer, com citarabina o TPH, tot i que la resposta no és la

²¹ PDF Granada Perea Durán, "Factores Pronósticos en Leucemia Mieloide Aguda: utilidad de los estudios inmunofenotípicos y moleculares", <http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/51435/gpd1de1.pdf;jsessionid=45CD4C1E8DCB8C427778FC1690DB49A?sequence=1> [Consulta: 11 d'agost 2017]
Sin Evidencia de Enfermedad, "Pronósticos y estadísticas sobre cáncer", <https://karemportugal.wordpress.com/2012/06/16/pronosticos-y-estadisticas-sobre-cancer-2/> [Consulta: 11 d'agost 2017]

mateixa en tots els pacients. Això és degut a l'heterogeneïtat molecular dins del grup de pacients amb citogenètica normal. Actualment, les alteracions moleculars amb significació pronòstica més important en els pacients d'aquest grup són les dels gens FLT3, NPM1 i CEBPA. No obstant això, existeixen altres alteracions moleculars que influeixen en l'evolució clínica d'aquests pacients.

2.9.7 MUTACIONS DE LA LEUCÈMIA

Gen CEBPA: està situat al braç llarg del cromosoma 19 i codifica una proteïna factor de transcripció que es troba implicada en la diferenciació de determinades cèl·lules sanguínies. També es considera que actua com un factor supressor de tumors. Aproximadament el 18% de pacients amb LMA, pateixen mutacions en aquest gen. Aquestes anomalies poden resultar en la codificació d'una proteïna anormalment curta que interfereix en la funció supressora de tumors o en l'alteració de la capacitat d'unir-se a ADN de CCAAT, que suposaria un impediment de la expressió genètica de la proteïna. Entre el 50-75% de les persones que tenen mutacions en aquest gen, tenen dos gens CEBPA mutats en cada cèl·lula. La resta, només en tenen un. Aquesta mutació pot ser familiar (hereditària) o esporàdica. En el cas de l'esporàdica, tan sols apareix en les cèl·lules de la leucèmia. En l'hereditària, en canvi, està present en tot l'organisme.

Gen DNMT3A: es troba situat al braç curt del cromosoma 2 i és l'encarregat de codificar un enzim, l'ADN metiltransferasa alfa 3, implicat en la metilació de l'ADN (un procés que s'explica més endavant). En les cèl·lules mare hematopoètiques, els patrons de metilació establerts per aquest enzim promouen la diferenciació en diferents tipus de cèl·lules sanguínies. La majoria de mutacions en aquest gen canvien aminoàcids en l'enzim i és probable que aquests canvis alterin la metilació de l'ADN, cosa que modifica l'activitat de diversos gens. Es creu que l'activitat del gen alterat evita que les cèl·lules mare sanguínies es diferenciïn i això les condueix a la sobreproducció de leucòcits immadurs anormals.²²

²² Instituto Nacional del Cáncer, "Tratamiento de la leucemia mieloide aguda y otras neoplasias mieloides malignas infantiles (PDQ®)—Versión para profesionales de salud", {Consulta: 9 d'agost 2017] https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/pro/tratamiento-lma-infantil-pdq#link/45_toc

Gen FLT3: està situat al braç llarg del cromosoma 13 i codifica una proteïna denominada tirosina quinasa 3. La proteïna FLT3 es troba a la membrana externa d'algunes cèl·lules i s'uneix a la mateixa proteïna. Aquesta unió activa la proteïna que, posteriorment, activarà unes altres proteïnes que formen part de múltiples vies de senyalització cel·lular, que donen lloc a processos cel·lulars tan importants com el creixement, la proliferació i la supervivència cel·lular, particularment, de les cèl·lules progenitores sanguínies. S'han descobert diversos tipus de mutacions d'aquest gen. En algunes, s'altera la regió de la proteïna que travessa la membrana cel·lular, coneguda com "domini justamembrana", que condueix a la reproducció de leucòcits immadurs. En d'altres, es canvien aminoàcids en una regió de la proteïna TKD.

Gens IDH1 i IDH2: els podem trobar en el braç llarg del cromosoma 2 i en el llarg també, del cromosoma 15, respectivament. Aquests dos gens codifiquen els enzims isocitrat deshidrogenasa 1 i 2. La reacció produeix una molècula (NADPH), necessària per molt processos cel·lulars i ajuda a protegir les cèl·lules d'espècies reactives de l'oxigen. Les mutacions en el gen IDH1 són la causa de leucèmia del 16% dels pacients i les mutacions en el gen IDH2, del 20%. Quan aquests gens muten, se substitueixen aminoàcids en la isocitrato deshidrogenasa 1 i 2, que alteren la funció habitual dels enzims, desembocant en la producció d'un altre compost capaç d'intervenir en el procés de diferenciació cel·lular. Per tant, en lloc de convertir-se en cèl·lules madures normals, les cèl·lules sanguínies immadures amb mutacions somàtiques en un d'aquests gens es divideixen sense control i desemboquen en una leucèmia mieloide aguda.

Gen NPM1: està situat al braç llarg del cromosoma 5 i la seva funció és codificar una proteïna denominada nucleofosmina, que es troba dins del nuclèol. Té gran importància en moltes funcions cel·lulars, incloent processos que intervenen en la formació de proteïnes, la còpia de l'ADN i el cicle cel·lular. Dins del nuclèol, aquesta proteïna s'uneix a una altra proteïna (ARF), mantenint-lo en el lloc adequat i protegint-lo de la descomposició. L'ARF és un supressor tumoral. Aproximadament un 64% de les persones que pateixen LMA presenten una mutació en aquest gen. Les mutacions produeixen unes proteïnes errònies que proporcionen un senyal d'exportació nuclear perquè la proteïna es pugui moure fora del nucli. D'aquesta manera, també estarà dispersa

pel citoplasma. Això afectaria la funció de l'ARF, que no pot exercir la seva funció supressora de tumors i per això dóna lloc a una leucèmia. Apart d'això, les mutacions en el gen NPM1 poden tenir molts més efectes sobre la malaltia.²³

Gen RAS: s'han trobat mutacions en aquest gen en un 20-25% dels pacients amb LMA, però la seva importància pronòstica encara no està clarament demostrada. Tot i això, se sap que té un paper clau en la regulació del creixement cel·lular. L'expressió H-RAS activada dóna lloc a la iniciació del tumor i al manteniment del fenotip oncogènic. Aquest oncògen donaria lloc a dues vies: raf/MEK/ERK i PI3-K.

La proteïna ERK fosforitzada es trasllada al nuclèol cel·lular, i allí interactua amb diversos factors de transcripció, intervenint en els factors de creixement, proliferació i diferenciació cel·lular subseqüents, l'apoptosi i els canvis en la morfologia cel·lular. Aquesta proteïna està implicada en la migració cel·lular. Per tant, la proteïna ERK té una doble funció: controladora de l'expressió genètica i reguladora de la proliferació cel·lular i, alhora, reguladora també de la migració de les cèl·lules tumorals.²⁴

Gen KIT: quan es detecta una mutació activadora d'aquest gen (la majoria de les quals són delecions o insercions en l'exó 11) sol relacionar-se amb un pronòstic més precari, tumors de baix risc de progressió i a fases inicials de la malaltia, que presenten una millor resposta parcial a l'imatinib (un medicament utilitzat per intentar curar determinats tipus de càncers).²⁵

Gen GATA1: les mutacions en aquest gen es troben en gairebé tots els casos de Síndrome de Down, per la qual cosa, les persones amb aquest trastorn genètic tindran més possibilitats de desenvolupar una LMA. El gen GATA1 és un factor de transcripció necessari pel desenvolupament normal de les cèl·lules eritroides, els megacariòcits, els

²³ IVAMI pruebas genéticas, "LMA con citogenética normal, genes NPM1, FLT3, DNMT3A, CEBPA, IDH1 Y IDH2", <http://www.ivami.com/es/pruebas-geneticas-mutaciones-de-genes-humanos-enfermedades-neoplasias-y-farmacogenetica/1072-leucemia-mieloide-aguda-con-citogenetica-normal-cytogenetically-normal-acute-myeloid-leukemia-genes-i-npm1-flt3-dnmt3a-cebpa-idh1-i-y-i-idh2> [Consulta: 9 d'agost 2017]

²⁴ Bagó Oncologis, "El Oncogén Ras en la Progresión Tumoral y la Metástasis", <http://www.bago.com/bago/bagoarg/biblio/oncoweb03.htm> [Consulta: 10 d'agost 2017]

²⁵ Biopat, "Mutaciones del gen KIT", <http://www.biopat.es/2010/10/02/deteccion-de-mutaciones-de-kit/> [Consulta: 10 d'agost 2017]

eosinòfils i els mastòcits. Quan aquest gen muta, provoca un augment de la sensibilitat a la citarabina (un altre medicament que procura curar càncers com la leucèmia) mitjançant el descens regulat de l'expressió de l'enzim citidina desaminasa, cosa que possiblement proporciona una explicació pel desenllaç superior dels nens amb la síndrome de Down i LMA quan es tracten amb aquest fàrmac.

Gen WT1: fabrica una proteïna amb dits de zinc, que regula la transcripció gènica i es troba mutada en aproximadament el 10% dels casos de LMA citogenèticament normals en adults. Aquest gen s'expressa en el 75-100% dels casos de LMA i quan és mutat, intervé en l'aparició de leucèmia. Habitualment, aquesta mutació és deguda a insercions o delecions que afecten especialment els exons 7 i 9. És un important regulador de la transcripció de gens implicats en el creixement i el metabolisme cel·lular. Tot i que inicialment es va considerar un gen supressor, s'ha demostrat que també pot actuar com a oncogen. L'alteració de la seva funció dóna lloc a la proliferació dels precursors hematopoètics i bloqueja la diferenciació cel·lular. S'ha suggerit que podria alterar també la seva habilitat per unir-se a gens diana, incloent els que codifiquen proteïnes implicades en la regulació de la hematopoesi normal, l'apoptosi, el cicle cel·lular, la transcripció gènica i la proliferació cel·lular.

En alguns estudis, s'ha observat que aquesta mutació és un factor pronòstic independent de supervivència i no aporta informació predictiva de l'evolució.²⁶

Gen NUP98: aquest gen forma fusions de gens leucèmics amb més de 20 gens recíprocs diferents, entre els quals es troben els següents gens: DDX10, DDX10, HOXA9, HOXA11, HOXA13, HOXD11, HOXD13, LEDGF, NSD1, NSD3, PMX1, RAP1GDS1, HOXC13 i TOP1. El tema comú en tots és una transcripció que consisteix en la part 5' del NUP98 i la part 3' del gen soci, amb el que interacciona. En la LMA infantil, les més habituals són NUP98-NDS1 i NUP98-JARID1A.²⁷

²⁶ Dipòsit Digital, Universitat de Barcelona, "Impacto de las alteraciones moleculares en el pronóstico de la Leucemia Mieloide Aguda (LMA) "de novo"", <http://diposit.ub.edu/dspace/handle/2445/63727> [Consulta: 11 d'agost 2017]

²⁷ Wiley Online Library, "Fusion of the NUP98 gene and the homeobox gene HOXC13 in acute myeloid leukemia with t(11;12)(p15;q13)", <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/gcc.10139/abstract?systemMessage=Wiley+Online+Library+will+be+una>

- NUP98-NSD1: es fusionen aquests dos gens i és una alteració que es troba en un 5% dels casos de leucèmia mieloide aguda infantil. Solen presentar anomalies citogenètiques i en un estudi es va demostrar que els pacients amb aquesta mutació tenien un risc més alt de recaiguda.
- NUP98-JARID1A: aquesta lesió també confereix un alt risc de recaiguda i valors de supervivència desfavorables.

Inv (16) (p13q22): aquesta reordenació cromosòmica dóna com a resultat la fusió dels gens CFBF i myh11. En estudis amb ratolins, s'ha demostrat que el gen de fusió Cbfb-MYH11 inhibeix la diferenciació de cèl·lules hematopoètiques. Tot i que l'expressió d'aquest gen no és suficient per donar lloc a una leucèmia, una combinació de Cbfb-MYH11 i mutacions addicionals poden conduir específicament al desenvolupament de la LMA. Està present en aproximadament el 8% dels nens amb LMA.²⁸

t(8;21) (RUNX1-RUNX1T1): aquest tipus de translocació es produeix en un 5% dels casos de leucèmia mieloide aguda, i en un 12% dels nens amb LMA. Els casos amb aquestes alteracions genòmiques presenten mutacions secundàries diferenciades. Normalment, les mutacions afecten gens que activen la senyalització del receptor tirosina cinasa i gens que regulen la configuració de la cromatina (40% dels casos) o codifiquen el complex de la cohesina (20% dels casos).

t(6;9) (DEK-NUP214): és una translocació que dóna lloc a una fusió i es produeix amb una incidència d'entre 1 i 5% en pacients adults amb LMA i és poc habitual en els nens. Sol presentar-se en adults més joves i s'associa amb un pronòstic desfavorable en el diagnòstic. També s'identifiquen amb freqüència altres anomalies cariotípiques addicionals duran la progressió de la malaltia. S'associa amb un risc de fracàs en el

[available+on+Saturday+12th+August+at+3:00+EDT+/-+8:00+BST+/-+12:30+IST+/-+15:00+SGT+for+4+hours+for+es-sential+maintenance.+Apologies+for+the+inconvenience.](#) [Consulta: 12 d'agost 2017]

²⁸ PubMed.gov, "Function of the inv(16) fusion gene CFBF-MYH11", <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11561156> [Consulta: 9 d'agost 2017]

tractament infantil, sobretot en aquells que no procedeixen a un transplantament de cèl·lules mare al·logènica.²⁹

t(8;16) (MYST3-CREBBP): Fusiona el gen MYST3 del cromosoma 8p11 amb el CREBBP del cromosoma 16p13. Les cèl·lules blàstiques presenten una etapa de diferenciació mielomonocítica i es caracteritzen per un fenomen d'eritrofagocitosi amb fortes peroxidases i esterases.

És poc freqüent en els nens però està relacionat amb una edat menor en el moment del diagnòstic (1-2 anys), leucèmia cutània i coagulació intravascular disseminada, entre d'altres. Gran part dels nadons diagnosticats amb LMA amb aquesta translocació en el primer mes de vida mostren remissió espontània, tot i que poden recidivar en un temps (mesos o anys), per la qual cosa, s'ha d'assegurar una vigilància estreta a llarg termini.³⁰

t(7;12)(q36;p13): és una reordenació cromosòmica recurrent que implica el gen ETV6/TEL (12p13) i un punt de ruptura heterogènia a 7q36. Afecta al 30% dels lactants que pateixen LMA, tot i que és extremadament estrany en nens infants i majors. S'associa amb un resultat deficient i un risc alt de fracàs del tractament. En alguns casos, només es pot detectar mitjançant hibridació fluorescent in situ (HFIS).³¹

t(15;17)(q22;q21): dona lloc al gen de fusió PML-RARA i és específica en LMA promielocítica. Representa al voltant del 15% dels casos amb leucèmia mieloide aguda. Aquest gen produït actua com un inhibidor de les funcions de creixement i diferenciació normal dels gens PML i RARA. En el moment del diagnòstic, són freqüents les alteracions de la coagulació i la leucopènia (disminució del nombre de leucòcits a la sang) o leucocitosi (augment del nombre de leucòcits).

²⁹ MetaSystems Probes, "L t(6;9) DEK / NUP214 Translocation/Dual Fusion Probe, <https://metasystems-probes.com/en/probes/x1/d-5097-100-og/> [Consulta: 9 d'agost 2017]

³⁰ Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology, "t(8;16)(p11;p13) KAT6A/CREBBP, <http://atlasgeneticsoncology.org/Anomalies/t0816ID1018.html> [Consulta: 9 d'agost 2017]

³¹ PubMed.gov "High incidence of t(7;12)(q36;p13) in infant AML but not in infant ALL, with a dismal outcome and ectopic expression of HLXB9", <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16646086> [Consulta: 9 d'agost 2017]

Alteracions del cromosoma 11q23: en el 5-10% dels casos de LMA es presenten delecions o translocacions amb el gen MLL a la banda 11q23. Aquest subgrup molecular està format per un conjunt heterogeni d'anomalies citogenètiques. Acostuma a relacionar-se amb una menor supervivència, tot i que el cromosoma implicat en la translocació amb el 11q23 és de gran importància a l'hora d'establir el pronòstic.

t(6;9)(p23;q34)/(DEK-NUP214): té poca incidència, ja que només es detecta en el 0,5-1% dels pacients adults amb LMA. S'associa a un mal pronòstic amb una supervivència global als 10 anys del 23%. Aquest pronòstic desfavorable podria estar relacionat amb la seva freqüent associació (fins en un 76% dels casos) a la FLT3 explicada anteriorment, donant lloc a la inhibició de la proteïna en aquest subtipus de LMA (DEK-NUP214).

Inv(3)(q21q26.2)/RPN1-EVI: també es pot trobar en forma de translocació t(3;3) i es detecta en aprox. un 1-2% de totes les LMA, donant lloc al gen de fusió RPN1-EVI. Aquesta reordenació cromosòmica augmenta l'expressió del gen EVI i s'associa amb un mal pronòstic i una menor supervivència.

2.10 DETERMINISME I PREDISPOSICIÓ

- ➔ **Determinisme genètic:** defensa la idea que l'ésser humà està condicionat per la seva informació genètica. Fins i tot el nostre comportament i la nostra manera de ser depenen dels gens. El subjecte no pot fer res contra la seva herència genètica perquè tot està a l'ADN. El determinisme proposa una interpretació lineal dels esdeveniments. El codi genètic vindria a ser com una espècie de carta que defineix a la perfecció com serà la vida d'una persona perquè, en teoria, tot està escrit als gens.³²

³² Definición ACB, "Definición de Determinismo Genético", <https://www.definicionabc.com/salud/determinismo-genetico.php> [Consulta: 5 de juliol 2017]

→ **Predisposició genètica:** també és anomenada susceptibilitat genètica i fa referència a l'augment de la probabilitat d'una persona a partir una determinada malaltia, degut a les característiques dels gens.

La raça negra, per exemple, és més propensa al càncer que la blanca. Però, a part del risc propi de cada raça, n'hi ha també de familiars. Les mutacions hereditàries es transmeten a la descendència, incrementant considerablement la possibilitat de patir aquesta malaltia.

Tot i això, en un article de principis del 2008, es descrivia el cas de dues bessones, genèticament idèntiques i criades en el mateix entorn, exposades més o menys als mateixos factors ambientals. Una de les germanes patia una forma infantil de leucèmia, mentre que l'altra, no. En ambdues bessones es van detectar cèl·lules precursors de la leucèmia però només van evolucionar fins a convertir-se en canceroses en una d'elles. Això demostra que la predisposició genètica no és determinant, també cal tenir en compte l'entorn i l'atzar.³³

Resumint, és evident que la genètica condiciona la vida dels éssers humans, també en l'àmbit de la salut. No obstant això, no és l'única condició important, sinó només un factor més.

Els genomes dels éssers humans presenten petites diferències que s'observen en els fenotips i, en algunes ocasions, poden augmentar la predisposició a patir malalties complexes.

La genètica clàssica indica que el genotip dicta el fenotip. Tot i això, actualment se sap que l'origen i el desenvolupament de la majoria de les malalties és el resultat d'una interacció complexa entre el genotip, el nostre entorn i la naturalesa de qualsevol que inicia el dany cel·lular, tissular, orgànic o sistèmic.

³³ NIH, "Diccionario de cáncer", <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?cdrid=460153>

[Consulta: 5 de juliol 2017]

Definición.de, "Definición de Predisposición", <http://definicion.de/predisposicion/> [Consulta: 5 de juliol 2017]

2.11 L'EPIGENÈTICA

Aquest terme fa referència a una sèrie d'alteracions heretables en l'expressió genètica que no estan causades directament per un canvi en la seqüència de nucleòtids de l'ADN. Alguns exemples serien les alteracions de la cromatina mitjançant la metilació dels residus de la citosina en els dinucleòtids CpG, la modificació d'histones mitjançant l'acetilació o metilació i canvis en l'estructura jeràrquica de la cromatina d'ordre major.

Igual que les alteracions genètiques, aquests canvis poden produir efectes funcionals. Per això, els canvis epigenètics s'han suggerit com a biomarcadors de risc i indicadors de resposta al tractament.

L'epigenètica s'ocupa de l'estudi de situacions heretables però, al contrari que en la genètica, aquestes no depenen dels mateixos factors i no segueixen les mateixes regles. D'aquesta manera, si la informació genètica està codificada en la seqüència d'ADN, l'epigenètica s'ocupa d'estudiar la informació que es pot transmetre sense que estigui codificada en la seqüència d'ADN.

Tal com ho explica el doctor Manel Esteller per facilitar-ne la comprensió, si ens imaginem que la informació continguda en l'ADN és equivalent al text, a les lletres d'un llibre, les modificacions epigenètiques serien l'estil de lletra, les majúscules, la negreta i la cursiva, els subtítols, els signes de puntuació i, en general, la informació no continguda estrictament en l'abecedari, però que és imprescindible per donar sentit al llibre. Així doncs, la genètica seria l'abecedari, i l'epigenètica, l'ortografia i la gramàtica. Tot i que la informació estigui continguda en les lletres del text, la manera en què arriba també és important i influeix en la percepció del lector.

Doncs, de manera similar, la naturalesa fa servir també un codi de signes que li permet manipular les dades que estan contingudes en l'ADN, de manera que la informació integrada en les modificacions epigenètiques té una importància equiparable a la informació genètica, que es troba escrita amb les lletres de l'ADN.

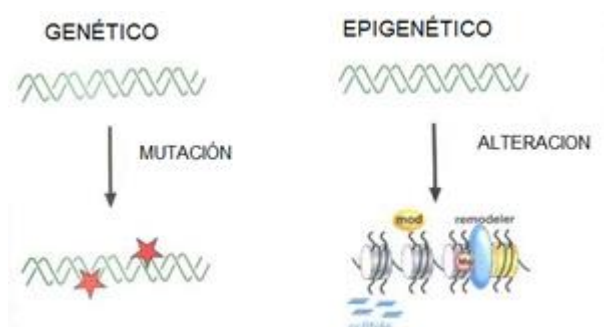


Fig. 12: diferències entre mutació genètica i alteració epigenètica. (Imatge 19)

2.11.1 LA METILACIÓ DE L'ADN

Consisteix en l'addició d'un grup metil a una altra substància i es tracta d'una modificació epigenètica de les histones, que també afecten les funcions de la cromatina.

Mitjançant aquesta modificació, la cèl·lula pot modular l'expressió dels gens que afectava. Té lloc durant la transcripció de les cèl·lules eucariotes i té efectes profunds en la manera com s'expressen els gens.

Aquest procés sol produir-se en combinacions CG o CpG (on "p" simbolitza l'esquelet de l'ADN que uneix la citosina amb la guanina). No obstant això, també es pot trobar en C seguides d A. Això té importància a l'hora de determinar amb quines proteïnes s'uneix aquest ADN metilat. Hem d'entendre la metilació com "l'accentuació de determinades bases", i té lloc de la mateixa manera en la cadena d'ADN com en la seva complementària.

Aquest procés es llegirà més endavant en el nucli de la cèl·lula, ja que és una informació apart. És com si un mateix substrat físic s'utilitzés per transmetre una doble informació. La metilació de l'ADN es produeix com a conseqüència de l'acció de tota una maquinària especialitzada i és producte de l'activitat d'uns enzims anomenats ADN metiltransferases o DNMT.

Actualment, se sap que aquests grups CpG no són gaire abundants en el genoma dels mamífers. No obstant això, sí que existeixen regions curtes en què la densitat de CpG és elevada. S'anomenen **illes CpG** i, normalment, coincideixen amb regions reguladores de gens. Cal recordar que les regions reguladores de gens són les que controlen quan i com s'activa aquell gen. Les regions codificadores, en canvi, són les que contenen la informació per formar les proteïnes.

Com que les regions reguladores de molts gens són riques en CpG, és com si estiguessin preparades per ser accentuades amb grups metil. Tot i això, analitzant l'estat de metilació de les citosines en els grups CpG dels mamífers, s'observa que les seqüències que no estan en una illa, es troben metilades. Al contrari, les que sí que formen part d'una illa CpG, solen no estar-ho. Però igualment, no importa si les citosines estan metilades o no, ja que això no afecta la seqüència.

On sí que afecta la metilació és en la transcripció. Quan una molècula d'ADN es copia en forma d'ARNm i es troba amb una seqüència metilada, directament es produeix una repressió de la transcripció i s'apaga el gen. Per tant, la metilació en les illes CpG actua com a senyal per prohibir la transcripció del gen sobre el qual ha produït la metilació. Llavors, podem arribar a la conclusió que aquest procés serveix per cridar o aturar la maquinària quan cal fabricar les proteïnes.

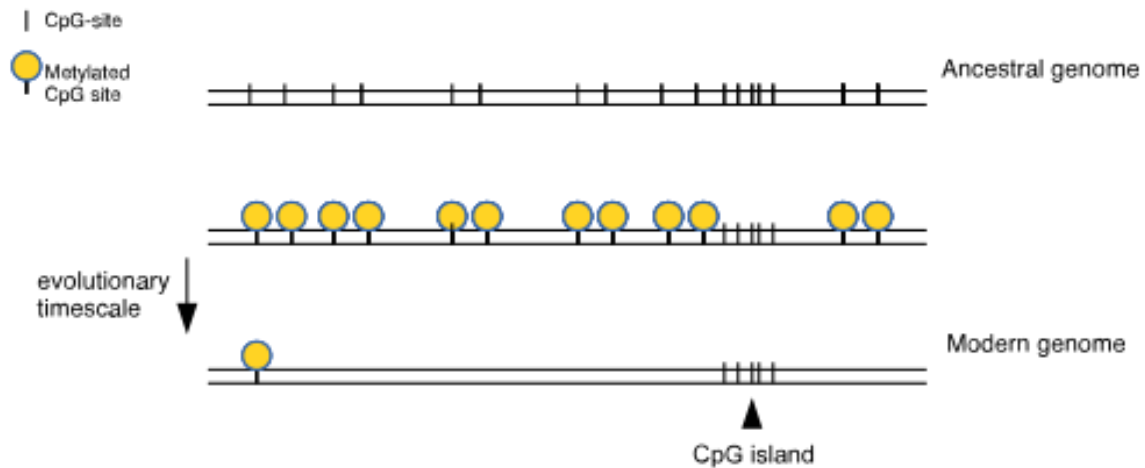


Fig. 13: es representa gràficament el procés de metilació. L' illa CpG no es metila. (Imatge 20)

Com a efecte de la metilació, la cromatina es torna més compacta. Això faria més inaccessible les zones reguladores de gens a la maquinària transcripcional i, per tant, provocaria un descens de l'activitat de transcripció, és a dir, de l'expressió dels gens. Aquesta observació va portar a la investigació de la relació que hi hauria entre la metilació de l'ADN i el canvi de compactació de la cromatina.

Es va arribar a la conclusió que existien certes proteïnes o factors nuclears que tenien la capacitat de reconèixer l'ADN i unir-s'hi de manera diferent, en funció de si aquest es trobava metilat o no. Més concretament, podríem parlar del descobriment de la part de la proteïna MeCP2 que li dona la capacitat d'unir-se a l'ADN metilat. Aquest fragment es troba també en les proteïnes MBD1, MBD2, MBD3 i MBD4. Aquestes cinc proteïnes esmentades constitueixen la família de proteïnes amb afinitat per ADN metilat. Tenen la capacitat d'establir associacions estables amb altres proteïnes que modifiquen la cromatina, formant complexos.

El descobriment d'aquestes proteïnes va ser important perquè va establir la connexió entre la metilació de l'ADN i les modificacions de la cromatina a l'hora de determinar si els gens s'han d'expressar o no. D'aquesta manera, explicava el mecanisme pel qual la

metilació de l'ADN reprimia l'activitat dels gens. La seva difusió va ajudar a establir contactes i intercanvis d'informació entre els grups d'investigació que treballaven en àrees molt separades, com ara la metilació de l'ADN i les seves implicacions en el càncer i les investigacions sobre la cromatina.

2.11.2 CÀNCER, UNA MALALTIA EPIGENÈTICA

Tal com diu el dr. Esteller, “el càncer també es pot entendre com una malaltia epigenètica”. Hi ha una connexió entre la metilació i aquesta patologia humana. De fet, el terme de càncer fa referència a l'expressió dels canvis genètics i epigenètics que s'acumulen en les cèl·lules d'un organisme. Per tant, això comportaria a la pèrdua del control dels mecanismes de reproducció cel·lular.

Tot i que encara no se sap per què la metilació es torna boja en pacients amb càncer, sí que s'ha estudiat que en la cèl·lula cancerosa comença un procés de desmetilació progressiva dels CpG (que en teoria estarien metilats) i se situen en la part codificant dels gens. D'altra banda, les illes CpG es metilen (quan no ho haurien de fer) i aquesta hipermetilació comporta el silenciament transcripcional dels gens que controlen.

A Baltimore i Los Angeles es va començar a estudiar la inactivació epigenètica en el càncer, descobrint que la metilació de l'illa CpG en el gen p16INK4a és un mecanisme comú d'inactivació en aquesta malaltia.

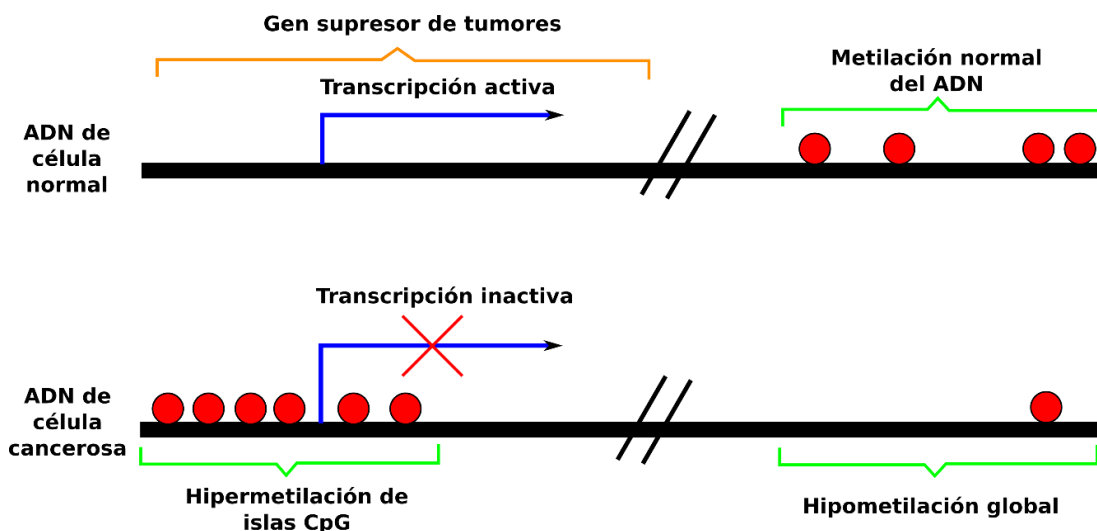


Fig.14: diferència entre la metilació entre cèl·lules normals i canceroses. A les cèl·lules canceroses, les illes CpG s'hipermetilen, mentre que els altres grups CpG estan hipometilats. Això afecta seriosament l'expressió genètica. (Imatge 21)

Una hipometilació és una pèrdua de metilació global del genoma. Això pot afectar oncogens, ocasionant una sobreexpressió massiva d'aquests. La desmetilació global que té lloc en el càncer bàsicament afecta els cossos dels gens més que les illes CpG, les quals en teoria, ja es troben desmetilades. També se sap que hi pot haver una hipermetilació de bona part dels gens supressors de tumors. En les cèl·lules malignes, per exemple, algunes illes CpG de gens supressors són hipermetilades i es tracta, probablement, d'un fenomen progressiu, en contrast amb l'aparició sobtada d'una mutació. És possible que l'hipermetilació desregulada sigui necessària per produir l'hipermetilació indispensable que donarà lloc al silenciament transcripcional.

2.11.3 L'HIPERMETILACIÓ

A dia d'avui, es coneixen dues teories que pretenen explicar aquest fenomen. Una apunta que té com a inici centres normals de metilació que envolten l'illa CpG (que normalment no està metilada en una cèl·lula normal), mentre que la segona proposa que es produeix un primer focus de metilació aberrant o hipermetilació i a partir d'allí es va propagant.

L'hipermetilació sempre té lloc en una zona concreta del gen, a diferència de les mutacions, que es produeixen en molts llocs al llarg de la seqüència d'un gen.

Algunes illes són metilades probablement perquè les DNMT fallen a l'hora de reconèixer les seqüències que han de metilar i ho fan en illes que normalment no són percebudes per aquests indicadors.

Es considera que un gen té una alta freqüència de metilació si aquesta és major a un 40%, una freqüència intermèdia entre un 20 i un 40% i una baixa si és menor (segons Luis Zavala, 2007).

2.11.4 MECANISMES D'EVOLUCIÓ TUMORAL

El tumor és un ésser canviant amb una gran rapidesa de proliferació. La selecció natural actua a petita escala dins d'un tumor.

Tal com s'ha explicat anteriorment, la cèl·lula tumoral pateix en molts casos una activitat de proliferació descontrolada, deguda bàsicament al descontrol de les seves DNMT, donant lloc a l'hipermetilació de les illes CpG de molts gens. Això, òbviament, suposarà

el silenciament transcripcional dels gens afectats i, com a conseqüència, no podrà expressar-se. Depenent dels gens on tingui lloc aquest procés, l'impacte serà major o menor. De fet, quan la metilació afecta gens que no tenen cap connexió amb la proliferació cel·lular, no se'n nota l'efecte. En canvi, sí que té una major importància quan es metilen gens essencials per obligar les cèl·lules a respectar les lleis de l'organisme com, per exemple, els que quan funcionen correctament eviten la proliferació descontrolada de les cèl·lules o els encarregats de minimitzar el risc de patir mutacions. Provocant el silenciament d'aquests gens, la cèl·lula es transformarà en cancerosa.

Estudiant els gens d'un tumor, s'observa que tots els encarregats de mantenir la cèl·lula a ratlla estan hipermetilats. Els efectes de la metilació són transmissibles a la descendència, igual que els de les mutacions.

Finalment, cal tenir en compte que el càncer és una malaltia amb múltiples vies i lesions gèniques, de manera que per conduir al desenvolupament d'un tumor, són necessaris tant els canvis genètics (mutacions, delecions, amplificacions i translocacions de segments d'ADN) com les alteracions epigenètiques que modifiquen l'herència dels estats d'expressió genètica (metilació).

Un benefici d'aquests descobriments sobre la metilació dels gens és que es pot detectar fàcilment, utilitzant mètodes ràpids i senzills, perquè es poden descobrir cèl·lules canceroses en nòduls limfàtics, saliva, orina i semen. S'obté l'ADN d'aquestes mostres relativament fàcils d'aconseguir i, si es troben illes CpG metilades, es pot sospitar de la presència de cèl·lules canceroses.

2.11.5 LA METILACIÓ EN LA LEUCÈMIA

Tot i que hi ha una uniformitat relativa en la presentació clínica d'aquesta malaltia, la LMA es caracteritza per una àmplia varietat d'anormalitats citogenètiques. Per algunes alteracions moleculars s'ha demostrat una relació directa en la leucemogènesi (producció de leucèmia) però, no obstant això, s'ha comprovat en animals que les translocacions específiques i/o les inversions que es puguin produir en els gens no són suficients per causar leucèmia. Les alteracions epigenètiques hi tenen un paper protagonista.

Tal com va dir el dr. Manel Esteller, els perfils de metilació dels illots CpG dels gens supressors de tumors varien segons el tipus de tumor i són específics per ell.

Precisament per això, hi ha una gran evidència d'un perfil de metilació específica per la Leucèmia Mieloide Aguda. La metilació acostuma a tenir lloc en un grup de gens supressors de tumors (p15, p16, ESR1, IGSF4, SOCS1, RARB i DAPK).

En un estudi que es va realitzar al Laboratori de Biologia Molecular de la Facultat de Medicina de la Universitat de la Frontera, Temuco, Xile, es van utilitzar mostres de sang o medul·la òssia obtingudes al mateix moment del diagnòstic, de 33 pacients que pateixen LMA (tant de nens com d'adults), recol·lectades entre els anys 1997 i 2008 a l'Hospital "Hernán Henríquez de Temuco". No es van acceptar aquelles mostres que no contenien tota la informació necessària per determinar el diagnòstic, aquelles que es van obtenir en un moment que no fos el diagnòstic i les dels pacients als quals se'ls va canviar el diagnòstic perquè no coincidia amb el perfil de LMA. El nombre de mostres analitzades era similar pels dos gèneres i els pacients tenien entre 1 i 76 anys, amb una mitjana de 30 anys. Mitjançant una Reacció de Polimerasa en Cadena Metilació Específica (MSP) modificada prèviament amb bisulfit de sodi, es va avaluar la presència d'hipermetilació. Els resultats de l'estudi van ser els següents, representant la freqüència de metilació de cada gen afectat:

ESR1: 88%	SOSC1: 15%
RARb: 27%	DAPK: 3%
IGSF4: 27%	P16: 0%
P15: 21%	

Per obtenir aquests perfils de metilació es van explorar les dades dels set gens estudiats, establint el nombre de gens metilats per cada mostra que es prenia. Així, per exemple, hi va haver solament dos pacients que tenien 4/7 gens metilats. Un pacient no presentava metilació en cap dels seus gens. La resta, tenien 2 o 3 gens metilats, dels 7 que s'estudiaven.

Estudiant els resultats de supervivència, s'observa que no hi ha diferències significatives al comparar els sexes però sí que n'hi ha quan comparem els gens metilats. S'arriba a la conclusió que els pacients que presenten hipermetilació en els gens p15 i RARb, tenen un índex de supervivència notablement més baix que els que no tenen aquests gens metilats.

També s'ha trobat una diferència segons l'edat, en el gen ESR1, on els pacients de major edat (32 anys) tenien el gen metilat, però els d'11 anys no presentaven metilació. No obstant això, l'equip investigador de Hess, al 2008 va registrar que la metilació d'aquets gen era característica d'una edat primerenca de diagnòstic. També es coneix la teoria d'estudis anteriors que afirmen que els pacients d'edat avançada amb LMA poden presentar una menor metilació en el gen ESR1. La diferència de resultats pot ser deguda a la gran heterogeneïtat dels pacients dels grups estudiats. És considerat que, tenint en compte que és una malaltia majoritàriament d'adults, els estudis s'haurien d'haver realitzat sobre persones majors de 60 anys.

Per tant, els pacients amb LMA presenten hipermetilació de la regió promotora en alguns gens supressors de tumors, afectant negativament la supervivència. Així es va poder establir un patró de metilació determinat amb unitat clínica per aquells pacients que pateixen la malaltia.³⁴

2.12 COM POT INFLUIR L'ALIMENTACIÓ EN LA METILACIÓ DELS GENS?

El risc de desenvolupar càncer està molt relacionat amb els nostres hàbits dietètics, de manera que el seu desenvolupament i els defectes cognitius són deguts a dèficits alimentaris. Els mecanismes epigenètics de metilació de l'ADN, les modificacions de les histones, el microARN i el silenciament dels gens són els principals mecanismes implicats en el desenvolupament i la progressió del càncer en els humans i, al ser mecanismes epigenètics, tenen la capacitat d'activar-se o desactivar-se mitjançant la nutrició.³⁵

“S'estima que al voltant del 32% dels càncers poden evitar-se mitjançant canvis en la dieta.” (Dr. Manel Esteller, 2017).

La dieta pot afectar els patrons de metilació de l'ADN, ja sigui exercint un efecte directe sobre l'ADN metiltransferasa o sobre la disponibilitat de les molècules donants de grups metil o implicades en el seu metabolisme. Tanmateix, l'alimentació també pot afectar l'acetilació de les histones, influint en els enzims que les modifiquen.

³⁴ Scielo, International Journal of Morphology, “Perfil de Metilación de Genes Supresores de Tumores como Factor Pronóstico en Pacientes con Leucemia Mieloide Aguda”,

http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022011000100026 [Consulta: 20 d'agost 2017]

³⁵ CienciaBio, “Soy mi epigenética”, <http://cienciabio.com/soy-mi-epigenetica/> [Consulta: 23 d'agost 2017]

L'activitat dels enzims dependrà de la disponibilitat dels grups metil, que s'emmagatzemen en forma de s-adenosil metionina (SAM), la molècula donadora universal de grups metil.

Hi ha determinats nutrients que afavoreixen la metilació excessiva d'alguns gens, capaços d'arribar a desenvolupar un tumor. Els més destacats serien la vitamina B12 i l'àcid fòlic. Són els nutrients que regulen les concentracions de SAM. La funcionalitat dels elements involucrats en aquests metabolismes serà imprescindible pel correcte funcionament dels enzims metiltransferases. Com que aquestes vitamines intervenen en els metabolismes, constitueixen un paper crític en el manteniment de la metilació de l'ADN.

La seva importància en l'epigenètica s'explica mitjançant el fet que són els donants dels grups metil que s'afegeixen a l'ADN.

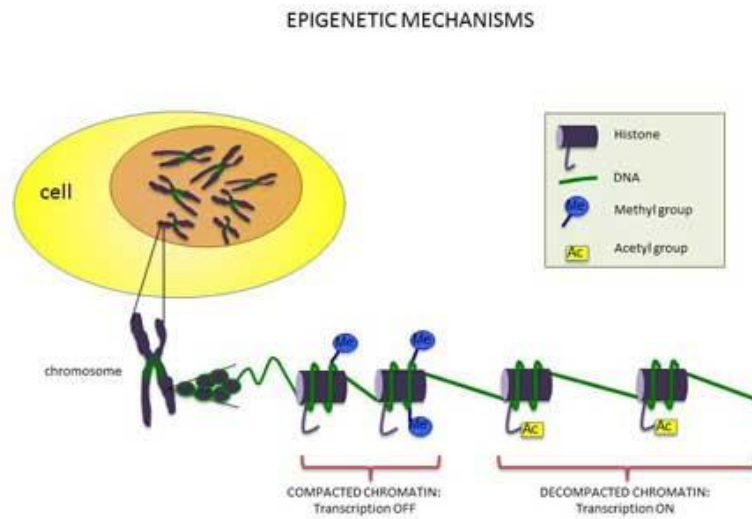


Fig. 15: addició de grups metil i acetil a la cromatina. Quan aquesta es troba compacta, se li afegeixen grups metil i no es pot transcriure. Quan no està compacta, la transcripció pot tenir lloc. (Imatge 22)

Aquests nutrients no són perjudicials en quantitats moderades, però sí que ho són en excés, ja que produeixen una hipermetilació de l'ADN.

Tots tenim un genoma diferent i per això una mateixa quantitat dels nutrients no ens afectarà a cada un de nosaltres de la mateixa manera. Alguns incorporaran amb més rapidesa els grups metil a l'ADN i les proteïnes, mentre que en els altres el procés serà més lent i seran, a més, més fàcilment excretables. Aquests cofactors, que depenen de les variables genètiques, s'anomenen polimorfismes.

L'alcohol hi té un paper semblant, ja que també altera els patrons de metilació de l'ADN. Hi ha científics que asseguren que l'alcohol resulta perjudicial tant per la salut com per l'epigenoma. Actua com a antioxidant i prooxidant en el càncer, tot i que ho fa de manera diferent en cada persona.

El tabac també provoca lesions epigenètiques i augmenta el risc de desenvolupar diversos tumors. És capaç d'alterar el patró de metilació de les nostres cèl·lules, però també l'activitat de les histones i els microARN. Això no només afecta els individus que fumen, sinó que aquestes marques epigenètiques es transmetran a la descendència. En un estudi es va demostrar que la nicotina durant l'embaràs i la lactància provoca una canvis epigenètics en les histones dels nounats, donant com a resultat alteracions en els nivells de triglicèrids en la sang i en el fetge.

L'estil de vida i la nutrició dels pares influeix en la salut dels seus descendents. L'epigenètica es passa a la descendència i aquestes modificacions poden impactar sobre la salut. Els canvis epigenètics que depenen de la nutrició són una de les claus de l'evolució, ja que permeten l'adaptació a les condicions ambientals al silenciar o augmentar l'expressió de determinats gens.

2.12.1 ALIMENTS QUE PROVOQUEN CANVIS EN LA METILACIÓ

Tal com s'ha esmentat anteriorment, la presència de vitamina B12 i àcid fòlic en els aliments proporciona grups metil a les cèl·lules.³⁶

Alguns dels aliments que contenen vitamina B12 són:

- Carn de vedella
- Fetge de porc
- Pit de pollastre
- Ous
- Llet i productes làctics
- Peix

³⁶ Botanical Online, "Alimentos ricos en vitamina B", <http://www.botanical-online.com/alimentosricosenvitaminab.htm> [Consulta: 23 d'agost 2017]

Aliments que contenen àcid fòlic:

- Espinacs
- Lenties
- Espàrrecs
- Bròquil
- Taronja i altres cítrics
- Cols de Brussel·les
- Pans i cereals

2.13 FUNCIONAMENT DE L'EXPRESSIÓ GENÈTICA

L'expressió gènica fa referència al procés complet pel que es descodifica la informació continguda en un gen amb l'objectiu de sintetitzar una proteïna o una ARN (en cas dels gens no codificants). La regulació d'aquest fenomen comprèn tots aquells processos que determinen quins són els gens que s'han d'expressar en cada moment, la intensitat amb la qual ho han de fer i sota quines condicions en una cèl·lula específica, el que acaba definint el tipus i la quantitat de proteïnes sintetitzades.

Aquest conjunt de processos consta de diversos nivells:

- **Pretanscripcional:** la regulació de la disponibilitat de l'ADN per la seva transcripció. Pot ser regulat per la condició física o bioquímica de l'ADN. El grau de condensació de la cromatina determina quines regions es poden transcriure i quines no. Aquesta disponibilitat bioquímica de l'ADN pot variar en funció dels canvis epigenètics. La metilació se sol associar amb un silenciament dels gens. L'acetilació dels residus de lisina en l'extrem amino terminal de les histones disminueix la càrrega positiva de les proteïnes i, per tant, redueix la seva afinitat per l'ADN, cosa que facilita l'alliberament de l'ADN del nucleosoma i li permet tenir una major disponibilitat per la transcripció.
- **Transcripcional:** en els organismes eucariotes, consisteix en transferir la informació emmagatzemada a l'ADN en una molècula d'ARN. Aquesta etapa és el punt principal de regulació de l'expressió d'un gen.

Cada gen conté una o diverses seqüències promotores que indiquen on s'ha d'iniciar. El promotor basal és identificat per l'ARN polimerasa II, que s'uneix a l'ADN i inicia la transcripció sobre una de les fibres amb l'addició de ribonucleòtids trifosfats. L'allargament de la cadena naixent de RNA continua en direcció 3' → 5', fins a completar la seva síntesi. La molècula d'ARN (transcrit primari) s'allibera de l'ARN polimerasa, que també es dissocia de l'ADN.

Els llocs de control transcripcional són seqüències d'ADN d'unió a proteïnes com, per exemple, els promotors. Els factors de transcripció són proteïnes que estimulen o reprimeixen l'expressió d'un gen. Interactuen amb diverses seqüències reguladores de la transcripció. Per donar com a resultat l'expressió gènica, són necessaris la síntesi, activació i disponibilitat dels diversos factors de transcripció segons les condicions del medi cel·lular.

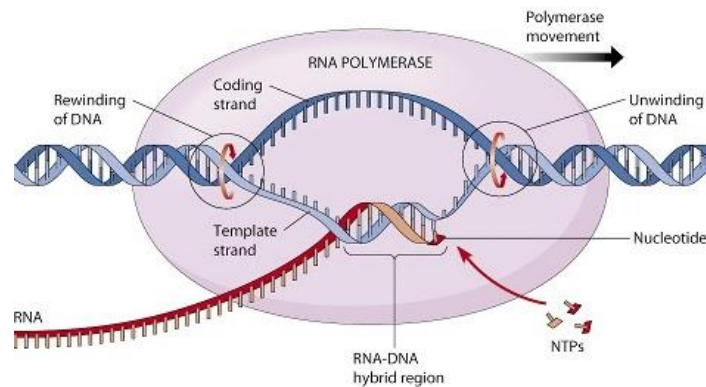


Fig. 16: procés de la transcripció a les nostres cèl·lules (Imatge 23)

- **Processament:** Un cop acabada la transcripció, la molècula obtinguda s'ha de modificar per convertir-se en ARN funcional. Aquestes modificacions consisteixen en la síntesi del casquet 5' i en la poliadenilització de l'extrem 3'.
- **Transport:** La formació del casquet consisteix en l'addició d'un grup metil, i això evita la digestió enzimàtica de l'ARNm, participa en el seu transport cap al citoplasma i facilita l'inici de la traducció.
- **Estabilització ARNm:** En la poliadenilització, s'agrega una llarga cadena d'adenines a l'extrem 3'. Aquesta modificació estabilitza la molècula d'ARN m en el citosol i evita que sigui degradada per nucleases, prolonga la seva vida mitjana i facilita la seva unió als factors iniciadors de la traducció.

- **Maduració de l'ADN (splicing):** el transcrit passa per una altra modificació que consisteix en l'eliminació de les seqüències no codificadores (introns) de manera que només romandran els exons, que sí que codifiquen. Es forma un bucle amb el tros a escindir, es talla aquest tros i es tornen a connectar els extrems exònics del transcrit. Hi participen moltes proteïnes anomenades factors de processament. S'obtindrà, com a resultat, un ARNm madur que es traduirà, més endavant, en una proteïna completa. En ambdós extrems de la molècula romandran seqüències curtes no codificadores que participen en el control de la traducció.

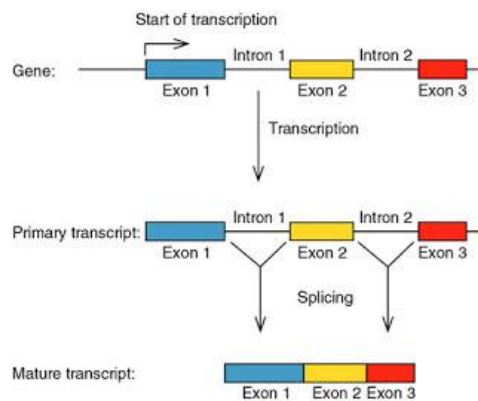


Fig. 17: procés d'eliminació dels introns, maduració de l'ADN (Imatge 24)

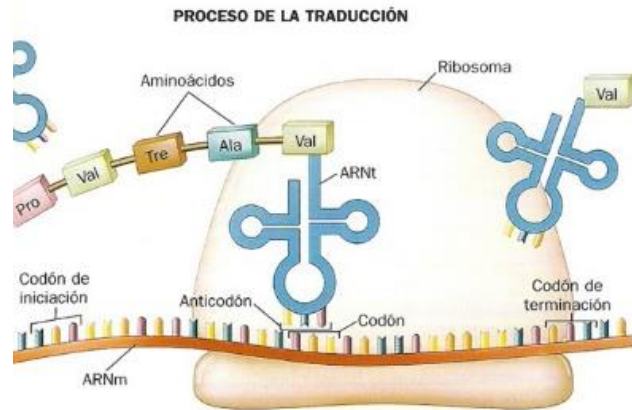
- **Traducció:** consisteix en transferir el missatge codificat en l'ARNm en forma de nucleòtids cap a la seva seqüència d'aminoàcids corresponent, amb l'objectiu de sintetitzar una proteïna o polipèptid.

Es fa en tres etapes (iniciació, elongació i terminació) i comença quan l'ARNm s'associa amb les subunitats dels ribosomes i un ARNt, amb un anticodó (complementari al codó de l'ARNm), transporta el primer aminoàcid. Seguidament, l'ARNm va llegint codons i l'aminoàcid que li correspon a cada un s'uneix a la cadena del polipèptid. Això es duu a terme successives vegades. En l'etapa final, la proteïna terminada s'allibera del ribosoma. Això succeeix quan un codó STOP interromp la traducció. Una proteïna anomenada factor d'alliberació trenca l'enllaç entre la proteïna i l'ARNt. El polipèptid obtingut pot sortir del ribosoma a través d'un túnel en la subunitat gran d'aquest orgànu.

Un cop el polipèptid ja s'ha traduït, s'ha de plegar en la seva forma tridimensional correcta per poder dur a terme la seva funció. Alguns han de ser modificats químicament o transportats a certs orgànuls per poder funcionar.

La detecció d'errors de transcripció en la molècula d'ARNm afavoreix la seva degradació per evitar la síntesi de proteïnes errònies.

Fig. 18: procés de la traducció de l'ADN a les cèl·lules eucariotes. S'aconsegueix un polipèptid format per diversos aminoàcids. (Imatge 25)



2.13.1 EL PAPER DE LES VITAMINES EN L'EXPRESSION GENÈTICA

Les vitamines són compostos orgànics que, generalment, no són sintetitzades pels organismes i per això les hem d'ingerir juntament amb els altres nutrients dels aliments. Són necessàries en petites quantitats i essencials per mantenir un metabolisme adequat. La vitamina B forma part del grup de les hidrosolubles., l'activitat fonamental de les quals és actuar com a cofactors enzimàtics. No obstant això, se'ls hi ha atribuït un paper important en l'expressió dels gens.

Dins del grup de vitamines B, trobem les que més podrien influenciar l'aparició d'una leucèmia. Estem parlant de la vitamina B12 i la B9, que correspondria a l'àcid fòlic.

→ **La vitamina B12**, també coneguda com cianocobalamina, és un compost que, per ser absorbit, s'ha d'unir al factor intrínsec produït a l'estomac. Actua com a coenzim. La seva influència en l'expressió genètica s'enfoca en dos camps: la regulació de les concentracions sèriques de l'homocisteïna i la inducció de la neuropatia associada a la deficiència de vitamina B12.

La sintetasa de metionina (SM) transforma la homocisteïna en metionina mitjançant la transferència de grups metil. Per tant, aquest enzim determinarà les concentracions sèriques d'homocisteïna. Quan aquest aminoàcid es troba en alts nivells, el potencial de la metilació és més baix. La vitamina B12 augmenta l'activitat enzimàtica de la sintetasa de metionina, deguda a un augment de la quantitat de proteïna disponible. Com que en la concentració de l'ARNm no es van trobar modificacions, es creia que l'efecte d'aquesta vitamina era postranscripcional.. No obstant això, es va descobrir al 2003 que

la molècula d'ARNm de la SM té un element que actua com a resposta a la vitamina B12 que, quan s'uneix a la vitamina, fa més eficient la traducció. Per això, la quantitat de proteïna augmenta tot i que la de l'ARNm, no.

També té un paper important en el manteniment del metabolisme normal del sistema nerviós i de com el seu dèficit disminueix la síntesi de factors tròfics i augmenta la producció de mediadors inflamatoris inductors de danys. La deficiència de la cobalamina induïx una disminució del factor de creixement epidèrmic (EGF) en el líquid cefaloraquídi i una disminució de l'ARNm en neurones i cèl·lules del teixit nerviós de determinades regions cerebrals. L'EGF és indispensable pel correcte desenvolupament i funcionament del sistema nerviós central dels mamífers. Una dieta rica en B12 permet normalitzar les concentracions de diversos factors, com el de necrosis tumoral alfa o l'EGF.

Les dietes pobres o enriquides amb grups metil durant el període de gestació canvien el genotip. Això s'ha relacionat amb una elevada predisposició a alguns tipus de càncer, obesitat, problemes cardiovasculars...

→ **La vitamina B9**, coneguda com àcid fòlic, és un dels nutrients més estudiats en quant a canvis epigenètics. En els aliments, aquesta vitamina es troba associada a àcid glutàmic, formant estructures polimèriques que han de ser metabolitzades per enzims pancreàtics per poder ser absorbides. Això, juntament amb la seva sensibilitat a la calor i a l'oxigen, fa que la disponibilitat de l'àcid fòlic en la dieta sigui baixa, augmentat el risc de patir el seu dèficit.

Intervé en el metabolisme d'aminoàcids i en la síntesi de nucleòtids com a transportador d'unitats monocarbonades senzilles. La seva forma coenzimàtica és tetrahidrofolat (THF). Es genera a partir de dues reduccions consecutives de l'àcid fòlic per acció de la dihidrofolat reductasa. El THF pot ser metilat. En aquesta condició, pot ser reduït per la tetrahidrofolat reductasa, per poder participar en la metilació de la homocisteïna i sintetitzar metionina. Aquesta metionina es converteix en S-adenosil metionina (SAM) que, com ja hem dit anteriorment, és el principal donador de grups metil de l'organisme. Els grups metil són indispensables per la metilació d'àcids nucleics (ADN i ARN).

Quan l'aportació d'àcid fòlic és limitada, afecta la producció de les vies púriques i primidíniques i s'alteren les vies metabòliques necessàries per mantenir els patrons de metilació de l'ADN. Ambdues circumstàncies augmenten el risc de patir càncer. Depenent dels gens afectats, el tumor que es desenvoluparà també serà diferent.

2.13.2 ANÈMIA PER DÈFICIT DE VITAMINA B12

Apart del paper fonamental que desenvolupa la vitamina B12 en el creixement i la divisió cel·lular i en el metabolisme dels àcids nucleics, alguns àcids grassos i aminoàcids, també participa de manera activa en els teixits que es regeneren ràpidament, com seria el cas de les cèl·lules de la sang.

Es produeix anèmia quan els glòbuls vermells del nostre organisme són escassos o es fabriquen malament i resulten defectuosos per realitzar la seva funció de transport de l'oxigen a tots els teixits. L'anèmia pot sorgir causada per una deficiència de la quantitat de vitamina B12 o àcid fòlic a l'organisme.

Tal com s'ha explicat anteriorment, la vitamina B12 té un paper essencial en la síntesi d'ADN. Quan existeix una carència d'aquesta vitamina, es deteriora la capacitat de síntesi d'ADN de les cèl·lules del nostre organisme, i aquesta capacitat és essencial perquè existeixi multiplicació cel·lular. Tanmateix, la carència de vitamina B12 comporta un alentiment de la producció de les cèl·lules, sobretot si la proliferació cel·lular del teixit ha de ser major. Quan parlem de teixits amb gran proliferació, ens referim principalment a la medul·la òssia, on s'estan formant contínuament glòbuls vermells, leucòcits, plaquetes...

Per tant, el dèficit de vitamina B12 acaba donant lloc a anèmia (escassetat de glòbuls vermells), leucopènia (escassetat de glòbuls blancs) i trombocitopènia (dèficit de plaquetes), perquè empitjora la producció en general de les cèl·lules de la sang.³⁷

³⁷ NetDoctor, "Anemia por déficit de vitamina B12", <http://netdoctor.elespanol.com/articulo/anemia-por-falta-vitamina-b12> [Consulta: 2 de setembre 2017]

3 MARC PRÀCTIC

3.1 ESTUDI DIETÈTIC

Tenint en compte la influència de la vitamina B12 en la metilació de l'ADN, es realitzarà un estudi sobre quina és la quantitat de vitamina que s'ingereix cada dia, en 4 dietes diferents. Si un excés del consum d'aquests altera la metilació de l'ADN, quan els gens mutats, tant genèticament com epigenèticament, estiguin relacionats amb la leucèmia, es desenvoluparà aquesta malaltia en la persona afectada.

El treball consistirà en calcular quines són les dietes que aporten més vitamina B12 per així determinar si el risc de desenvolupar una leucèmia mieloide aguda (o qualsevol tipus de càncer, en general) serà major o menor.

S'estudiarà l'alimentació de les següents dietes: **mediterrània, asiàtica tradicional, estatunidenca i africana**. A partir d'aquí, es crearà, per a cada dieta, un menú seguint les seves característiques bàsiques. Al final, s'estudiarà la quantitat de vitamina B12 ingerida. L'objectiu de la pràctica és acabar elaborant uns gràfics que incloguin la quantitat de vitamina B12 que aporten a l'organisme les persones que segueixen cada tipus de dieta i, a més a més, de quins aliments obtenen aquest nutrient.

Tant la deficiència com l'excés són perjudicials, i més quan es tracta de nutrients necessaris per dur a terme les funcions dels gens i la seva expressió genètica. Precisament per això, s'intentarà trobar la millor dieta per mantenir aquestes proporcions a ratlla.

Tot i això, però, s'ha de tenir en compte que hi ha diversos factors que influeixen en l'aparició d'aquesta malaltia i nosaltres només ens centrarem en el de l'alimentació, basada en la ingestió de vitamines mitjançant els aliments consumits.

3.1.1 LA DIETA MEDITERRÀNIA

La dieta mediterrània és un patró alimentari que es complementa amb la pràctica d'exercici físic i el clima dels països confrontants amb el mar Mediterrani, i que té múltiples beneficis per la salut.

En termes d'alimentació, aquesta dieta es basa en els ingredients propis de l'agricultura local dels països amb clima mediterrani, sobretot Espanya i Itàlia. Consisteix en reduir el consum de carns i hidrats de carboni en benefici de més aliments vegetals i greixos monoinsaturats.

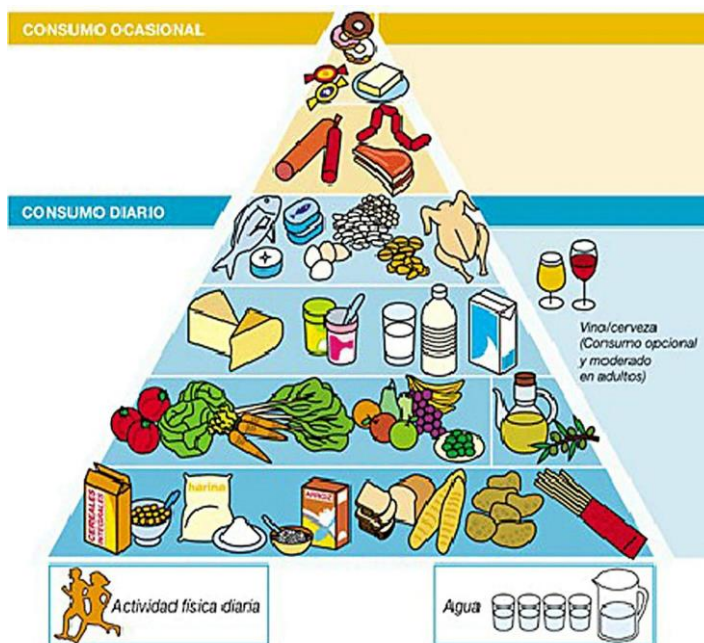
Algunes de les seves característiques principals són:

- Abundància d'aliments d'origen vegetal, fruites, verdures, pa, pasta, arròs, cereals, llegums i patates.
- Consumir aliments de temporada en el seu estat natural, escollint sempre els més frescos.
- Utilitzar l'oli d'oliva com a greix principal.
- Consumir diàriament una quantitat moderada de formatge i iogurt.
- Consumir un cop per setmana peix (preferentment blau), aus i ous.
- El consum de fruits secs, mel i olives és moderat.
- La carn vermella només alguns cops al mes.
- És aconsellable el consum moderat de vi tint normalment durant els àpats.
- Canviar la sal per una alternativa natural, com vindrien a ser les herbes aromàtiques.
- Realitzar activitat física per tenir un estil de vida saludable

- Els hidrats de carboni aportaran el 50% de l'energia total diària. Convé que siguin carbohidrats complexos, com pasta, arròs, patates, pa i llegums, en lloc de gelats i brioixeria. Les fruites i verdures, que són riques en fibra, asseguraran les vitamines, minerals i antioxidants suficients.
- Els greixos o lípids aportaran aproximadament el 35% de l'energia total necessària en un dia. Es prefereixen els greixos d'origen vegetal (fruits secs i oli d'oliva) abans que les d'origen animal, amb l'excepció del peix blau, que contribueix a prevenir problemes cardiovasculars.

La ingesta d'àcids grassos saturats s'hauria de situar sota el 10%. Els àcids grassos poliinsaturats no haurien d'ingerir-se en una proporció major del 8%. Els monoinsaturats, poden proporcionar fins el 15% de l'energia.

- El 15% restant, provindrà de les proteïnes. Aquestes ajuden a regenerar el teixit de l'organisme. Les d'origen animal (ous, llet, carn i peix) són més completes que les d'origen vegetal (llegums i cereals). Tot i això, quan els vegetals es combinen adequadament (lenties amb arròs) aporten una proteïna de qualitat similar a l'animal, però sense colesterol ni greixos saturats.



(Imatge 26)

MENÚ

Àpat	Aliments	Quantitat vitamina B12 per cada 100g (en mcg)	Quant. B12 ingerida (mcg)
Esmorzar	250 ml llet desnatada	0,22	0,55
	2 torrades de pa (60g)	0	0
	2 porcions formatge tipus "kiri" (36g)	0,25	0,09
Refrigeri	Barreta de cereals amb trossets de xocolata amb llet (22g)	0,80	0,176
	Suc natural de taronja (200ml)	0	0
Dinar	Amanida d'enciam i tomàquet (130g)	0	0
	Filets de pollastre (125g)	0,30	0,375
	1 peça de poma mitjana (150g)	0	0
Berenar	Iogurt natural (125g)	0,30	0,375
	5 galetes integrals (27g)	0	0
Sopar	Puré de verdures (250g)	Verdures, llegums, oli d'oliva, sal: 0	0
		4 formatges en porcions (15,6g cada un): 0,28	0,17
	Flam d'ou (100g)	0,61	0,61
TOTAL			2,346

3.1.2 DIETA ASIÀTICA TRADICIONAL

Aquest tipus d'alimentació ajuda a perdre pes, mantenir-se en forma i evitar malalties cròniques. Proposa una alimentació baixa en greixos, abundant en aliments d'origen vegetal com l'arròs, les verdures i la fruita fresca, combinada amb peix i molt baixa quantitat de carn roja, sense productes làctics ni derivats.

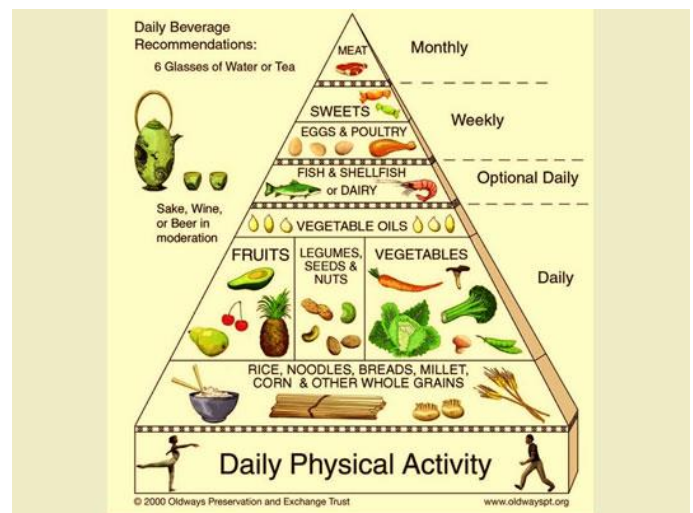
La dieta asiàtica no suggereix una quantitat determinada d'àpats o racions, sinó que fa èmfasi en l'equilibri. El contingut típic diari és d'aproximadament 1200-1600 calories, i la major part d'elles provenen d'aliments d'origen vegetal.

Es basa en el consum diari d'arròs, fideus, pa, mill, blat de moro i altres grans integrals, a més de fruites, verdures, llegums, fruits secs i olis vegetals (especialment d'oliva i canola). Cada dia es pot consumir peix i marisc, un cop a la setmana, ous, aus i dolços i, no més d'una vegada al mes, està permès el consum de carns vermelles.

A la piràmide alimentària també s'indica que s'han de consumir 6 vasos diaris d'aigua o té. El vi, al cervesa i altres begudes alcohòliques estan permeses amb moderació.

L'objectiu de la dieta asiàtica és crear benestar, mitjançant la pràctica de 10 hàbits principals:

- Limitar les begudes fredes durant els àpats per tal de millorar la digestió.
- Consumir sopes i brous regularment.
- Menjar respectant una proporció de 3 a 1: tres parts de verdura equivalen a una de carn.
- Utilitzar plats petits.
- Combinar diferents tipus d'arròs, com el negre, el marró i el roig, que són els que tenen una major quantitat de fibra.
- No consumir postres tots els dies.
- Menjar més peix.
- Prendre refrigeris saludables, a base d'algues, fruits secs i llavors. *(Imatge 27)*
- Elegir la temperatura òptima dels aliments, depenent del clima.
- Evitar la llet de vaca i derivats (es pot reemplaçar per llet d'ametlles, de coco, arròs o soja).



Els avantatges d'aquesta dieta són múltiples, ja que disposa d'una gran diversitat d'aliments i sabors i, a més a més, ajuda a la salut del cor pel seu baix contingut en greixos saturats. Al promoure el consum de peix blau, assegura l'aportació d'Omega-3 a l'organisme i fortifica el sistema immunològic, gràcies al consum d'antioxidants. És alta en fibra, cosa que augmenta la sensació de sacietat i millora el trànsit intestinal. Disminueix el colesterol i prevé el desenvolupament de certs tipus de càncer, com el de colon.

Tot i aquests pros, també té contres, i és que no és apta per dones embarassades i nens i tampoc és recomanable per persones amb necessitats específiques de nutrició. Amb la salsa de soja, s'augmenta el consum de sodi. Les receptes d'aquesta dieta són difícils de preparar i inclou aliments difícils d'aconseguir. Té una aportació baixa de calci, deguda a la restricció dels làctics i derivats, per això la probabilitat de patir osteoporosis és més alta en les persones que duen a terme aquesta dieta.

* La dieta asiàtica no suggereix una sèrie d'àpats determinats però, per obtenir les 1200-1600 kcal que se solen ingerir mitjançant aquest tipus d'alimentació, tindrem en compte els quatre àpats de la taula.

** Tots els ingredients es barregen i s'obté com un tipus d'amanida que es menjarà per esmorzar.

MENÚ

Àpat *	Aliments	Quant. vitB12 per cada 100g (en mcg)	Quant. B12 ingerida (mcg)	
Esmorzar**	1 ou dur (50g)	1,1	0,55	
	60 g de tofu	0	0	
	½ tassa espinacs	0	0	
	½ cullerada d'oli	0	0	
	½ cullerada de salsa de soia	0	0	
Refrigeri	½ tassa ametlles (70g)	0	0	
Dinar	Rotllos vietnamites de col	2 gambes grans (30g)	1,9	0,57
		30 g de fideus	0,1	0,03
		Brots de fesol	0	0
		70g alvocat	0	0
		40 g tomàquet	0	0
		15g salsa de cacauet	0	0
		Condiments	0	0
	½ tassa de pinya	0	0	
	Aigua de fruites	0	0	
Sopar	1 tassa de verdures amb curry	0	0	
	½ tassa arròs integral	0	0	
	1 tassa de bok choy al vapor (un tipus de col)	0	0	
	1 pera petita (137g)	0	0	
TOTAL			1,15	

3.1.3 DIETA AMERICANA- ESTATUNIDENCA

Es considera una de les dietes menys saludables, ja que diversos estudis demostren que més de la meitat de les calories que consumeixen a diari procedeixen d'aliments poc aconsellables.

Els aliments processats, entre els quals s'inclouen els refrescos, hamburgueses, salsitxes, cereals ensucrats i molts més productes, suposen el 58% de totes les calories que consumeixen diàriament els estatunidencs. A més a més, representen el 90% dels sucres afegits que ingereixen a través de begudes i menjar.

La falta d'exercici també és un factor important en l'epidèmia d'obesitat. La dieta no solament afecta el pes, sinó que també augmenta el risc de patir malalties cròniques.

Entre els dolços, trobem inclosos pastissos, galetes, brioixeria... aquests i juntament amb la soda, aporten calories però no ofereixen ningun valor nutricional.

Els aliments preparats que ingereixen acostumen a ser rics en greixos saturats, sodi i sucres afegits i tenen molt poc valor nutricional.

La carn també té un paper fonamental de la dieta dels estatunidencs, i és que és la font principal de greixos saturats, els quals augmenten el colesterol en la sang i el risc de malalties cardíques.

Consideren que l'esmorzar és l'àpat més important del dia i ha d'aportar una gran part de les calories que s'ingereixen diàriament.

La majoria dels americans no tenen més de 15-30 minuts per dinar i, precisament per aquest motiu, per dinar acostumen a consumir entrepans o menjar ràpid. Solen acompanyar-los de begudes amb gas ensucrades. No dinen grans quantitats perquè l'esmorzar i el sopar ja són prou consistents.

MENÚ

Àpat	Aliments	Quantitat vitamina B12 per cada 100g (en mcg)	Quant. B12 ingerida (mcg)	
Esmorzar	1 ou ferrat (50g)	1,1	0,55	
	2 talls de bacó (40g)	1,2	0,48	
	2 "Pancakes" (76g)	0,2	0,152	
	250 ml llet	0,3	0,75	
Refrigeri (Snack)	Dònut (48g)	1,73	0,83	
	Suc de taronja (bric 200ml)	0	0	
Dinar	Hamburguesa	Carn (85g)	1,1	0,935
		Pa d'hamburguesa (57g)	0	0
		Tomàquet, ceba i cogombre. (10g)	0	0
		Formatge (19g)	0,43	0,082
		Salses	0	0
	Patates fregides	0	0	
	Refresc amb gas ensucrat (soda) 250 ml	0	0	
	Sopar	Amanida de pasta	Pasta integral (45g)	0
11g maionesa			0,1	0,011
10g iogurt natural			0,5	0,05
Oli d'oliva, vinagre, sal, pebre molt i all			0	0
Hortalisses: tomàquet, pebrot, pastanaga, ceba			0	0
Olives sense os			0	0
12,5 g d'alfàbrega fresca i picada			0	0
TOTAL				

3.1.4 DIETA SUD-AFRICANA

Àfrica és un territori amb una gran diversitat ètnica i, per tant, també gastronòmica. Les receptes culinàries són molt variades, sobretot al Sud del continent, degut als intercanvis culturals i comercials de la regió. Els productes del mar, la caça i al fruita són els principals protagonistes.

L'art culinari sud-africà té els seus orígens en la cuina anglesa, que es va anar fusionant amb els ingredients propis de la regió. També va rebre influència dels esclaus negres que provenien d'Àsia.

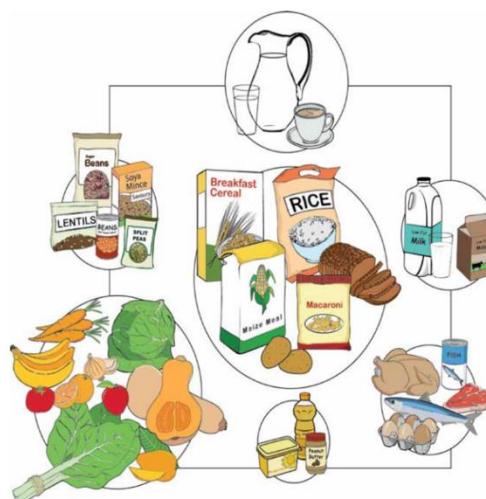
Alguns dels plats típics són el boboties, els sosaties i el pudín, també fruits de mar, peix, carn de codorniu, cocodril...

La cuina sud-africana es basa en ingredients autòctons, espècies d'Indonèsia i estil de preparació europeu. Acostumen a sopar molt aviat (a partir de les 18h). Durant el dia,

normalment només fan tres àpats: esmorzar, dinar i sopar. L'esmorzar és el més lleuger i el sopar, el més consistent.

La guia de menjar sud-africà mostra set grups d'aliments que es mengen regularment, aliments rics:

- Verdures i fruites
- Mongetes
- Pèsols, lenties i soia
- Pollastre, peix, carn i ous
- Llet i iogurt
- Greix i oli
- Aigua



(Imatge 28)

No inclou articles amb un consum limitat, com aliments altament processats d'alt contingut de sucre, greixos i sal. Tot i això, es basa en algunes pautes a seguir:

- Gaudir d'una gran varietat d'aliments
- Fer que els aliments rics (a nivell nutricional) siguin part de la majoria dels àpats.
- Menjar moltes fruites i verdures cada dia.
- Menjar faves seques, escarlata, lleties i soia amb regularitat.
- Prendre llet o iogurt cada dia.
- El peix, el pollastre, la carn magra o els ous es poden menjar diàriament.
- Beure molta aigua neta, potable i segura.
- Utilitzar els greixos amb moderació. Sempre és recomanable triar olis vegetals.
- Utilitzar sucre i aliments i begudes amb un alt contingut de sucre.
- La sal i els aliments rics en aquesta s'han de prendre amb moderació.
- Mantenir un estil de vida actiu, evitant el sedentarisme.

*El "beskuit", o també anomenat "rusk" és un pa cruixent i dolç que els habitants sud africans prenen per esmorzar, juntament amb una tassa de cafè o té.

**El "bobotie" és un pastís de carn típic sud-africà. Presenta una evident combinació entre el gust dolç i salat, donant-li un toc exòtic.

MENÚ

Àpat	Aliments	Quantitat vitamina B12 per cada 100g (en mcg)	Quant. B12 ingerida (mcg)
Esmorzar	1 tassa de té o cafè	0	0
	65 g de beskuit*	0	0
Dinar	Bobotie**	Carn vedella (100g)	1,3
		Ceba i all	0
		15 g pa	0
		80 ml llet	0,30
		Sal, pebre, curri, cúrcuma	0
		8 g mantega	0,2
		1 ou petit (50g)	1,1
		Mango i poma	0
Sopar	Amanida amb poma	1 poma petita	0
		Col xinesa, ceba i gíngebre	0
		1 cullerada de mostassa	0
		Farina, sucre, vinagre, oli i sal	0
		50 g formatge fresc	0,66
	Arròs “Jollof “	150 g arròs blanc	0
		Tomàquet, pebre vermell ceba	0
		Puré de tomàquet	0
		Curri, farigola, lloret, pebre vermell, aigua i sal	0
		1 cub de brou de gallina (11,5g)	0
	100g de raïm verd	0	
	TOTAL		

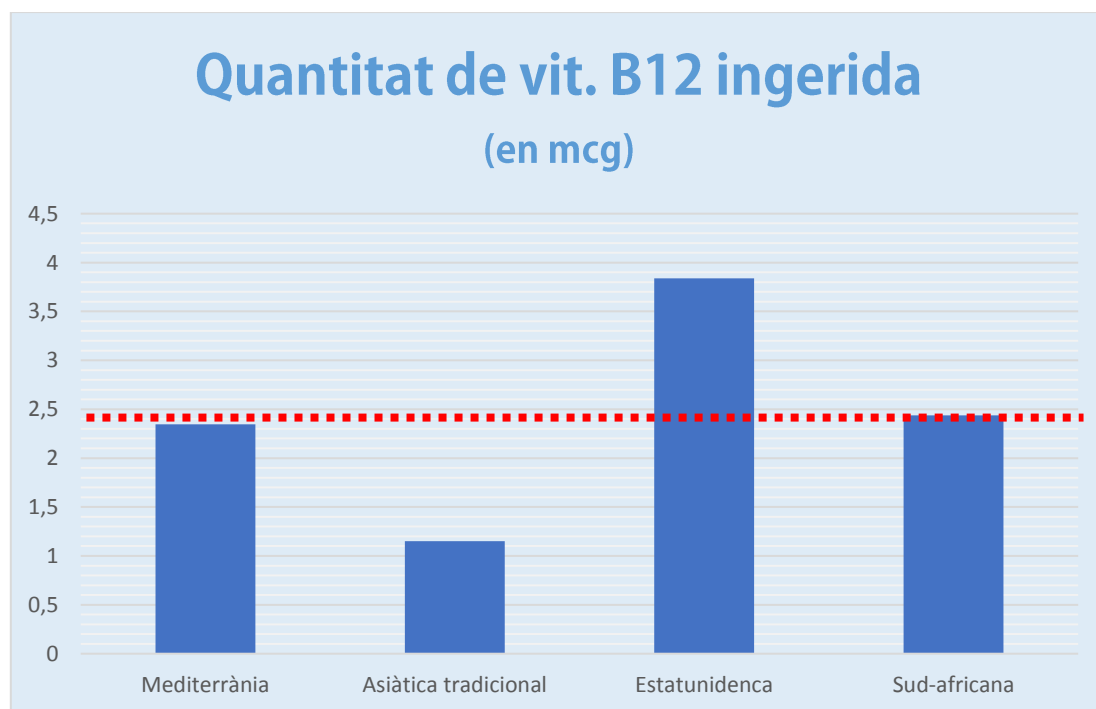
3.1.5 GRÀFIQUES I ANÀLISI DELS RESULTATS

La quantitat diària recomanada de vitamina B12 és de 2,4 mcg. per als adolescents entre 14 i 18 anys i persones adultes. Aquesta quantitat varia molt en funció de l'edat però, tenint en compte que els menús han estat dissenyats seguint la ingesta de kcal normals per una persona adulta, utilitzarem aquesta dada per analitzar els resultats.

Tal com s'observa al gràfic presentat a continuació, la dieta mediterrània i la sud-africana són les que més s'hi aproximen, amb una ingesta de 2,346 i 2,436 mcg de vitamina B12, respectivament.

Les persones que segueixen la dieta asiàtica tradicional és molt probable que tinguin dèficit d'aquesta vitamina si no prenen suplementes. Es pot veure clarament que ingereixen molta menys vitamina B12 de la que haurien d'aportar a l'organisme. Concretament, ingereixen un 52,1% menys cianocobalamina de la recomanada.

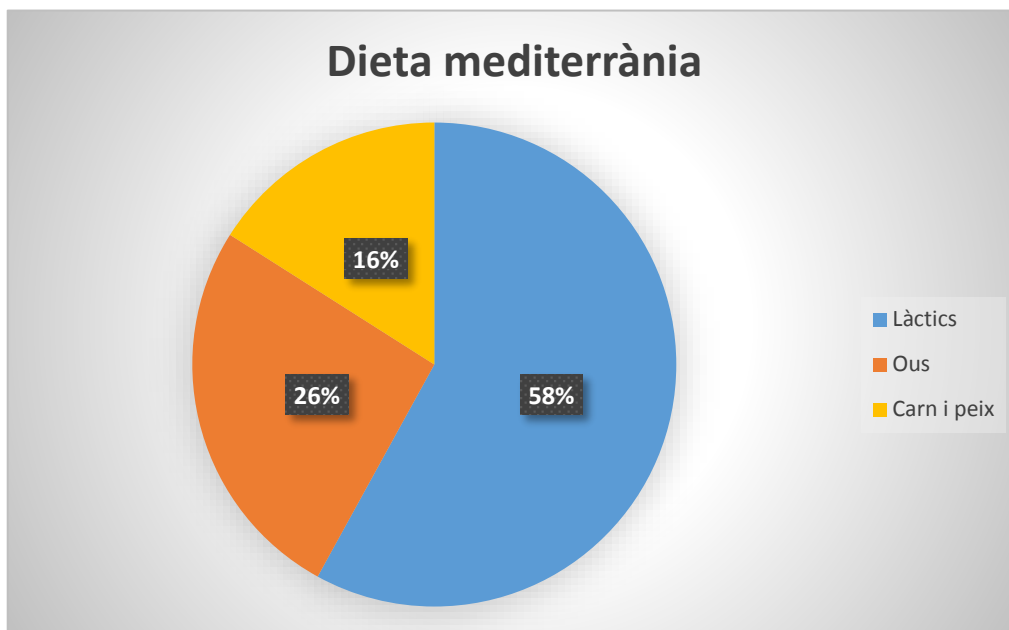
Sempre s'ha dit que la dieta americana és de les menys saludables i aquí podem veure que en l'aspecte de control de la quantitat de vitamines també ho és. Ingereixen 3,84 mcg seguint l'alimentació d'un dia normal. Això suposa un 60% més de la quantitat que haurien d'obtenir diàriament.



DIETA MEDITERRÀNIA

Sabem que el làctics formen part dels aliments que s'ingereixen amb molta freqüència en la dieta mediterrània i, precisament per això, gran part de la vitamina B12 s'obté d'allí.

També s'ingereix una gran quantitat de cereals i fruita i verdura, però aquests no contenen vitamina B12 i, aquest motiu, no es pot apreciar en el gràfic.



Els ous representen el 26% del total de la ingesta de vitamina B12. No cal oblidar que són uns aliments molt rics en aquest nutrient. En petites quantitats, aporten molta vitamina a l'organisme.

La carn i el peix es consumeixen relativament sovint. També són una font d'aportació de vitamina B12. Representen el 16% de la ingesta total.

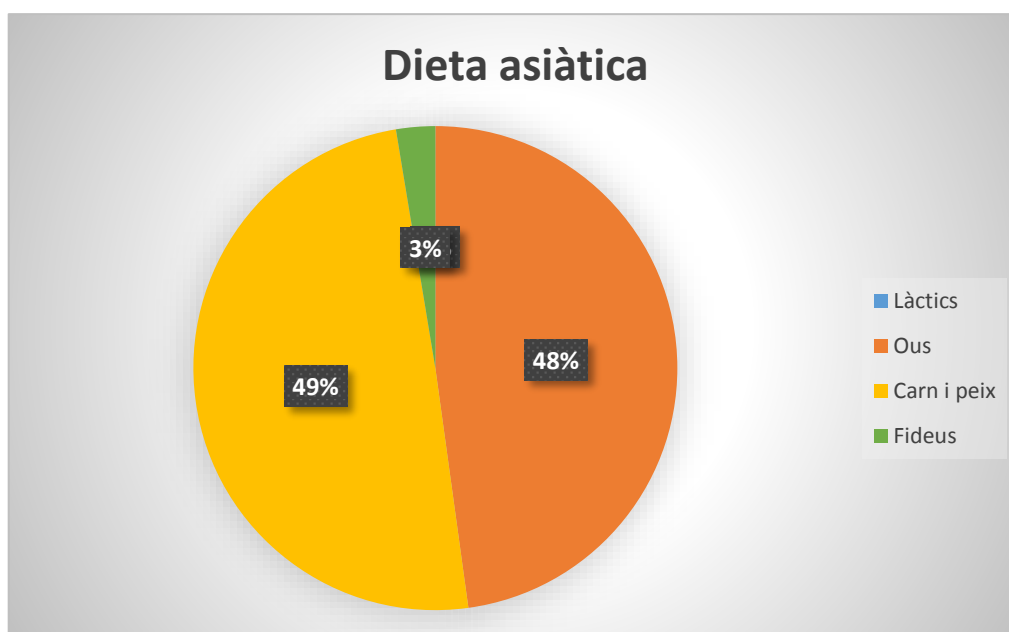
En general, la dieta mediterrània proporciona una quantitat de vitamina molt aproximada a la recomanada diàriament i ho fa mitjançant productes d'origen animal i saludables.

DIETA ASIÀTICA TRADICIONAL

Hi ha moltes persones que recomanen aquesta dieta com una alternativa per la pèrdua de pes però hem pogut donar-nos compte que, a nivell nutricional, no és la millor, tenint en compte el dèficit de vitamina B12 que produeix el consum d'aliments, majoritàriament d'origen vegetal.

El consum nul de làctics fa que disminueixi enormement la quantitat de vitamina B12 ingerida. No hem de perdre de vista que la llet i els productes que provenen d'aquesta són una font important de cianocobalamina. Al prescindir-ne, els nivells d'ingesta d'aquesta vitamina es desestabilitzen.

També cal tenir en compte que el consum elevat, propi de la dieta asiàtica, d'arròs, fideus, panís i altres cereals, no aporta vitamina B12 a l'organisme i, si ho fa, és en quantitats molt petites (3%).



Mengen ous de tant en tant, que són una font important de vitamina B12 (en aquest menú creat, representen el 48% del total de vitamina obtinguda).

No obstant això, veiem que el marisc, el peix i, de vegades, fins i tot la carn que mengen, els aporten vitamina B12 que serà absorbida per l'organisme.

DIETA ESTATUNIDENCA

Els nord-americans segueixen una dieta molt poc saludable i, és que, obtenen una gran quantitat de vitamina B12 de la carn i de productes de brioixeria.

Primer de tot, superen en més del 50% la quantitat que haurien d'ingerir diàriament d'aquesta vitamina.

El consum excessiu d'aquests aliments, entre d'altres, provoca un desequilibri en la ingesta de vitamina, ja que són aliments amb un alt contingut en cianocobalamina. Una quantitat petita ja n'aporta una gran proporció.



El làctics representen el 23% del total. Els ous, un 15%. Aquestes xifres no són preocupants.

Les que sí que ens alerten són la del 37% de la carn i el 25% de la brioixeria. La carn és necessària en l'alimentació, ja que és una font molt important de proteïnes. Però tampoc cal passar-se. Tan dolent és el defecte com l'excés.

La brioixeria, en canvi, sobretot si és industrial, és molt poc saludable i s'hauria de prendre amb regularitat. Aporta greixos i una quantitat molt elevada de vitamina B12 que pot repercutir la salut de la persona. Tots els dolços amb què s'alimenten els estatunidencs fan que els nivells de vitamina B12 siguin molt alts. Estem parlant d'una ingesta diària de 3.84 mcg, quan la recomanada són 2,4 mcg.

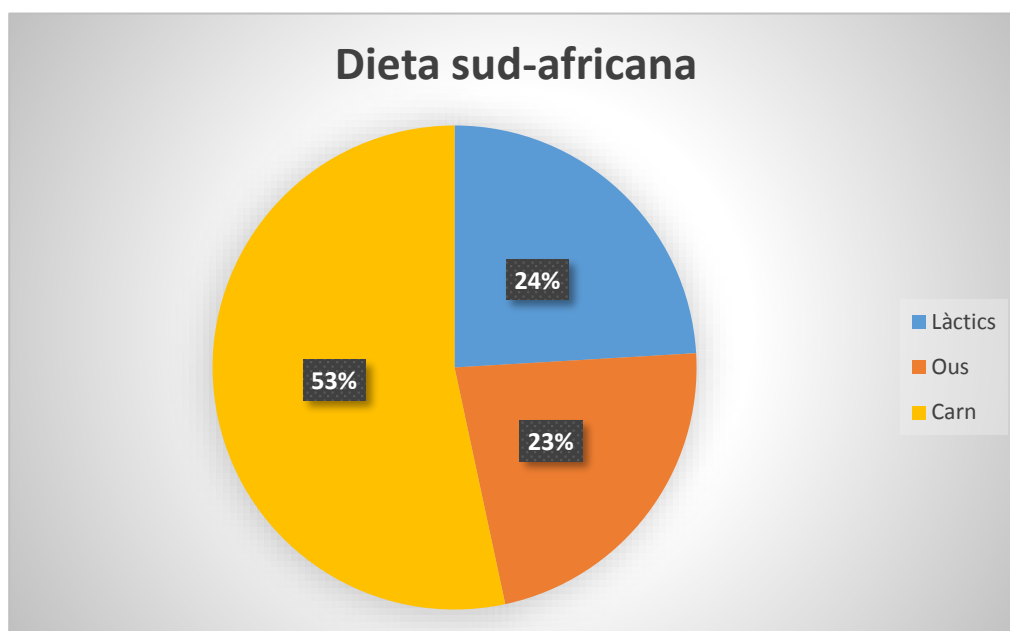
DIETA SUD-AFRICANA

Hem pogut observar que, juntament amb la mediterrània, és una de les dietes més saludables en quant a la quantitat de vitamina B12 ingerida.

Aquesta vitamina s'obté principalment de productes càrnics (53%), però cal tenir en compte que les quantitats no són excessives i ho alteren amb consum de fruita, verdura i cereals.

La quantitat de cianocobalamina ingerida mitjançant el consum d'aliments làctics representa el 24% i prové majoritàriament de mantega, llet i formatge.

Els ous representen un 23%, una quantitat moderada, que permet mantenir estables les nivells de vitamina.



El consum habitual de fruita i verdura aporta un punt a favor d'aquesta dieta.

També mengen arròs i cereals, que no alteren la quantitat de vitamina.

Les espècies que afegeixen amb l'objectiu de donar un sabor diferent i, sovint, més intens al menjar, tampoc provoquen cap desequilibri en quant a la vitamina B12.

Mitjançant tot això, ens donem compte que l'alimentació sud-africana és suficientment variada i equilibrada com per poder mantenir un bon estat de salut.

3.2 ENTREVISTES

3.2.1 ENTREVISTA 1

Per tal de realitzar la següent entrevista, hem comptat amb l'ajuda de l'Arnau Vaquer, titulat en Nutrició i Dietètica. Ha respost algunes preguntes relacionades amb la influència de l'alimentació en el càncer, que ens permetran treure unes conclusions més àmplies sobre la importància d'allò que mengem en la possibilitat de desenvolupar una malaltia que, anualment, s'emporta la vida d'aproximadament 8,2 milions de persones arreu del món.

1. De quina manera influeixen els hàbits alimentaris en el risc de patir determinades malalties?

L'alimentació, avui dia té un pes molt important sobre el risc de patir malalties. Els mals hàbits de menjar i no seguir una dieta mediterrània adequada comporten al desenvolupament de malalties causades, en gran part, pels abusos de menjar poc recomanat per la salut, capaç de fer malbé i danyar el nostre organisme.

Per exemple, com més evitem el consum d'aliments rics en greixos, així com vindrien a ser la mantega i/o els ous, menys probabilitat tindrem de patir colesterol, ja que aquests aliments en abundància, en poden causar.

És recomanable fer el màxim ús possible de productes d'origen vegetal, tot compaginant-ho amb exercici físic diari.

2. Quines són les malalties més influenciades per l'alimentació?

Actualment, l'obesitat seria la malaltia més influenciada per l'alimentació. Dins d'aquesta malaltia, en trobem d'altres, com: la hipertensió arterial, malalties cardiovasculars, diabetis, hiperlipèmia, hipercolesterolèmia, anèmia, alteracions articulars, neoplàsies i malalties respiratòries, entre d'altres. També se'n podria destacar l'obesitat infantil.

També altres tipus de malalties relacionades amb els mals hàbits alimentaris serien l'anorèxia i la bulímia. En aquests casos, els principals causants de les malalties serien els factors biològics, psicològics i socials.

Una altra de molt comuna ocasionada directament per una mala alimentació seria el colesterol. Dins d'aquesta malaltia, hi trobem el colesterol HDL i LDL.

3. Quan un nutricionista elabora una dieta per un pacient, es té en compte la quantitat de vitamines que ha d'ingerir?

Sí, perquè s'ha d'ingerir la quantitat exacta que el seu cos necessita per tal que no s'alterin els nivells de vitamina, ja que les vitamines són substàncies orgàniques imprescindibles en els processos metabòlics que tenen lloc en la nutrició dels éssers vius.

No aporten energia, perquè no s'utilitzen com a combustible, però sense aquests nutrients, l'organisme no és capaç d'aprofitar els elements constructius i energètics subministrats per l'alimentació.

4. Per què és important que els nivells de vitamina no es descontrolin? Què pot passar si s'altera la quantitat d'una vitamina determinada?

Tant les deficiències com els excessos de vitamines produeixen malalties, que poden ser de major o menor gravetat.

5. A Espanya, se segueix la dieta mediterrània característica d'aquest país?

La dieta mediterrània és caracteritzada per l'abundància d'aliments vegetals com, per exemple: pa, pasta, arròs, verdures, hortalisses, llegums, fruites i fruits secs, l'ocupació d'oli d'oliva com a font principal de greix; un consum moderat de peix, marisc, aus de corral, productes làctics (iogurts, formatges) i ous; el consum de petites quantitats de carns vermelles i aportacions diàries de vi, consumit amb moderació, generalment durant els dinars.

La seva importància en la salut de l'individu no es limita al fet que sigui una dieta equilibrada, variada i amb una aportació de nutrients adequat. Als beneficis del seu baix

contingut en àcids grassos saturats i alt contingut en monoinsaturats; així com en carbohidrats complexos i fibra; cal afegir la seva riquesa en substàncies antioxidants, cosa que garanteix una bona salut cardiovascular i, si es mengen quantitats adequades, un pes normal.

Espanya ocupa el segon lloc quant als països que més s'han allunyat del model de vida associat a la dieta mediterrània. Els actuals hàbits alimentaris s'han desviat a una dieta amb massa grassa animal, abús de fregits i sucres i pocs productes frescos.

6. Si la societat millorés els seus hàbits alimentaris, es disminuiria el risc a patir malalties d'origen tumoral?

L'alimentació saludable és un dels nostres aliats per prevenir el càncer, 1 de cada 3 càncers es pot prevenir a través de l'alimentació. La “dieta contra el càncer” és una estratègia important que pot ser utilitzada per reduir el risc que cèl·lules canceroses apareguin en l'organisme.

7. Quina relació hi ha entre un càncer i l'alimentació del pacient?

Una dieta saludable i una alimentació variada i equilibrada, així com la pràctica diària d'exercici, no fumar i no beure alcohol en excés i descansar bé són els factors principals que ens ajudarien a disminuir el risc a patir càncer.

8. Es pot arribar a prevenir totalment el càncer solament cuidant la nostra alimentació?

No, tot i que sí que és cert que podem ajudar a disminuir les probabilitat de tenir-lo, però si, per exemple, tenim antecedents familiars que van patir càncer, probablement tindrem possibilitats de desenvolupar aquesta malaltia també. En aquest cas, per molt que seguim una alimentació ecològica i natural, si tenim antecedents genètics, no podem eradicar la malaltia només mitjançant una bona alimentació. Cal tenir en compte que els gens també influeixen en aquesta malaltia.

9. Quins són els aliments més recomanats per obtenir la quantitat de vitamina B12 necessària?

Els aliments d'origen animal: carn, ous i làctics i peix.

10. Sabent que la vitamina B12 es troba principalment als aliments d'origen animal, d'on aconsegueixen les persones que segueixen una dieta vegetariana, aquests nutrients?

Per tal d'evitar un descontrol de la quantitat de vitamina B12 que, com s'ha dit anteriorment, pot desembocar en una malaltia bastant complicada, és recomanable que les persones que segueixin aquest tipus de dietes vegetals prenguin suplementes que els aportaran les vitamines necessàries per tal que el seu organisme segueixi funcionant adequadament i amb normalitat.

3.2.2 ENTREVISTA 2

Amb l'objectiu d'aprofundir una mica més en el tema estudiat, s'ha realitzat una altra enquesta al doctor Fernando Pifarré. A partir de la seva experiència personal i els seus estudis en l'àmbit de la medicina, ens ha aportat informació sobre el càncer, l'alimentació i l'activitat dels gens des del seu punt de vista.

1. En la seva vida com a doctor, s'ha trobat amb pacients que van desenvolupar càncer com a conseqüència d'una mala alimentació?

L'alimentació no acostuma a ser un factor directe en l'aparició d'un càncer. Per això, mai he sentit dir que "algú havia desenvolupat càncer a causa d'una mala alimentació". Tot i això, sí que és un factor que ho condiciona i moltes vegades pot augmentar el risc a patir aquesta malaltia.

2. Els casos de càncer amb antecedents familiars són molt comuns?

Depèn del tipus de càncer però sí que n'hi ha alguns on els antecedents familiars hi influeixen considerablement. Un exemple seria el càncer de mama.

3. Aparentment, un bon sistema immunitari ajuda les defenses en la lluita contra el càncer. Què recomana fer per mantenir-lo sempre actiu i en òptimes condicions?

Amb una bona higiene mental i física millorarem el nostre sistema immunitari. Una bona alimentació, activitat física aeròbica i sobre tot que el pacient es faci a cada època que pertoca els programes de cribratge del càncer.

4. Quins factors creu que influeixen més en l'aparició d'un càncer, els genètics o els externs ?

Això també depèn del tipus de càncer. Alguns càncers, com el de pulmó, tenen molt a veure amb agents externs (en aquest cas seria el tabac), però n'hi ha d'altres, com el de mama, on la genètica juga un paper fonamental.

5. En què es basen les dietes que pretenen disminuir el període de convalescència i evitar recaigudes del càncer?

Una bona alimentació fa que tinguem una millor sistema immunitari i per tant la convalescència d'una malaltia cancerígena serà millor i també ens agafarà més forts en les recaigudes. No crec gaire en una relació directa entre càncer i alimentació.

6. És imprescindible seguir una bona dieta, juntament amb el tractament que se li subministra al pacient? Creu que la societat espanyola s'ha allunyat molt de la dieta mediterrània?

Per descomptat, i la millor opció seria la dieta mediterrània.

En gent jove sí, però no crec que la gent gran hagi fet grans canvis.

7. Els canvis epigenètics que tenen lloc a l'ADN de les cèl·lules per culpa de l'alimentació es passen a la descendència. Considera que una millora en l'alimentació de les persones actualment disminuiria el risc dels descendents a patir càncer en un futur?

No ho puc contestar ja que les alteracions del ADN poden ser de diversos tipus

8. Quin és el paper de la genètica en el càncer? Quina creu que és la influència dels gens en la probabilitat de desenvolupar aquesta malaltia?

Cada vegada es veu una relació més forta entre la genètica i el càncer. És important detectar aquest gens que predisposen a una malaltia cancerígena i una vegada detectats caldrà actuar de forma particular en cada cas.

9. Quan és aconsellable fer un estudi genètic?

En cas de tenir molts factors de risc i caldrà fer-los quant les guies sanitàries ho diguin.

3.2.3 ENTREVISTA 3

L'Anna Companys Soldevila és la tercera persona entrevistada, nutricionista col·legiada (n. 1258). Ens ha contestat una sèrie de preguntes que fan referència a la probabilitat de patir malalties a partir d'un desequilibri nutricional i trastorns en l'alimentació diària de les persones.

1. Com influeixen els hàbits alimentaris en la probabilitat de patir certes malalties quan el pacient hi té, a més, predisposició genètica?

Els hàbits alimentaris són un factor important que predisposa a la persona a patir malalties.

Hi ha patologies amb factor genètic com són hipercolesterolèmies, malalties immunes com psoriasis i altres; però és un percentatge relatiu.

Està demostrat que uns bons hàbits saludables compensen aquesta predisposició genètica. Si la persona té un factor de risc genètic a patir la malaltia, encara és més important que porti a terme una dieta equilibrada i saludable per tal de poder tenir una bona salut i qualitat de vida.

2. Creu que el càncer està influenciat per l'alimentació ?

Sí, les neoplàsies estan directament relacionades amb el tipus d'alimentació de la persona.

Per exemple, si nosaltres ingerim greixos oxidants com el de palma o coco, podem produir oxidacions de cèl·lules, provocant cèl·lules tumorals i, a la llarga, canceroses.

Si la persona no fa una dieta equilibrada i saludable, pot presentar degradacions de proteïna, provocant anèmia proteica. Si tenim anèmia proteica, tenim més factor de risc de patir patologies, donat que les proteïnes són els nostres anticossos o sistema immune, són els nostres enzims que ens faran la digestió, el transportista que ens porta el nutrient al fetge per poder fer les transformacions o metabolisme i aconseguir energia o glucosa.

Així doncs, una bona alimentació millora la nostra qualitat de vida, però una alimentació desequilibrada pot predisposar a patir malaltia, ja sigui un càncer, com una cardiopatia, malalties digestives, dislipèmies.. etc.

3. Algun cop s'ha trobat amb pacients que busquessin canviar els seus hàbits alimentaris amb la finalitat de vèncer una malaltia de tipus cancerigen?

Sí, molts pacients amb neoplàsies em venen durant el procés de tractament del càncer amb quimioteràpia o radioteràpia. És molt important fer una dieta equilibrada i suficient per poder aguantar el tractament. Els pacients amb quimioteràpia acostumen a perdre la gana i els gust dels aliments. És per això que de vegades no es fa una dieta equilibrada en nutrients i en calories.

També hi ha els pacients que em venen amb un post operatori d'extirpació per neoplàsia. Després de passar un càncer ha d'haver una dieta personalitzada en relació als requeriments nutricionals de la persona, tenint en compte les limitacions del procés terapèutic de la pròpia neoplàsia. També és important formar a la persona amb educació nutricional per tal de poder generar-li un criteri a l'hora de fer la seva pròpia dieta. Hem de tenir en compte que avui en dia hi ha un màrqueting molt agressiu amb el camp de l'alimentació. No sempre un aliment que sembla saludable, ho és en realitat. Per exemple, moltes galetes sense sucre afegit, porten greix vegetal. Aquestes, a part de ser més calòriques que les que porten sucre, són menys saludables, donat que porten greix vegetal o palma podent provocar oxidacions.

4. Quan un nutricionista elabora una dieta per un pacient, es té en compte la quantitat de vitamines que ha d'ingerir?

Si, per descomptat, la vitamina és essencial per produir les reaccions del nostre cos.

Les vitamines, igual que els minerals, no ens aporten energia o calories però són necessàries per poder aconseguir glucosa o energia dels nostres principis immediats (aquests són carbohidrats, proteïnes i lípids).

Si no tinguéssim en compte les vitamines, la dieta no seria equilibrada.

No només tenim en compte la quantitat de vitamines del volum calòric total diari, sinó també els tipus i la quantitat de vitamines de cada ingesta diària. És a dir, cada vegada

que nosaltres mengem, necessitem una quantitat mínima de vitamines per tal de poder absorbir bé els nutrients i per poder fer les reaccions metabòliques.

5. Per què és important que els nivells de vitamina no es descontrolin? Què pot passar si s'altera la quantitat d'una vitamina determinada?

Les vitamines són essencials, d'aquí el nom; vitamina (amina vital). Les reaccions del nostre cos es produeixen gràcies a aquests catalitzadors anomenats vitamines.

Per exemple; podem fer una ingesta amb molta calor però tenir dèficit nutricional amb problemes per pujar de pes. Si la persona no fa una ingesta suficient de vitamines en cada menjada, les reaccions no es completaran correctament i el metabolisme no serà l'esperat.

Un exemple, la vitamina D fa augmentar l'absorció del calci. Si nosaltres ingerim una llet desnatada, encara que sigui rica en vitamina D, com que no ingerim el suficient greix al desnatar la llet i la vitamina D és una vitamina liposoluble (soluble en greix), aquesta no l'absorbirem i, consegüentment, no absorbirem bé el calci. Si, a més, hi posem cereals integrals, la fibra queula el calci (dificulta l'absorció) i encara absorbirem menys calci. Així doncs, un esmorzar: llet desnatada rica en vitamina D i cereals integrals; que aparentment sembla saludable i ric en calci, realment ens provocarà un dèficit nutricional de calci.

6. Per què el nostre país s'ha allunyat de la dieta mediterrània tradicional?

Actualment, la indústria alimentaria està experimentant canvis contínuament. Els anomenats aliments funcionals fan pensar que l'alimentació pugui ser el nostre medicament pel futur.

Això no és ben bé així. El problema és que la indústria alimentària vol transmetre a la població que els aliments funcionals ens curen de malalties. Un exemple; ens diuen que un làctic o un aliment amb omega 3 ens farà baixar el colesterol. El pacient que té colesterol, com és coherent, s'atiparà d'aquest aliment perquè li baixi el colesterol. Però si no fa una dieta equilibrada i saludable, per molt que prengui omega 3, no li baixarà el colesterol.

La indústria alimentària és la causant de generar una alimentació cada cop més desequilibrada. Pensem que una dieta ha de ser equilibrada i saludable. No és el mateix saludable que equilibrat. Podem fer una dieta molt saludable però al mateix temps molt desequilibrada, podent provocar malaltia o hàbits alimentaris incorrectes.

Per exemple: un sopar molt saludable però desequilibrat;

- Amanida d'enciam, tomàquet, espàrrecs, panses, una poma, una llauna de tonyina al natural i un iogurt.

En aquest sopar ens falta la fècula o el carbohidrat lent, per tant ens provocarà una baixada de glucèmia o sucre amb un consum de proteïna sèrica posterior (anèmia proteica).

Cada vegada més, la població en general acostuma a dedicar menys temps a la cuina, amb un increment del consum de plats processats o precuinats, plens d'additius, sal i greixos poc recomanables. També la influència americana de "fast food" i aliments rics en carbohidrats i greixos han fet que cada cop més la població en general s'hagi anat allunyant de la nostra dieta mediterrània.

En la meua opinió personal, considero que actualment la dieta dels nens és molt més desequilibrada que la dels nostres avis. Abans, es portava una dieta molt més equilibrada i coherent. L'excés d'informació alimentària que hi ha avui dia ha provocat una confusió en la població per poder seguir una dieta equilibrada. Abans es menjava amb un sentit comú i una coherència i ara, una part de la població acostuma a seguir modes absurdes "no saludables" com són treure gluten de la dieta, treure la lactosa, alimentació sense carbohidrats i altres aberracions alimentàries.

7. Si la societat millorés els seus hàbits alimentaris, es disminuiria el risc a patir malalties d'origen tumoral?

Si, una bona alimentació i uns hàbits saludables disminuiran el factor de risc de patir malalties d'origen tumoral i altres malalties.

També podríem afegir que amb una bona alimentació millorarà la nostra qualitat de vida, evitant així, el cansament, estat psicològic, control millor de l'estrès...etc.

8. Quin és el paper de la vitamina B12 en el nostre organisme?

La vitamina B12 o també anomenada cianocobalamina és una vitamina hidrosoluble. La trobarem en aliments d'origen animal (carn, peix, ous, llet). En dietes veganes (vegetarià estricta) es trobarà un dèficit de vitamina B12.

La vitamina B12 es necessita per la síntesi de proteïna i ajuda en la formació dels glòbuls vermells. També participa en el manteniment del sistema nerviós, ja que manté sanes les baines de mielina i participa en la síntesi d'alguns neurotransmissors.

La cianocobalamina també evita la fatiga de la persona, perquè es necessita per la transformació de àcids grassos (greix) en glucosa (energia).

3.2.4 ENTREVISTA 4

El cirurgià de tumors Serafí González Falcó ha aportat part dels seus coneixements en el món de l'oncologia per resoldre alguns dubtes, també sobre la influència dels gens i l'alimentació en el desenvolupament d'un càncer.

1. De quina manera influeixen els hàbits alimentaris en el risc de patir determinades malalties?

Els hàbits alimentaris influeixen al risc de patir moltes malalties, no solament les oncològiques, sinó també d'altres, com vindrien a ser les cardiovasculars. Aquestes són la principal causa de moraliat als països desenvolupats.

Pel que fa als càncers, hi ha determinats productes que es troben als aliments manipulats, que serveixen per comercialitzar-los, i poden induir al desenvolupament d'un tumor. Es tractaria sobretot dels productes relacionats amb els precursors hormonals, com el pollastre injectat amb hormones o alimentat amb pinso modificat a nivell hormonal.

Tot i això, els aliments naturals amb moderació no haurien de provocar càncer.

2. Algun cop s'ha trobat amb pacients que desenvolupessin càncer com a conseqüència d'una mala alimentació?

No, perquè la causa de la malaltia és molt difícil de dir, i més en els casos concrets. Es podria estudiar únicament des d'un punt de vista epidemiològic, mitjançant un estudi amb creació d'estadístiques, analitzant la quantitat de persones que pateixen un càncer determinat i, més endavant, treure conclusions de quins podrien ser els factors que l'han provocat. Però a un pacient no li pots dir "tens càncer com a resultat d'una mala alimentació, ja que els factors que condicionen la proliferació descontrolada de les cèl·lules són múltiples i no es podrà saber amb certesa què ha provocat la patologia.

3. Quines solen ser les causes més comunes d'aquesta malaltia?

Hi ha moltes teories sobre els factors que provoquen càncer, però les causes comunes són desconegudes. Sí que se sap que una mutació en els gens provocaria la reproducció

desenfrenada de cèl·lules, però la causa d'aquesta mutació no es pot conèixer amb certesa. A més a més, hi podria haver una certa relació entre l'edat de la persona i el desenvolupament d'un tumor.

4. Si la societat millorés els seus hàbits alimentaris, es disminuiria el risc a patir malalties d'origen tumoral?

Tenint en compte que és un factor que pot influenciar l'aparició d'un càncer, sí que uns hàbits alimentaris correctes el podrien disminuir, sobretot evitant consumir productes modificats a nivell hormonal.

5. Creu que l'alimentació del nostre país està empitjorant? Quins efectes té sobre la salut de les persones?

Penso que la gent es deixa emportar per la publicitat, de manera que l'alimentació actual s'està desordenant, s'abusa molt del menjar ràpid i els aliments precuinats. Hi ha hagut canvis en la manera de pensar de la gent, abans es preocupaven més per seguir una dieta equilibrada perquè no tenien a l'abast tants productes modificats que semblen ser saludables quan, de fet, només fan que empitjorar la salut de les persones que els consumeixen.

6. En quins casos la genètica predetermina el desenvolupament d'un tumor?

Hi ha persones que tenen determinades mutacions genètiques heretades dels seus pares. Abans no es coneixien, però avui dia se sap que són els causants de diversos tipus de càncer i que augmenten molt la probabilitat de patir una neoplàsia. El pitjor és que aquestes mutacions poden no donar símptomes i directament col·laborar al desenvolupament d'un tumor.

En aquests casos, si se sap que hi ha probabilitat genètica, l'únic que es pot fer és controlar la salut de la persona regularment perquè si els tumors s'agafen al principi, tenen cura en la majoria dels casos. Fins i tot, en el cas de càncer de mama, es pot treure el pit per evitar que es pugui desenvolupar el tumor.

7. Una mateixa mutació en dues persones pot donar lloc a malalties diferents, depenent de la informació genètica del pacient?

Sí, perquè les mutacions no sempre s'expressen, i tampoc ho fan de la mateixa manera en totes les persones. Per tant, dues persones poden tenir la mateixa mutació i desenvolupar dos tipus de càncer diferents.

En les proves de laboratori amb ratolins, per exemple, els animals desenvoluparan el càncer que nosaltres vulguem perquè és un tumor induït. Els gens no els han heretat dels ascendents sinó que se li han inserit a les cèl·lules del seu cos. Per això, el gen mutat donarà lloc a un tipus de càncer en concret. No obstant això, nosaltres no podem controlar directament la nostra informació genètica ni com actuen i s'expressen els gens i per aquest motiu, una mateixa mutació pot donar lloc a tumors diferents en persones diferents. No es coneix del tot què provoca el càncer, també pot estar causat per virus, agents químics, infeccions...

8. Els canvis en la dieta són importants en el procés de recuperació dels pacients?

Evidentment, una dieta desordenada s'haurà d'ordenar. Aquest és un factor molt important en la recuperació del pacient i la manera com reaccionarà al tractament. Sobretot en pacients amb càncers hormono-dependents, en els quals desequilibris notables en el pes poden afectar la probabilitat de supervivència.

9. Per què la leucèmia mieloide aguda és característica de persones d'edat avançada? Té alguna cosa a veure amb l'envelliment cel·lular i els gens?

Les malalties de sang tenen molt a veure amb un bon sistema immunitari. Per això, poden tenir lloc en pacients immuno-deprimits, i l'edat pot afectar el funcionament correcte del sistema immunològic. El sistema immunitari tardarà més en actuar i ho farà de manera menys efectiva a mesura que augmenti l'edat i la capacitat del sistema immunitari per detectar i corregir defectes cel·lulars també disminueix, cosa que augmenta el risc a patir càncer. L'envelliment cel·lular hi podria tenir algun tipus d'influència, ja que es poden anar acumulant lesions a les cèl·lules, evitant el seu funcionament correcte i normal.

3.2.5 ANÀLISI DELS RESULTATS

Analitzant el resultat de les entrevistes, trobem que l'alimentació té una certa influència sobre l'expressió dels gens. Tal com ha dit la nutricionista Anna Companys, "les neoplàsies estan directament relacionades amb el tipus d'alimentació de la persona". Tot i que en alguns casos no és un dels factors principals, sí que hi influeix, i més encara quan la persona té predisposició genètica a alguna malaltia.

A més a més, també s'observa que els entrevistats opinen que la gent jove ha fet canvis en l'alimentació, de manera que no segueixen la dieta mediterrània característica del lloc on viuen. Aquest tipus d'alimentació seria la més apropiada per poder respondre correctament al tractament, en el cas dels pacients amb càncer.

Hi ha un excés d'informació alimentària errònia que crea confusió entre la gent, de manera que impedeix que la gent tingui una alimentació coherent i equilibrada.

Altres factors com la pràctica diària d'exercici, no fumar ni beure alcohol en excés permeten reduir el risc de patir càncer. Però també ens ajudaran a mantenir sempre en estat òptim el nostre sistema immunitari, el qual ens salvarà d'algunes malalties o, en altres casos, alleugerirà els efectes del tractament.

A l'hora d'elaborar dietes per als pacients, els nutricionistes sempre tenen en compte la quantitat de vitamina que ha d'ingerir cada persona. Un desequilibri en els nivells de vitamina podria suposar un impediment a l'hora d'aconseguir l'energia a partir dels aliments que ingerim. Si no es tinguessin en compte les vitamines, la dieta no seria equilibrada.

La vitamina B12, o cianocobalamina, ajuda a la fabricació de glòbuls vermells i el manteniment del sistema nerviós. Es troba en els aliments d'origen animal: carn, ous i làctics i peix. És necessària per la transformació d'àcids grassos en glucosa i per això els vegetarians estrictes hauran de prendre suplementes per evitar tenir un dèficit de vitamina.

4. CONCLUSIONS

Un cop realitzada la investigació i assolits els coneixements necessaris per descartar o corroborar les hipòtesis plantejades, podem extreure diverses conclusions:

Primer de tot, cal remarcar la forta relació que hi ha entre els gens i el càncer. S'ha afirmat més d'un cop que aquesta és una malaltia genètica i hem pogut observar que, de fet, està directament causada per una sèrie de mutacions en gens determinats. La informació genètica que heretem dels nostres antecedents hi té un pes fonamental i és que, al cap i a la fi, en el nostre ADN es troba la informació que regula el procés de divisió cel·lular i proliferació. D'aquesta manera, quan una cèl·lula és mutada i, com a resultat, fabrica proteïnes errònies, pot donar lloc a una reproducció descontrolada de cèl·lules mutades que originaran un càncer.

Tenint això en compte, continuem amb l'anàlisi dels gens que intervenen en la leucèmia mieloide aguda. Hi ha una gran quantitat d'alteracions que poden patir els gens, des de mutacions en gens específics, fins a canvis en cromosomes sencers, com vindrien a ser les translocacions, delecions, inversions o duplicacions. Per tal que es desenvolupi una leucèmia, és necessària la cooperació entre diverses mutacions.

Així podem constatar la falsedat de la primera hipòtesi plantejada:

1. Una mateixa malaltia pot ser ocasionada per mutacions en gens diferents?

Potser s'ha de donar una mutació en un gen determinat per arribar a desenvolupar un cert tipus de càncer.

Aquesta afirmació no és certa perquè, mitjançant l'estudi dels gens que intervenen en la formació de cèl·lules de leucèmia, ha quedat demostrat que hi ha múltiples gens que poden provocar aquesta malaltia i, normalment quan es dona, és deguda a una combinació de diverses alteracions genètiques.

Una mateixa mutació pot tenir un efecte en una persona i un de diferent en una altra. Els gens hi juguen un paper clau.

A part dels gens, també hem vist que l'alimentació pot arribar a jugar-nos una mala passada. Allò que mengem afecta les nostres marques epigenètiques, que són les que regulen l'expressió genètica. I el pitjor de tot és que tota aquesta informació es pot passar a la descendència. Aquí veiem com tot està relacionat amb els gens i per què molts cops s'ha sentit dir que el càncer és una malaltia genètica.

No obstant això, apart de l'herència dels gens i la dieta que seguim, hi ha molts altres factors que augmenten el risc de patir càncer, com vindrien a ser la radiació UV, la contaminació, l'exposició a pesticides i altres toxines, beure alcohol, fumar, la falta d'exercici físic... Per això, la segona hipòtesi és correcta:

2. De quina manera l'alimentació pot arribar a influir en el desenvolupament d'una malaltia d'aquestes característiques?

Potser l'alimentació és simplement un factor més i depèn d'altres perquè es doni un cas de càncer en una persona.

Es considera vertadera perquè la influència d'aquest factor pot ser major o menor, depenent de com reaccionin els gens de cada persona. Però, tal com va dir el dr. Manel Esteller, "s'estima que al voltant del 42% dels càncers poden evitar-se mitjançant canvis en la dieta". És important cuidar la nostra alimentació, i més encara sabent que errors en la dieta poden portar-nos a ser pacients amb càncer.

Així mateix, mitjançant els resultats obtinguts en l'estudi de dietes realitzat a la part pràctica, tenint en compte solament la quantitat de vitamina B12 que s'ingereix i quina s'aproxima més a la recomanada per proporcionar al nostre organisme diàriament, es proposen les dietes mediterrània i sud-africana per tal de mantenir estable el total de vitamina B12 que s'administra a les cèl·lules.

Els estatunidencs, degut a la seva dieta rica en greixos, carns i brioixeria, aporten una quantitat de vitamina B12 molt elevada a l'organisme. Això pot tenir conseqüències nefastes per la població nord-americana, i és que una quantitat tan alta de cianocobalamina pot afectar la metilació dels gens, ja sigui augmentant l'expressió dels oncogens (i això desencadenaria una proliferació descontrolada d'aquests) o impossibilitant que els gens supressors de tumors s'expressin correctament (en aquest cas, el càncer seria provocat per una reproducció anormal que no pot ser evitada pels gens supressors).

Tanmateix, tan dolent és l'excés com el defecte, i la dieta asiàtica tradicional no proporciona a l'organisme la quantitat de vitamina B12 necessària. Els efectes sobre la metilació serien semblants als descrits en l'apartat anterior o, fins i tot, es podria produir una anèmia. Com a conseqüència d'aquesta anomalia, la producció de cèl·lules de la sang (glòbuls blancs, glòbuls vermells i plaquetes) també es veu afectada. Si es té en compte

que la leucèmia és un càncer de la sang, no s'hauria de descartar la probabilitat que, a partir d'aquí, es desenvolupés una malaltia com aquesta.

També cal destacar la importància de tenir el sistema immunològic sempre en el seu estat òptim, per això, és convenient realitzar activitat física diària, seguir una dieta variada i equilibrada, descansar adequadament, no fumar... La immunodeficiència pot afectar l'activitat de les cèl·lules, fins a donar lloc a una reproducció descontrolada, que desembocaria en un càncer.

5. AGRAÏMENTS

En primer lloc, vull donar les gràcies al meu tutor, Pablo Petreñas, per tots els consells i l'orientació durant la realització del treball.

També vull agrair la col·laboració de les persones entrevistades, que m'han ajudat a enriquir els coneixements sobre el càncer i acabar creant les conclusions finals, tenint en compte el punt de vista de quatre experts. Es tracta del llicenciat en Nutrició i Dietètica Arnau Vaquer, el doctor Fernando Pifarré, la nutricionista Anna Companys i el cirurgià de tumors Serafí González.

Així mateix, la participació desinteressada del mossèn Joan Mora a l'hora de contactar un expert en oncologia que pogués dedicar el seu temps a contestar una entrevista també és molt apreciada.

Finalment, cal valorar especialment el suport de totes les persones que han estat a prop durant la realització del treball i, d'una manera o altra, han col·laborat perquè donés el millor resultat possible, la família i els amics.

6. ANNEXOS

6.1 MODEL D'ENTREVISTA NUTRICIONISTA 1

1. De quina manera influeixen els hàbits alimentaris en el risc de patir determinades malalties?
2. Quines són les malalties més influenciades per l'alimentació?
3. Quan un nutricionista elabora una dieta per un pacient, es té en compte la quantitat de vitamines que ha d'ingerir?
4. Per què és important que els nivells de vitamina no es descontrolin? Què pot passar si s'altera la quantitat d'una vitamina determinada?
5. A Espanya, se segueix la dieta mediterrània característica d'aquest país?
6. Si la societat millorés els seus hàbits alimentaris, es disminuiria el risc a patir malalties d'origen tumoral?
7. Quina relació hi ha entre un càncer i l'alimentació del pacient?
8. Es pot arribar a prevenir totalment el càncer solament cuidant la nostra alimentació?
9. Quins són els aliments més recomanats per obtenir la quantitat de vitamina B12 necessària?
10. Sabent que la vitamina B12 es troba principalment als aliments d'origen animal, d'on aconsegueixen les persones que segueixen una dieta vegetariana, aquests nutrients?

6.2 MODEL D'ENTREVISTA NUTRICIONISTA 2

1. Com influeixen els hàbits alimentaris en la probabilitat de patir certes malalties quan el pacient hi té, a més, predisposició genètica?
2. Creu que el càncer està influenciat per l'alimentació ?
3. Algun cop s'ha trobat amb pacients que busquessin canviar els seus hàbits alimentaris amb la finalitat de vèncer una malaltia de tipus cancerigen?
4. Quan un nutricionista elabora una dieta per un pacient, es té en compte la quantitat de vitamines que ha d'ingerir?
5. Per què és important que els nivells de vitamina no es descontrolin? Què pot passar si s'altera la quantitat d'una vitamina determinada?
6. Per què el nostre país s'ha allunyat de la dieta mediterrània tradicional?

7. Si la societat millorés els seus hàbits alimentaris, es disminuiria el risc a patir malalties d'origen tumoral?
8. Quin és el paper de la vitamina B12 en el nostre organisme?

6.3 MODEL D'ENTREVISTA DOCTOR

1. En la seva vida com a doctor, s'ha trobat amb pacients que van desenvolupar càncer com a conseqüència d'una mala alimentació?
2. Els casos de càncer amb antecedents familiars són molt comuns?
3. Aparentment, un bon sistema immunitari ajuda les defenses en la lluita contra el càncer. Què recomana fer per mantenir-lo sempre actiu i en òptimes condicions?
4. Quins factors creu que influeixen més en l'aparició d'un càncer, els genètics o els externs ?
5. En què es basen les dietes que pretenen disminuir el període de convalescència i evitar recaigudes del càncer?
6. És imprescindible seguir una bona dieta, juntament amb el tractament que se li subministra al pacient? Creu que la societat espanyola s'ha allunyat molt de la dieta mediterrània? Quins canvis s'observen?
7. Els canvis epigenètics que tenen lloc a l'ADN de les cèl·lules per culpa de l'alimentació es passen a la descendència. Considera que una millora en l'alimentació de les persones actualment disminuiria el risc dels descendents a patir càncer en un futur?
8. Quin és el paper de la genètica en el càncer? Quina creu que és la influència dels gens en la probabilitat de desenvolupar aquesta malaltia?
9. Quan és aconsellable fer un estudi genètic?

6.4 MODEL D'ENTREVISTA ONCÒLEG

1. De quina manera influeixen els hàbits alimentaris en el risc a patir determinades malalties?
2. Algun cop s'ha trobat amb pacients que desenvolupessin càncer com a conseqüència d'una mala alimentació?
3. Quines solen ser les causes més comunes d'aquesta malaltia?
4. Si la societat millorés els seus hàbits alimentaris, es disminuiria el risc a patir malalties d'origen tumoral?

5. Creu que l'alimentació del nostre país està empitjorant? Quins efectes té sobre la salut de les persones?
6. En quins casos la genètica predetermina el desenvolupament d'un tumor?
7. Una mateixa mutació en dues persones pot donar lloc a malalties diferents, depenent de la informació genètica del pacient?
8. Els canvis en la dieta són importants en el procés de recuperació dels pacients?
9. Per què la leucèmia mieloide aguda és característica de persones d'edat avançada? Té alguna cosa a veure amb l'envelliment cel·lular i els gens?

7. REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

7.1 WEBGRAFIA

Enllaços pàgines web

- Acta Médica Colombiana, “Vigilancia Inmunológica contra los Tumores”,
<http://www.actamedicacolombiana.com/anexo/articulos/04-1978-01.pdf> [Consulta: 16 de juliol 2017]
- AEAL, “La leucemia mieloide aguda”, <http://www.aeal.es/leucemia-mieloide-aguda-espana/3-la-leucemia-mieloide-aguda/> [Consulta: 3 de juliol 2017]
- AEAL, “La médula ósea, las células madre y la formación de las células sanguíneas”,
<http://www.aeal.es/informacion-general-linfoma/2-la-medula-osea-las-celulas-madre-y-la-formacion-de-las-celulas-sanguineas/> [Consulta: 12 de juliol 2017]
- American Cancer Society, “¿Sabemos qué causa la leucemia mieloide aguda?”,
<https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-mieloide-aguda/causas-riesgos-prevencion/que-lo-causa.html> [Consulta: 4 de juliol 2017]
- Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology, “t(8;16)(p11;p13) KAT6A/CREBBP, <http://atlasgeneticsoncology.org/Anomalies/t0816ID1018.html> [Consulta: 9 d'agost 2017]
- Bagó Oncologis, “El Oncogén Ras en la Progresión Tumoral y la Metástasis”,
<http://www.bago.com/bago/bagoarg/biblio/oncoweb03.htm> [Consulta: 10 d'agost 2017]
- BioCancer, “2.1 Proto-oncogenes y oncogenes” <http://www.biocancer.com/journal/1321/21-proto-oncogenes-y-oncogenes> [Consulta: 29 de juny 2017]
- Biogenmol, “Cams, moléculas de adhesión celular”
<http://biogenmol.blogspot.com.es/2012/05/cams-moleculas-de-adhesion-celular.html> [Consulta: 18 de setembre de 2017]
- Biopat, “Mutaciones del gen KIT”, <http://www.biopat.es/2010/10/02/deteccion-de-mutaciones-de-kit/> [Consulta: 10 d'agost 2017]
- Bio-Salud, “Diferencias entre células sanas y cancerígenas” <http://bio-salud.net/diferencias-entre-celulas-sanas-y-cancerigenas> [Consulta: 30 de juny 2017]
- Biosequence, ¿Cómo difiere el comportamiento de las células cancerosas a las sanas?
- Botanical Online, “Alimentos ricos en vitamina B”, <http://www.botanical-online.com/alimentosricosenvitaminab.htm> [Consulta: 23 d'agost 2017]

BreastCancer.org, “Cómo cuidar tu sistema inmunitario”,

<http://www.breastcancer.org/es/consejos/inmunitario/fortalecer> [Consulta: 15 juliol 2017]

Canceronline, “Cómo se produce”

http://www.canceronline.cl/index.php?option=com_content&view=article&id=72&Itemid=72

[Consulta: 29 de juny 2017]

CancerQuest, “Definiendo el Cáncer” <https://www.cancerquest.org/es/para-los-pacientes/que-es-el-cancer> [Consulta: 5 de set. 2017]

CienciaBio, “Soy mi epigenética”, <http://cienciabio.com/soy-mi-epigenetica/> [Consulta: 23 d'agost 2017]

CNICE, “Las estirpes celulares”,

<http://recursos.cnice.mec.es/biosfera/alumno/2bachillerato/inmune/ampliaestirpes.htm>

{Consulta: 12 de juliol 2017}

CNIO Stop Cancer, “Estrechar el cerco a la metástasis”,

<https://www.cnio.es/es/publicaciones/estrechar-el-cerco-a-la-metastasi> [Consulta: 16 juliol 2017]

Cocínatelo, “Rollitos Vietnamitas”, <http://cocinandotelo.blogspot.com.es/2013/02/rollitos-vietnamitas.html> [Consulta: 10 de setembre 2017]

CuidatePlus, “Dieta Mediterránea”, <http://www.cuidateplus.com/alimentacion/diccionario/dieta-mediterranea.html> [Consulta: 30 d'agost 2017]

CuidatePlus, “Leucemia”, <http://www.cuidateplus.com/enfermedades/cancer/leucemia.html>

[Consulta: 1 de juliol 2017]

Definición ACB, “Definición de Determinismo Genético”,

<https://www.definicionabc.com/salud/determinismo-genetico.php> [Consulta: 5 de juliol 2017]

Definición.de, “Definición de Predisposición”, <http://definicion.de/predisposicion/> [Consulta: 5 de juliol 2017]

Diario de Gastronomía, “Un menú semanal basado en la dieta mediterránea”,

<http://diariodegastronomia.com/un-menu-para-celebrar-la-semana-de-la-dieta-mediterranea/>

[Consulta: 10 de setembre 2017]

Dietistas Vegetarianos, “La vitamina B12”, <http://www.dietistasvegetarianos.com/2013/05/la-vitamina-b12/> [Consulta: 19 de setembre 2017]

Dipòsit Digital, Universitat de Barcelona, “Impacto de las alteraciones moleculares en el pronóstico de la Leucemia Mieloide Aguda (LMA) "de novo"”,

<http://diposit.ub.edu/dspace/handle/2445/63727> [Consulta: 11 d'agost 2017]

El Mundo, “Aprende a preparar cocina sudafricana: Ensalada de manzana”,

<http://www.elmundo.es/papel/gastro/2016/03/14/56e6a27922601d7e208b45d6.html> [Consulta: 16 de setembre 2017]

El Mundo, “Oncologia- Etapas del desarrollo del tumor maligno. Invasión y metástasis”

<http://www.elmundo.es/salud/Snumeros/97/S250/S250oncologia3.html> [Consulta: 18 de set.2017]

Enciclopediasalud.com, “Definición de Hematopoyesis”,

<http://www.enciclopediasalud.com/definiciones/hematopoyesis> [Consulta: 12 de juliol 2017]

Escuela Superior de Medicina, “Inmunología del càncer”,

<https://sites.google.com/site/inmunologiadelcancer/el-cancer-y-la-respuesta-inmunitaria>

[Consulta: 16 de juliol 2017]

FAO: Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura, “Food-based dietary guidelines - South Africa”,

<http://www.fao.org/nutrition/education/food-based-dietary-guidelines/regions/countries/south-africa/es/> [Consulta:13 de setembre 2017]

Fundación Instituto Roche, “Microambiente y exosomas tumorales, aliados en los procesos de metástasis”,

https://www.institutoroche.es/biotecnologia/106/microambiente_y_exosomas_tumorales_aliados_en_los_procesos_de_metastasis [Consulta: 18 de setembre 2017]

Gencat.cat, “Leucèmia”, http://cancer.gencat.cat/ca/ciudadans/el_cancer/cancer_infantil/leucemia/

[Consulta: 3 de juliol 2017]

HolaDoctor, “Dieta Asiàtica”, <https://holadoctor.com/es/dietas-de-la-a-z/dieta-asi%C3%A1tica>

[Consulta: 2 de setembre 2017]

<http://www.bio-sequence.com/como-difiere-el-comportamiento-de-las-celulas-cancerosas-de-las-sanas/> [Consulta: 18 de setembre del 2017]

Instituto Nacional del Càncer, “Tratamiento de la leucemia mieloide aguda y otras neoplasias mieloides malignas infantiles (PDQ®)–Versión para profesionales de salud”,

https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/pro/tratamiento-lma-infantil-pdq#link/45_toc

{Consulta: 9 d'agost 2017}

Instituto Nacional del Cáncer, Evaluación citogenética y anomalías moleculares,
https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/pro/tratamiento-lma-infantil-pdq#link/45_toc
[Consulta: 5 de juliol 2017]

Internacional Journal of Morphology, “Perfil de Metilación de Genes Supresores de Tumores como Factor Pronóstico en Pacientes con Leucemia Mieloide Aguda”,
http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022011000100026 [Consulta: 5 de juliol 2017]

Issuu, “Medidas y pesos de los alimentos”,
<https://issuu.com/cuba.nutrinet.org/docs/medidasypesos> [Consulta: 28 d’agost 2017]

IVAMI pruebas genéticas, “LMA con citogenética normal, genes NPM1, FLT3, DNMT3A, CEBPA, IDH1 Y IDH2”, <http://www.ivami.com/es/pruebas-geneticas-mutaciones-de-genes-humanos-enfermedades-neoplasias-y-farmacogenetica/1072-leucemia-mieloide-aguda-con-citogenetica-normal-cytogenetically-normal-acute-myeloid-leukemia-genes-i-npm1-flt3-dnmt3a-cebpa-idh1-i-y-i-idh2> [Consulta: 9 d’agost 2017]

Kelloggs, “Fuentes alimentarias de nutrientes y otros componentes, expresadas por porciones estándar, raciones habituales de consumo o medidas caseras”,
http://www.kelloggs.es/content/dam/newton/media/manual_de_nutricion_new/Manual_Nutricion_Kelloggs_Anexo_II.pdf [Consulta: 28 d’agost 2017]

KhanAcademy, “Resumen de la traducción”, <https://es.khanacademy.org/science/biology/gene-expression-central-dogma/translation-polypeptides/a/translation-overview> [Consulta: 21 d’agost 2017]

Los Mejores Destinos, “Gatronomía sudafricana, comidas típicas”,
http://www.losmejoresdestinos.com/destinos/sudafrica/sudafrica_gastronomia_comidas_tipicas_bebidas.php [Consulta: 13 de setembre 2017]

Me He Perdido, “Receta sudafricana: bobotie”, <https://meheperdidoblog.com/2015/04/25/receta-sudafricana-bobotie/> [Consulta: 14 de setembre 2017]

Medicina Molecular Fibao, “Maduración del ARN mensajero”, <http://medmol.es/temas/69/>
[Consulta: 21 d’agost 2017]

Medigraphic, “Vitaminas hidrosolubles y su efecto sobre la expresión génica”,
<http://www.medigraphic.com/pdfs/felac/fl-2012/fl121i.pdf> [Consulta: 23 d’agost 2017]

MetaSystems Probes, “L t(6;9) DEK / NUP214 Translocation/Dual Fusion Probe”,
<https://metasystems-probes.com/en/probes/xl/d-5097-100-og/> [Consulta: 9 d’agost 2017]

NIH, “Diccionario de càncer”,

<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?cdrid=460153> [Consulta: 5 de juliol 2017]

Nutrinvest, “Efectos epigenéticos de la malnutrición”,

<https://nutricionenlauem.wordpress.com/2015/03/05/efectos-epigeneticos-de-la-malnutricion/> [Consulta: 23 d'agost 2017]

PDF Granada Perea Durán, “Factores Pronósticos en Leucemia Mieloide Aguda: utilidad de los estudios inmunofenotípicos y moleculares”,

<http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/51435/gpd1de1.pdf;jsessionid=45CD4C1E8DCB8C4277778FC1690DB49A?sequence=1> [Consulta: 11 d'agost 2017]

PequeRecetas, “Puré de verduras, ¡sano y delicioso!”, <http://www.pequerecetas.com/receta/pure-de-verduras-sano-y-delicioso/> [Consulta: 28 d'agost 2017]

PubMed.gov “High incidence of t(7;12)(q36;p13) in infant AML but not in infant ALL, with a dismal outcome and ectopic expression of HLXB9”,

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16646086> [Consulta: 9 d'agost 2017]

PubMed.gov, “Function of the inv(16) fusion gene CBFβ-MYH11”,

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11561156> [Consulta: 9 d'agost 2017]

Recetasamericanas, “Ensalada de pasta fría”, <http://recetasamericanas.com/2015/06/14/ensalada-de-pasta-fria/> [Consulta: 16 de setembre 2017]

SaborMediterráneo, “Dieta Mediterránea”,

<http://www.sabormediterraneo.com/salud/dietamediterranea.htm> [Consulta: 30 d'agost 2017]

Scielo, International Journal of Morphology, “Perfil de Metilación de Genes Supresores de Tumores como Factor Pronóstico en Pacientes con Leucemia Mieloide Aguda”,

http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022011000100026 [Consulta: 20 d'agost 2017]

SEOM, “¿Qué es el càncer?”, <http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla> [Consulta: 1 de juliol 2017]

Sin Evidencia de Enfermedad, “Pronósticos y estadísticas sobre càncer”,

<https://karemportugal.wordpress.com/2012/06/16/pronosticos-y-estadisticas-sobre-cancer-2/> [Consulta: 11 d'agost 2017]

Skin Cancer Foundation, “Melanoma”, <http://www.cancerdepiel.org/cancer-de-piel/melanoma>

[Consulta: 26 agost 2017]

South Africa, “Modales de mesa en Sudáfrica: una cuestión occidentalizada”,
http://country.southafrica.net/country/ar/es/travel_tips/entry/food-etiquette-esar [Consulta: 13 de setembre 2017]

TuSíntoma, “Sistema Inmunitario”, <https://tusintoma.com/sistema-inmunitario/> [Consulta: 15 juliol 2017]

Universidad de la Laguna. Facultad de Biología. “Protooncogenes, oncogenes y genes supresores de tumor- un enfoque evolutivo”
<https://amglez.webs.ull.es/Protooncogenes,%20Oncogenes%20y%20Genes%20supresores%20de%20Tumor.pdf> [Consulta: 18 de setembre 2017]

WikiHow, “Cómo hacer Arroz jollof”, <http://es.wikihow.com/hacer-arroz-jollof-al-estilo-nigeriano> [Consulta: 16 de setembre 2017]

Wiley Online Library, “Fusion of the NUP98 gene and the homeobox gene HOXC13 in acute myeloid leukemia with t(11;12)(p15;q13)”,
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/gcc.10139/abstract?systemMessage=Wiley+Online+Library+will+be+unavailable+on+Saturday+12th+August+at+3:00+EDT+/-+8:00+BST+/-+12:30+IST+/-+15:00+SGT+for+4+hours+for+essential+maintenance.+Apologies+for+the+inconvenience.>
[Consulta: 12 d’agost 2017]

Enllaços imatges

Imatge 1: Ciencias A-16, “Ciclo celular y mitosis”, Sebastián Maya M.,
http://cienciaslia.cl/?attachment_id=182 [Consulta: 15 de juliol 2017]

Imatge 2: Blogspot Laura Fernández, “PBL células madre”,
<http://laurifdez.blogspot.com.es/2017/02/pbl-celulas-madre.html> [Consulta: 15 de juliol 2017]

Imatge 3: ABC Salud-Enfermedades, “Células tumorales”,
http://www.abc.es/salud/enfermedades/abci-celulas-tumorales-sobreviven-condiciones-estres-manipulando-interruptor-comun-todas-celulas-201512031758_noticia.html [Consulta: 15 de juliol 2017]

Imatge 4: Philpot Education, “Cell cycle, control and mitotic index”,
<https://www.philpoteducation.com/mod/book/view.php?id=779&chapterid=1123> [Consulta: 15 de juliol 2017]

Imatge 5: PinsDaddy, “Tumor Cells”, http://www.pinsdaddy.com/animated-tumor-cells_gIfLHQ5nWLd2gotO0ySq5YetaW2hhWFbeO50reOvPQ/ [Consulta: 16 de juliol 2017]

Imatge 6: Slide Player, “The Cell Cycle”, <http://slideplayer.com/slide/9022498/> [Consulta: 17 de juliol 2017]

Imatge 7: SlideShare, “Glòbul Blanc”, Eduard Maza, <https://www.slideshare.net/eduardmaza/bones-imatges-de-microscopia-i> [Consulta: 17 de juliol 2017] i Conciencia es noticias, “Azar es la principal causa del cáncer, según estudios”, [Consulta: 17 de juliol 2017]

Imatge 8: Web consultas, “Leucemia”, Esther Martín, <http://www.webconsultas.com/leucemia/tipos-de-leucemia-2595> [Consulta: 20 de juliol 2017]

Imatge 9: Los Mejores Médicos de Tlaxcala, “Sistema inmunológico”, <http://losmejoresmedicostlaxcala.blogspot.com.es/p/sistema-inmunologico-fortoul-i.html> [Consulta: 20 de juliol 2017]

Imatge 10: El Sevier, “Células madre tumorales”, <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-senologia-patologia-mamaria-131-articulo-celulas-madre-tumorales-una-diana-S0214158212700245> [Consulta: 23 de juliol 2017]

Imatge 11: Blogspot CMC, “La genética personal topa con la patente”, <http://cmcmpm.blogspot.com.es/2015/06/> [Consulta: 23 de juliol 2017]

Imatge 12: Fundación Instituto Roche, “Microambiente y exosomas tumorales, aliados en los procesos de metástasis”, https://www.institutoroche.es/biotecnologia/106/microambiente_y_exosomas_tumorales_aliados_en_los_procesos_de_metastasis [Consulta: 30 de juliol 2017]

Imatge 13: ENN, “Cancer: The Prevention And Cure Of Cancer Will Be Obtained Simply Through The Following Strategies”, <http://www.everythingnanice.com/2017/07/cancerthe-prevention-and-cure-of-cancer.html> [Consulta: 1 d’agost 2017]

Imatge 14: Instituto Nacional del Cáncer, “Tratamiento de los síndromes mielodisplásicos”, <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/mieloproliferativas/paciente/tratamiento-mielodisplasicos-pdq> [Consulta: 3 d’agost 2017]

Imatge 15: SlidePlayer, “Chromosomal Abnormalities “, <http://slideplayer.com/slide/8040978/> [Consulta: 7 d’agost 2017]

Imatge 16: Magna Plus, “Aberración Cromosómica”, <http://rojas.magnaplus.org/articulo/-/articulo/AD3151/aberracion-cromosomica> [Consulta: 7 d’agost 2017]

Imatge 17: Study Blue, “Inversion Mutation”, <https://www.studyblue.com/notes/hh/inversion-mutation/18125003609613056> [Consulta: 7 d’agost 2017]

Imatge 18: Wikimedia Commons, “Chromosome duplication”,
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Chromosome_duplication.jpg [Consulta: 7 d’agost 2017]

Imatge 19: Skykness, “Bioneuroemoción”, <https://scyknness.wordpress.com/tag/bioneuroemocion/>
[Consulta: 10 d’agost 2017]

Imatge 20: Wikimedia Commons, “Cpg island evolution”,
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cpg_island_evolution.svg [Consulta: 12 d’agost 2017]

Imatge 21: Químico soñador, “Metilación”,
<https://quimicosonador.wordpress.com/tag/metilacion/> [Consulta: 15 d’agost 2017]

Imatge 22: Epigenetic Mecanisms, <http://videnskab.dk/krop-sundhed/mad-aendrer-din-arvemasse>
[Consulta: 17 d’agost 2017]

Imatge 23: Biología es vida, “expresión génica”,
<https://sociadademente.wordpress.com/tag/rnar/> [Consulta: 19 d’agost 2017]

Imatge 24: Quora, “Adn Splicing”, <https://www.quora.com/How-are-alternative-isoforms-for-mRNA-and-their-corresponding-protein-generated-if-they-are-transcribed-from-the-same-gene-located-on-the-human-chromosome> [Consulta: 22 d’agost 2017]

Imatge 25: Emaze, “El ADN y las mutaciones”, <https://www.emaze.com/@AFZRRCCQ/EL-ADN-Y-MUTACIONES> [Consulta: 22 d’agost 2017]

Imatge 26: Mente Natural de Moda, “Pirámide nutricional y su importancia en la alimentación”,
<http://www.mentenaturaldemoda.com/2011/01/piramide-nutricional-y-su-importancia.html>
[Consulta: 27 d’agost 2017]

Imatge 27: Hola Doctor, “Dieta Asiática Tradicional”, <https://holadoctor.com/es/dietas-de-la-az/dieta-asi%C3%A1tica> [Consulta: 29 d’agost 2017]

Imatge 28: The Modern Conservative, “South African Food Guidelines”, <http://modern-conservative.net/category/foreign-affairs-2/#sthash.LjZtH7sa.dpbs> [Consulta: 30 d’agost 2017]

7.2 BIBLIOGRAFIA

Llibre Manel Esteller, “No són el meu ADN: L’origen de les malalties i com prevenir-les” Abril 2017

Llibre Salvador Macip, “Immortals, sans i perfectes: Com la medicina canviarà les nostres vides”, Setembre 2008

Revista “Investigación y Ciencia”, “Cercos al càncer”, Novembre 1996

Revista “Investigación y Ciencia”, “Comprender el càncer: Origen y evolución de los tumores”, Gener-Març 2015.