



LA NUTRIGENÒMICA I EL CÀNCER

L'efecte nutricional sobre el genoma

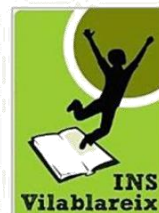


Tutor: Francesc Angelats

Curs: 2n BAT Científic

Data: 18/12/2015

INS Vilablareix



ÍNDIX

INTRODUCCIÓ	4
QUÈ ÉS LA NUTRIGENÒMICA?	7
QUÈ ÉS EL CÀNCER?	8
1. Agents carcinogènics	10
1.1 Factors hereditaris	11
1.2 Factors ambientals	12
NUTRIGENÒMICA I CÀNCER	14
1. Relació entre els gens i el càncer	14
2. Relació entre l'alimentació i el càncer	15
INFLUÈNCIA DE LA NUTRICIÓ SOBRE EL GENOMA	17
1. Interaccions entre nutrients i genoma	17
L'ALIMENTACIÓ: FACTORS CAUSALS I PREVENTIUS	19
1. Factors causals	19
1.1 Contaminants alimentaris carcinogènics	19
1.2 Obesitat.....	24
2. Factors preventius: Els antioxidants	25
VISITA A LA UNITAT DE NUTRICIÓ I CÀNCER (UNAC)	27
1. Objectius generals.....	27
2. Objectiu específic: anàlisi d'una investigació actual	28
VISITA A LA ONCOLLIGA DE GIRONA (ICO)	32
ANÀLISIS DE LA DIETA DEL GRUP D'INTERVENCIÓ	35
CONCLUSIONS	37
RELACIÓ DE FONTS	39
Annex 1: Les mutacions	42
Annex 2: Formulari oficial de Consentiment Informat (PREDICOP).....	44

Annex 3: Esquema de les fases i les principals característiques de la investigació.....	45
Document oficial del Protocol de la investigació	46
Annex 4: Cronograma de la investigació.....	49
Annex 5: Recomanacions de PREDICOP establertes al grup control de la investigació	50
Annex 6: L'exploració antropomètrica	51
Annex 7: Dieta hipocalòrica establerta al grup control de la investigació	52
Annex 8: Pòster per a l'exposició pública	55
Annex 9: Més fotografies sobre la visita a la Fundació Oncolliga de Girona (ICO).....	56

“Que tu alimento sea tu medicina y tu medicina tu alimento”

Hipòcrates

INTRODUCCIÓ

Fins a dates recents no resultava gens fàcil establir una relació clara i precisa entre l'alimentació i el càncer: la gran quantitat d'estudis realitzats no demostraven directament el grau de relació entre ambdós. No obstant, actualment són tantes les investigacions iniciades i tan àmplia la informació recollida, que l'estudi del problema des d'una perspectiva global ha permès obtenir resultats convincents.

L'any 2003 va completar-se la seqüència del genoma humà i actualment se sap que tenim aproximadament 23.000 gens diferents que interaccionen constantment amb l'ambient. Aquest descobriment dóna lloc a una nova disciplina científica: la Genòmica Nutricional, encarregada d'estudiar la interacció entre la nutrició i els gens. Aquesta ciència té un caràcter bidireccional, format per la Nutrigenètica i la Nutrigenòmica. Per una banda, la Nutrigenètica és la ciència que estudia com les variacions interindividuais (polimorfismes genètics) afecten a la manera com responem als aliments que ingerim i per altra banda, la Nutrigenòmica es centra en l'efecte nutricional sobre els nostres gens i la seva conseqüent expressió. Així doncs, la Genòmica Nutricional dóna lloc a dietes personalitzades basades en les preferències alimentaries indicades pels nostres gens.

Justificació de la tria: motivacions, objectius i metodologia

Escollir el tema adient per aquest treball no va ser fàcil, no obstant, en tot moment vaig tenir clar que les ciències hi jugarien un paper important. Després de valorar múltiples opcions, vaig decidir centrar-me en un tema que sempre m'ha atret: la Nutrició.

Personalment, sempre he trobat que aquesta ciència, a part d'interessant, és totalment necessària tant per un correcte desenvolupament com per un millor estil de vida. Fent recerca sobre aquest àmbit vaig descobrir una nova ciència que no només tractava la Nutrició sinó que també involucrava la Biologia. Es tracta de la Genòmica Nutricional i les seves branques, la Nutrigenòmica i la Nutrigenètica.

En primer lloc, vaig veure que elaborar una recerca en un tema tan ampli segurament em seria difícil, així que vaig escollir centrar-me en la Nutrigenòmica. Després d'informar-me sobre el tema vaig veure que, degut a la relació que aquesta ciència té

amb l'expressió dels gens, es centrava, en molts casos, amb una de les malalties més comunes actualment: el càncer. A través de la Nutrigenòmica s'estudia si realment la dieta és un factor important a l'hora de modular l'expressió dels gens.

En segon lloc, trobem la part pràctica, aquella probablement més difícil però alhora més interessant; aquella en què realment havia de quedar reflectit el treball personal. Mentiria si digués que des del primer moment vaig tenir clar com dur a terme aquesta part. Va ser quan ja havia començat la recerca d'informació que, a través d'Internet, vaig topar-me amb la *Unitat de Nutrició i Càncer (UNAC)* de IDIBELL, l'institut d'investigació Biomèdica de Bellvitge (Barcelona). Vaig observar que comptaven amb una nova línia oberta de recerca anomenada *El paper de la dieta, el control de pes i l'activitat física en supervivents del càncer de mama*. Per la gran relació que aquesta investigació tenia amb el meu treball vaig decidir posar-me en contacte amb el cap de la Unitat, el Sr. Agudo, amb el qual vaig citar-me un mes més tard per tal d'obtenir informació sobre la seva investigació. La visita, eficaç, va permetre'm portar l'anàlisi i seguiment de la investigació més a fons, sorgint-me la possibilitat de visitar la Fundació Oncolliga de Girona (ICO).

Els objectius fonamentals del present treball són:

1. Assolir nous coneixements pel que fa a la Nutrigenòmica i el càncer i fer-ne una breu síntesi.
2. Determinar l'estreta relació que existeix entre la nutrició i el càncer.
3. Fer recerca sobre els aliments causals i preventius del càncer.
4. Centrar-me en una actual investigació de la UNAC relacionada en la nutrició i el Càncer de Mama per tal de conèixer-la amb detall.
5. Dur a terme un anàlisi de les dietes establertes al grup control de la investigació observant si realment són eficaces a l'hora d'evitar l'aparició d'un càncer.

En definitiva, desitjo que aquest treball serveixi per a reflectir un món tan desconegut com el de la Nutrigenòmica, concepte indispensable en una societat com la nostra, en la que la mala alimentació i la conseqüent aparició de malalties són presents en gran nombre.

Justificació de les parts

La memòria es divideix en dos parts fonamentals: una primera, on s'introdueix el lector al món nutricional, i una segona, on queda plasmat l'anàlisi d'una actual investigació duta a terme a la UNAC. Cadascuna d'elles es divideix en nombrosos apartats i subapartats, els quals faciliten notablement la transmissió de la informació.

El marc teòric, que abasta gran part del treball, es distribueix en els següents apartats: una breu introducció del que és la Nutrigenòmica i del que és el càncer i també la seva relació, una pinzellada de la influència que té la nutrició sobre el genoma i, finalment, una síntesi dels aliments causals i preventius a l'hora de desenvolupar un càncer.

Pel que fa al marc pràctic, es divideix en dos apartats fonamentals. En primer lloc trobem la visita a l'Hospital Duran i Reynals de Barcelona, concretament a l'institut d'investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL). En el mateix apartat es fa també un breu anàlisi del que tracta la seva nova línia d'investigació. En segon lloc, hi ha la visita a la Oncolliga de Girona (ICO) on es fa un seguiment de les classes setmanals de nutrició i activitat física que es duen a terme des de la UNAC per tal de processar amb la investigació. Aquí mateix es desenvoluparà un subapartat on es realitzarà un breu anàlisi de les dietes establertes a les pacients de la investigació: tot observant els components del menú podrà concloure's, segons el marc teòric d'aquest treball, si realment la dieta emprada és efectiva a l'hora de prevenir el desenvolupament d'un tumor maligne, un càncer.

QUÈ ÉS LA NUTRIGENÒMICA?

La Nutrigenòmica és una branca de la genòmica que s'ha anat desenvolupant durant les últimes dècades gràcies als avenços de la genètica.

A la dècada dels vuitanta va iniciar-se un projecte anomenat *Projecte Genoma Humà (PGH)* amb l'objectiu de desxifrar el conjunt de les instruccions genètiques de l'ésser humà, basant-se en l'anàlisi de seqüències i en els nivells d'expressió o transcripció dels gens. El 26 de juny de l'any 2000 va ser presentat al món el primer esbós del genoma humà: una representació de tot el material genètic contingut en els cromosomes d'un organisme en particular. El 2003 aquests estudis van ser finalitzats amb èxit, presentant una estructura definitiva del genoma humà i marcant alhora una nova etapa en la història científica. Així doncs, va ser a partir de l'any 1980 que gràcies als descobriments científics realitzats, va començar a néixer la Nutrigenòmica.

Aquesta nova ciència s'encarrega d'investigar les interaccions entre el genoma humà i els nutrients. És a dir, observa i estudia com els aliments que ingerim dia a dia afecten els nostres gens i la seva conseqüent expressió. Analitzant l'àcid desoxiribonucleic (ADN) de cada individu, la Nutrigenòmica s'encarrega d'adaptar unes pautes nutricionals personalitzades, fent canvis en la dieta per tal de prevenir, inhibir o tractar certes malalties. Per tant, el seu objectiu és buscar una dieta òptima dins un conjunt d'alternatives nutricionals per tal d'evitar qualsevol alteració.

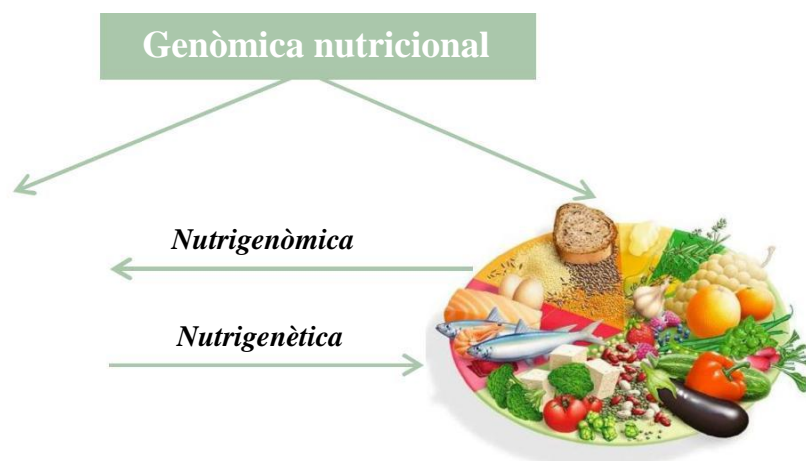


Figura 1: La Genòmica nutricional té un sentit bidireccional. Representació de les seves branques: la Nutrigenètica i la Nutrigenòmica

QUÈ ÉS EL CÀNCER?

El càncer és un concepte que engloba un conjunt de més de 200 malalties relacionades, però diferents entre elles. Totes es caracteritzen per un creixement i una divisió descontrolada de les cèl·lules anormals del cos, que acaben formant un teixit anomenat tumor.

Un de cada dos homes i una de cada tres dones a Catalunya desenvoluparan un càncer al llarg de la seva vida segons dades de la Conselleria de Salut, que revelen que la taxa de supervivència ha augmentat un 10% en els homes i un 5% en les dones l'última dècada. Les xifres totals de malalts de càncer no deixen de créixer, i alhora es redueix la mortalitat, que ha baixat un 2% l'últim decenni. La mala alimentació i l'obesitat, unides al sedentarisme, expliquen aquesta elevada incidència, segons va indicar Josep Maria Borràs, responsable del Pla Director del Càncer de Catalunya. L'any 2000 el càncer va ser el responsable de la mort de 6,2 milions de persones arreu del món, van diagnosticar-se uns 10 milions de nous tumors malignes i es preveu que al 2020 aquesta taxa pugui arribar a superar els 15 milions de nous casos per any.

El nostre cos està format per milions de cèl·lules que es divideixen formant noves cèl·lules filles, que reemplacen a les anteriors. Existeixen uns mecanismes de control encarregats de regular aquests processos de divisió, indicant quan la cèl·lula ha de començar a dividir-se i quan ha de mantenir-se estàtica. Quan es produeix un dany cel·lular que no pot ser reparat es produeix l'apoptosi (font 2), que consisteix en una autodestrucció de la cèl·lula per tal d'impedir que aquest dany s'hereti a les cèl·lules filles.

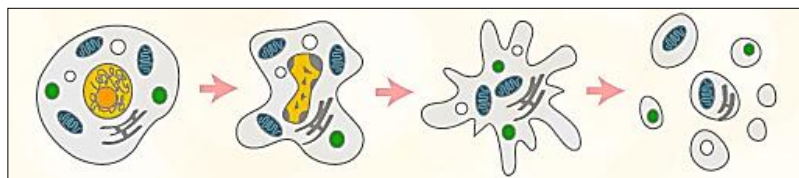


Figura 2: Procés d'autodestrucció de la cèl·lula (apoptosi).

Font: <http://www.abnova.com>

A vegades aquest procés no es produeix correctament i segueixen apareixent noves cèl·lules que encara no són necessàries i que, a més, aquestes no moren quan envelleixen. L'acumulació d'aquestes cèl·lules addicionals acaben formant una massa anomenada tumor, que pot ser benigne o maligne.

Parlem d'un **tumor benigne** (figura 3) o no cancerós quan les cèl·lules creixen en un lloc en concret sense envair teixits propers ni fer metàstasi. És a dir, no són capaces d'envair i destruir altres òrgans o teixits, encara que poden ser perillosos si tenen contacte amb òrgans vitals com el cervell. Aquests tipus de tumors freqüentment s'eliminen amb cirurgia i no solen aparèixer novament.

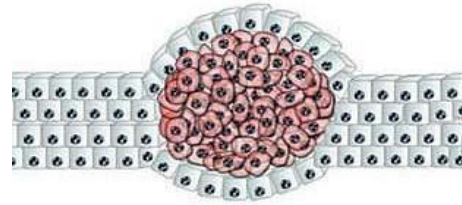


Figura 3: Tumor benigne
Font: <http://www.clikisalud.net>

En molts casos les cèl·lules tumorals es divideixen de manera descontrolada, envaint així altres teixits propers i fins i tot, poden filtrar-se a la sang (metàstasi). Quan es produeix això parlem dels **tumors malignes** (figura 4), el càncer pròpiament dit.

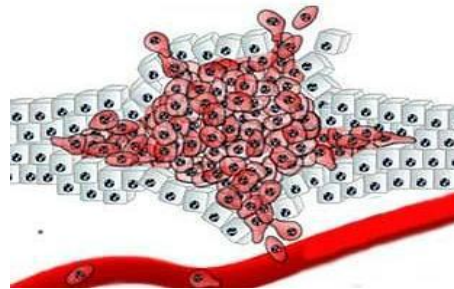


Figura 4: Tumor maligne
Font: <http://www.clikisalud.net>

1. Agents carcinogènics

Tot i que es desconeix el motiu pel qual alguns individus desenvoluparan un càncer al llarg de la seva vida i d'altres no, s'han estudiat diversos factors de risc que poden influir en el seu desenvolupament.

En el gràfic següent (figura 5) es mostren els factors de risc més comuns juntament amb els seus percentatges. Observem que una minoria fa referència als factors no controlables, és a dir, els factors hereditaris: les dades ens indiquen que més o menys un 15% dels càncers són causats per gens defectuosos transmesos per l'herència. Si ens fixem en la contaminació ambiental podem veure que tant sols ocupa un 2%. És a dir, aquest no és un factor decisiu pel desenvolupament del càncer, tot i que pot influir en certs casos. L'exposició a raig UV i l'exposició professional ocupen un 2% i un 5% respectivament mentre que les infeccions víriques representen un 5%. Per tant, tal i com indica el gràfic, els factors difícilment controlables, com són els factors hereditaris i la contaminació mediambiental i vírica, ocupen a la vora d'un 30% de totes les probabilitats de càncer.

Per altra banda, podem veure que els factors directament relacionats amb l'estil de vida de les persones, com el consum de tabac, l'activitat física, la composició de la dieta alimentaria i inclús la consumició d'alcohol i drogues, són la causa directa del desenvolupament d'aproximadament un 70% dels càncers. Aquests els agruparem en el que anomenem factors químics.

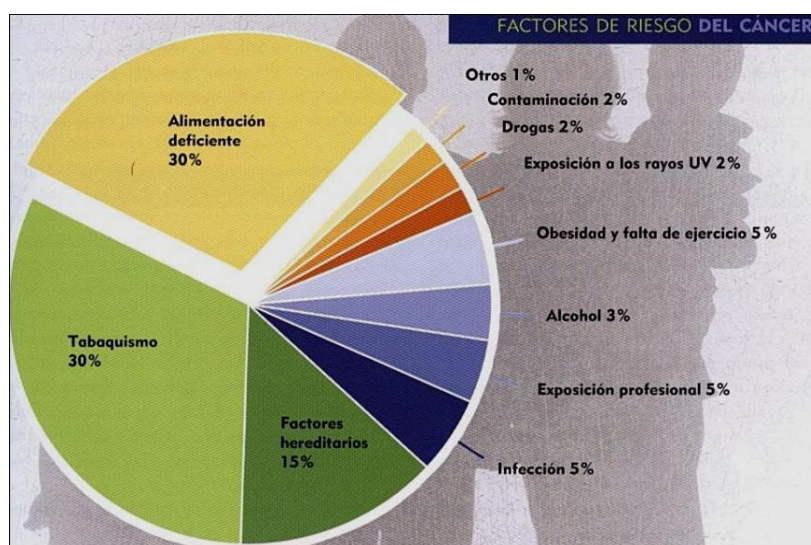


Figura 5: Percentatge dels factors de risc de càncer

Font: *Los alimentos contra el cáncer* (Richard Béliveau i Denis Gingras)

Així doncs, l'exposició a aquests agents químics pot acabar provocant danys i modificacions a l'ADN del nostre cos i conseqüentment l'aparició de mutacions: canvis en el material genètic produïts espontàniament i a l'atzar. Les mutacions poden produir-se a les cèl·lules somàtiques o a les cèl·lules germinals, i en aquest darrer cas esdevindran mutacions hereditàries. Poden ser mutacions naturals (espontànies) o mutacions induïdes (produïdes com a conseqüència de l'exposició a agents mutàgens químics o físics). Se'n distingeixen tres tipus segons l'extensió del material genètic afectat¹.

1.1 Factors hereditaris

1.1.1 Herència de gens de predisposició al càncer

Aproximadament un 15% de tots els tumors tenen un caràcter hereditari. Al llarg dels anys s'han identificat un seguit d'alteracions genètiques que es poden associar en major o menor percentatge a determinats càncers segons el tipus d'herència, dominant o recessiva. La mutació pot transmetre's a la descendència si és present en l'ADN de les cèl·lules germinals, ovòcits o espermatozoides.

El que s'hereta no és el càncer, sinó la susceptibilitat a patir-lo, és a dir, no hi ha una probabilitat del 100% de desenvolupar-lo.

1.1.2 Polimorfismes de gens de susceptibilitat

Un polimorfisme és un locus genètic present en dos o més al·lels diferents, de manera que l'al·lel menys freqüent es troba com a mínim en un 1% de la població.

Els gens de susceptibilitat són aquells que codifiquen per enzims que participen en l'activació o destrucció de substàncies considerades un factor preventiu o de risc de càncer, respectivament. Aquestes substàncies poden provenir dels aliments, d'altres substàncies químiques que ingerim o poden ser substàncies endògenes. En funció dels polimorfismes en els gens de susceptibilitat, alguns individus tenen uns enzims relacionats amb l'activació de carcinògens més actius i d'altres tenen uns enzims relacionats amb la desintoxicació menys actius. Per tant, els individus que presenten polimorfismes d'aquests tipus tenen un major risc de desenvolupar càncer.

¹ Veure una breu síntesi de les mutacions genètiques a l'**annex 1**.

1.2 Factors ambientals

1.2.1 Carcinògens físics

L'exposició a **radiacions ionitzants** (raigs X, raigs gamma) i a partícules (α , β i neutrons) també incrementen el risc desenvolupar càncer. Aquestes radiacions poden danyar l'ADN directament o indirectament, a través de la interacció amb molècules d'aigua, fet que genera espècies reactives de l'oxigen (ROS), que reaccionen amb l'ADN, modificant-lo químicament.

La **radiació ultraviolada** (UVA, UVB, UVC) procedent del sol també és carcinogènica, i la principal causa del càncer de pell. La magnitud del risc depèn del tipus de raig UV, de la intensitat d'exposició i de la capacitat d'absorció de la radiació de la melanina. Aquests raigs produeixen inhibició de la divisió, inactivació d'enzims, inducció de mutacions (dímers de Timina) i en dosis suficients, mort cel·lular.

Els individus d'origen europeu de pell clara que viuen en llocs on reben grans dosis de llum solar i sofreixen contínuament cremades solars però no es bronzegen, tenen major incidència de càncers cutanis.

1.2.2 Carcinògens químics

El grup de carcinògens químics engloba un nombre molt gran d'agents nocius (cancerígens pel nostre organisme) entre els quals podem destacar-ne el tabac, constituït principalment per quitrà (del 88% al 99%), que al realitzar la seva combustió produeix hidrocarburs aromàtics policíclics, amines aromàtiques i compostos inorgànics, tots ells considerats cancerígens. També s'ha de fer referència a altres agents nocius com les drogues i l'excés d'alcohol, sense deixar de banda **la dieta** que, tot i tenir un paper diferent als anteriors, actualment està esdevenint un dels factors més rellevants.

1.2.3 Agents infecciosos

Els virus, els bacteris i els paràsits són considerats agents infecciosos capaços de desenvolupar neoplàsies a les persones infectades. Els virus poden interrompre el creixement normal de la cèl·lula i afectar-ne a la proliferació.

Els mecanismes principals proposats per la oncogènesis viral es basen en la capacitat d'integració d'un segment del genoma d'un virus ADN en el genoma de la cèl·lula hoste i en la formació d'una còpia de l'ADN a partir de l'ARN viral. Els encarregats de dur a terme aquest procés són els retrovirus.

La major part dels virus que estan lligats amb un increment de risc de càncer poden ser transmesos a un individu a través de la sang o altres fluids del cos. El virus del papil·loma boví, i altres integrants d'aquesta família, només produeixen neoplàsies benignes o malignes en animals. Altres, com el virus del papil·loma humà o el de l'hepatitis B, són responsables de diversos càncers en humans.

NUTRIGENÒMICA I CÀNCER

1. Relació entre els gens i el càncer

En un organisme normal la proliferació i la mort cel·lular programada (apoptosis) són processos fonamentals per un correcte desenvolupament i funcionament. Alteracions en aquests processos poden provocar una situació patològica com el càncer.

El desenvolupament d'un càncer requereix l'acumulació d'una sèrie de mutacions somàtiques per formar un tumor maligne i la consegüent transmissió a les cèl·lules filles. El fracàs en la inhibició del creixement cel·lular és una de les alteracions fonamentals en el procés de carcinogènesis.

Per una banda trobem els **oncògens**, que són uns gens anormals que es formen per mutació de **protooncogens** (gens normals que potencialment poden transformar-se en oncògens). Aquests, un cop mutats, tenen la capacitat de transformar una cèl·lula normal en una de cancerosa. Per altra banda hi ha els **gens supressors tumorals** que s'encarreguen de reduir les probabilitats que les cèl·lules esdevinguin cèl·lules canceroses controlant la divisió cel·lular. Així doncs, mentre que els oncògens dirigeixen la proliferació cel·lular, els productes dels gens supressors tumorals s'encarreguen d'aplicar-hi frens.

Pocs gens de les cèl·lules humanes mostren les propietats dels gens supressors tumorals. Per tant, la pèrdua de tant sols un d'aquests ja pot provocar el desenvolupament d'un càncer.

Diversos estudis han demostrat que les proteïnes supressores tumorals formen xarxes de punts de control que impedeixen el creixement incontrolat. Molts supressors tumorals, com la RB i p53, són part d'una xarxa reguladora que reconeix qualsevol genotòxic i en clausura la proliferació.

Així doncs, s'estableix un lligam directe entre els gens i la seva expressió amb el desenvolupament de qualsevol tipus de càncer.

2. Relació entre l'alimentació i el càncer

La forta influència que determinats ingredients de la nostra dieta poden tenir en l'aparició de certes malalties ha estat demostrada amb èxit al llarg del temps. L'any 1984 l'*Institut Nacional del Càncer* d'Estats Units ja va establir que un 30% dels tumors tenien el seu origen o estaven relacionats amb factors alimentaris. Així doncs, ja fa més de 20 anys que els experts situen els factors alimentaris al capdamunt dels factors de risc tumoral.

Molts estudis epidemiològics ens proporcionen evidències a favor de la dieta com a factor altament important en l'aparició i prevenció del càncer. La realització de més de dos-cents estudis d'aquests tipus han permès observar, en aproximadament un 80% d'ells, que una ingesta abundant de fruita i verdura provoca una disminució important del risc a desenvolupar un càncer (taula 1). En aquesta taula podem observar el nombre d'estudis realitzats per cada grup alimentari i la seva corresponent disminució de risc, juntament amb el percentatge dels estudis que han demostrat que els vegetals provoquen una disminució de risc. Per tant, s'ha demostrat l'estreta relació entre el fet de no consumir fruites i verdures i l'augment de la taxa de diversos tipus de càncer. Per tant, gràcies a aquests estudis epidemiològics podem concloure que la ingesta d'una quantitat suficient d'aquests aliments ajuda reduir el risc de desenvolupar tumors, sobre tot els d'origen epitelial, com són els carcinomes de faringe, pulmó, laringe, colon, esòfag i úter.

Taula 1: Estudis epidemiològics sobre la relació entre la fruita, la verdura i el desenvolupament del càncer (Font: *Los alimentos contra el cáncer*)

<i>Aliments estudiats</i>	<i>Observació d'una disminució del risc</i>	<i>Número total d'estudis</i>	<i>% d'estudis que suggereixen una disminució de risc</i>
Verdura en general	59	74	80
Fruita en general	36	56	64
Verdura crua	40	46	87
Verdura crucífera	38	55	69
Verdures Allium	27	35	77
Hortalisses verdes	68	88	77
Cítrics	27	41	66

Se sap que aproximadament un terç de les diferències d'incidència entre poblacions és deguda a canvis en la dieta. Per tal de demostrar aquesta relació entre l'alimentació i el càncer podem observar aquest cas: la dieta japonesa ha canviat radicalment entre l'any 1950 i 1990, incloent un increment de set vegades en el consum de carn. Això coincideix amb un estudiant increment de set vegades en la incidència de càncer de colon durant el mateix període.

També podem estudiar la influència que té l'alimentació a l'hora de reduir o augmentar el risc a patir un càncer observant diferents dietes. Per exemple, els estudis que han comparat l'estil de vida occidental amb l'oriental han pogut determinar la gran diferència entre les probabilitats a desenvolupar diversos tipus de càncers, sobre tot els de l'aparell digestiu. Per una banda, l'estil de vida occidental és caracteritzat per una dieta hipercalòrica rica en proteïnes i grasses. Així doncs, l'alimentació occidental es concep en base a una gran aportació de calories a l'organisme per tal de poder aportar una font d'energia essencial per la supervivència i en canvi, per altre banda, trobem l'estil de vida oriental, caracteritzat pel consum de fruita i verdura en abundància. Cal remarcar que la dieta mediterrània es considera especial i diferent en el context occidental pel sol fet de no complir moltes de les característiques. La principal font de proteïnes a l'orient procedeix del peix i dels llegums, com la soja. A diferència de la dieta occidental, consumeixen poca carn vermella i aliments que contenen grasses animals saturades. Aquest fet és el que provoca que hi hagi un augment d'incidència de càncer.



Figura 6: Diferències entre la dieta Occidental i l'Oriental

INFLUÈNCIA DE LA NUTRICIÓ SOBRE EL GENOMA

Els hàbits dietètics són els que representen el factor ambiental més rellevant a l'hora de modular l'expressió genètica dels organismes vius.

El genoma humà es molt sensible a l'entorn nutricional, de manera que alguns gens poden modificar-se en resposta als components de la dieta. Per exemple, la manca d'alguns tipus de vitamines i minerals que ingerim a través dels aliments poden generar danys a l'ADN, provocant modificacions i seguidament mutacions.

1. Interaccions entre nutrients i genoma

Les investigacions en Nutrigenòmica s'inicien a partir de la identificació de gens candidats a interaccionar amb nutrients. Després d'identificar aquests gens es quantifica la seva interacció amb diverses molècules a través de diferents mitjans com pot ser la utilització de les rates transgèniques o diversos models cel·lulars. En tots els casos, el seu objectiu és descobrir les vies metabòliques² en les quals aquests gens es troben implicats, i a través de les quals es realitza la interacció nutrient-genoma.

Després de determinar els gens i les proteïnes implicades en les interaccions amb els nutrients es podran desenvolupar models d'interacció entre gens, metabòlits, proteïnes i nutrients. Així podran detectar-se els biomarcadors, que són com unes senyals d'alarma que es generen rere una possible alteració del control homeostàtic, causat per una mala alimentació.

Un bon exemple que reflecteix la interacció entre els nutrients i el genoma es el cas del **metabolisme dels àcids grassos**. La majoria dels gens implicats en aquest metabolisme són regulats per un dels tres membres de la superfamília de receptors **PPAR** (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptors*). Estudiant la interacció d'aquests receptors amb diferents nutrients es va observar que tots ells s'activaven a través de la seva interacció amb diferents àcids grassos de la dieta,

² Una via metabòlica és una sèrie de reaccions enzimàtiques consecutives que produeixen productes específics a partir de substrats específics. N'és un exemple la *Glucòlisi*, encarregada de transformar la glucosa en piruvat.

pel que va resultar evident la seva funció com a sensors i reguladors del metabolisme dels àcids grassos. Per tant, els PPARs controlen l'expressió de gens encarregats de la síntesi i l'oxidació d'àcids grassos, involucrats també en el seu emmagatzematge en diversos teixits.

Els gens, importants en la regulació de l'activitat cel·lular, s'activen o es desactiven al variar les calories i les substàncies nutritives incorporades al cos a través de la dieta.

A través d'un grup de gens anomenat **SIR** (*Silent Information Regulator*) que són responsables de la duració de la vida humana, podem veure com influeix la dieta en l'activitat dels gens. Aquests s'activen per les restriccions calòriques i regulen la producció de determinats enzims que s'encarreguen d'intervenir en l'endarreriment de la mort cel·lular, afavorint els seus mecanismes de reparació. Aquestes substàncies tenen la capacitat d'inhibir l'arteriosclerosi i l'aparició de neoplàsies, gràcies a la restricció calòrica que estimula la producció de gens SIR.

Així doncs, tan sols amb aquests dos exemples, podem observar la relació que hi ha entre la nutrició i l'activitat i expressió dels gens. Aquest lligam ens porta directament a poder relacionar, sens dubte, la dieta i el càncer.

L'ALIMENTACIÓ: FACTORS CAUSALS I PREVENTIUS

Per una banda, trobem tres aspectes principals de les nostres dietes que poden ser considerats factors causals de càncer. En primer lloc, qualsevol aliment és una substància complexa que té la capacitat de poder aportar factors nocius, a part del seu valor nutritiu. Els agents genotòxics que estan presents com a micro-constituents en els aliments actuen com a carcinògens i poden modificar directament l'ADN cel·lular. En segon lloc, la falta d'un nutrient essencial pot augmentar significativament el risc de càncer. A més, en tercer lloc, trobem que certes condicions relacionades amb la dieta, com la obesitat, augmenten significativament el risc de desenvolupaments tumorals.

Per altra banda, es coneix l'existència de diversos compostos dels productes alimentaris que tenen la capacitat de modular la senyalització molecular i prevenir o induir un procés carcinogènic. És a dir, els nutrients poden actuar com a factors causals o preventius.

1. Factors causals

1.1 Contaminants alimentaris carcinogènics

1.1.1 Carcinògens adquirits abans de la preparació dels aliments

L'efecte carcinogènic d'un aliment en particular pot variar depenent de molts factors, com per exemple, el grau de contaminació del lloc d'on prové.

El salmó, ric en omega-3 poliinsaturat i conegut per ser un component important d'una dieta saludable, n'és un exemple. Aquests peixos, a través de la seva alimentació poden ingerir substàncies contaminants que, més tard, passaran als humans a través de la cadena alimentaria. Un estudi sobre els salmons salvatges i els de granja de diferents parts del món va trobar que en determinades àrees geogràfiques, com per exemple Escòcia, els PCBs i altres pesticides són presents en l'aigua en suficient quantitat com perquè ingerir salmó procedent d'aquestes zones més d'un cop al mes pugui incrementar el risc a desenvolupar un càncer.

Però això no només passa amb el salmó d'aquesta zona, sinó que és present en molts altres animals.

No obstant, és complicat poder avaluar el risc de càncer associat a més d'un contaminant a la vegada i sense deixar de banda els micro-constituents beneficiosos que també aporta un aliment en particular.

1.1.2 Carcinògens generats durant la preparació dels aliments

La preparació del menjar contribueix a l'aparició de substàncies nocives que, en ingerir-les, també poden incrementar el risc a patir càncer.

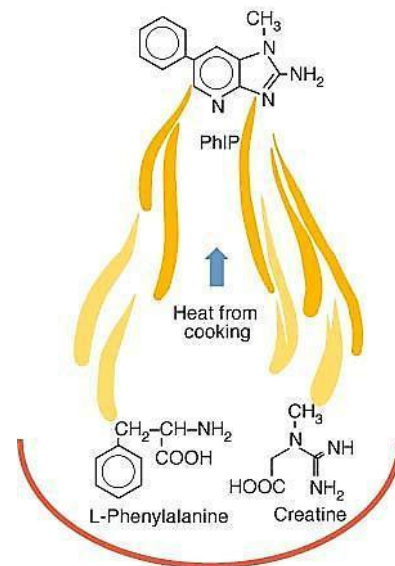
1.1.2.1 Amines aromàtiques heterocícliques (HAA)

Les **amines aromàtiques heterocícliques** són unes substàncies químiques que es generen a causa de la cocció d'aliments rics en proteïnes, com la carn, a altes temperatures. Aquests compostos són mutàgens i per tant, cancerígens.

Es generen a causa de l'escalfament dels aminoàcids, els sucres i la creatina, una substància que es troba als músculs.

La formació d' HAA pot variar segons el tipus de carn, la manera en que es cuina i el grau de cocció.

El nombre d' amines es multiplica quan cuinem a temperatures superiors als 180°C.

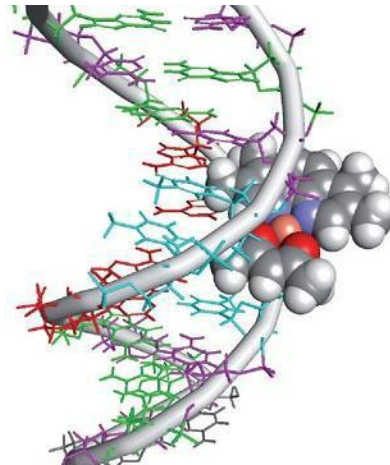


Formació de HAA

Figura 7: <http://www.precisionnutrition.com>

Canvis en la manera de preparar els aliments poden reduir la quantitat de HAAs produïda. Cuinar al forn, marinar i arrebossar abans de fregir són petits canvis que podrien ajudar a reduir la formació d'aquestes substàncies cancerígenes.

El mecanisme d'acció de les HAA involucra la formació d'adductes, que acaben provocant substitucions de bases (i seguidament mutacions). Els adductes d'ADN són formes d'ADN que resulten de l'exposició a carcinogènics. Són complexos que es formen quan un compost químic s'uneix per mitjà d'un enllaç covalent a una molècula biològica, com l'ADN o les proteïnes. Aquesta unió és de naturalesa reversible, és a dir, poden retornar a la seva forma original en algun moment.



Adducte d'ADN

Figura 8: <http://www.scielo.org>

1.1.2.2 *Hidrocarburs aromàtics policíclics (PAH)*

Els **hidrocarburs aromàtics policíclics** es formen quan coem la carn a la barbacoa.

Quan els greixos i els suc de la carn que hi ha a la graella cauen al foc, la seva estructura es modifica i seguidament es generen els PAH. Aquests hidrocarburs són volàtils, per



tant, s'adhereixen a la superfície de la carn i és després d'haver-la consumit quan aquestes substàncies s'uneixen a l'ADN i formen adductes.

Figura 9: Els hidrocarburs aromàtics policíclics es formen quan es cuina la carn a la graella.

Font: <http://www.kokidz.com>

Els hidrocarburs aromàtics policíclics, igual que les amines, poden causar danys a l'ADN, però només després que enzims específics del cos els metabolitzin, amb un procés anomenat bioactivació. Estudis realitzats afirmen que l'activitat d'aquests enzims és important i que incrementa el risc a desenvolupar càncer.

Els PAH poden trobar-se en molts altres aliments socarrimats, en el tabac o en zones altament contaminades.

1.1.3 Carcinògens adquirits pel deteriorament dels aliments

Les toxines produïdes per les floridures que contaminen els aliments també produeixen adductes.

Un exemple seria el de la **Aflatoxina B**, produïda pel fong *Aspergillus flavus*, que pot trobar-se en alguns fruits secs com el cacauet. Aquesta toxina podria estar involucrada en l'aparició d'alguns tipus de càncer de fetge, ja que té la capacitat de mutar l'ADN induint-hi transversions. Hi ha diverses aflatoxines que han estat descrites i caracteritzades, però les principals són la B1, B2, G1 i G2. L'aflatoxina B1 (AFB1) ha estat classificada com carcinogen de tipus 1 per l'Agència Internacional d'Investigació en Càncer (IARC).

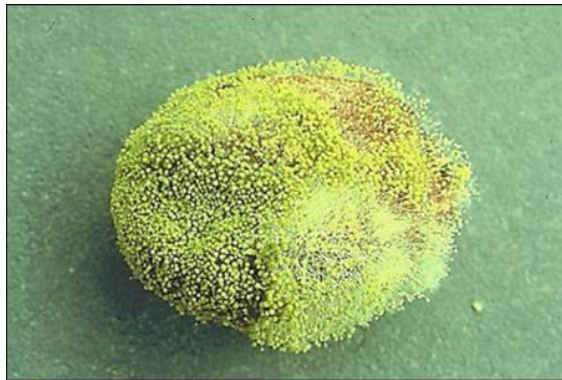


Figura 10: *Aspergillus flavus* a un cacauet.

Font: <http://www.apsnet.org>

1.1.4 Carcinògens generats en el procés digestiu (flora intestinal)

Hi ha una sèrie d'aliments poden ser ingerits en bon estat i a l'hora del procés digestiu patir una sèrie de modificacions que produeixen tòxics cancerígens.

Un exemple d'aquest procés és el dels **nitrats** i els **nitrits**. El nitrat és un compost natural que forma part del cicle del nitrogen i un additiu conservador alimentari aprovat. En canvi, el contingut de nitrit en els aliments és poc significatiu. El nitrat es pot transformar en nitrit per reducció bacteriana tant en els aliments durant el processat i l'emmagatzematge com en el mateix organisme (a la saliva i el tracte gastrointestinal). Així doncs, la toxicitat del nitrat ve determinada per la seva conversió a nitrit, ja que aquest produeix metahemoglobinèmia per oxidació del Fe₂ de l'hemoglobina i aquest

fet provoca una reducció de la capacitat de transportar oxigen, que afecta concretament als nadons.

No obstant, el risc més important per a la salut derivat de l'exposició a aquestes substàncies es deu al fet que el nitrit pot reaccionar amb amines o amides per formar compostos nitrosos, molts dels quals són carcinògens potents. Les N-nitrosamines, uns d'aquests compostos, es poden produir durant la maduració o el processat dels aliments.

En molts casos aquests tòxics produïts durant el procés digestiu es poden reduir o inclús eliminar gràcies a algunes vitamines i minerals.

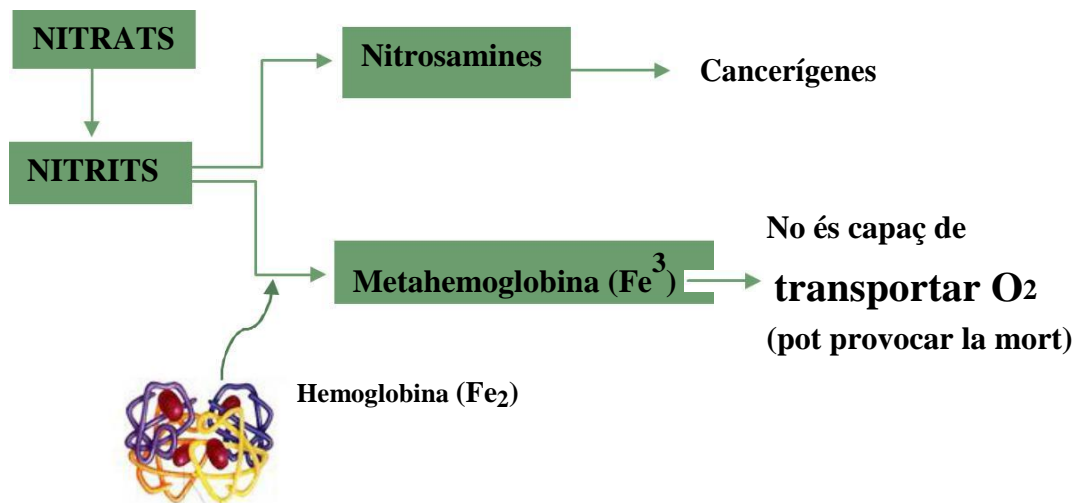


Figura 11: Toxicitat dels nitrats

1.2 Obesitat

L'obesitat, classificada com un factor de risc per molts tipus de càncers, és una gran acumulació de grassa corporal que condueix a un pes corporal excessiu perjudicial per a la salut. S'han suggerit diversos mecanismes pels quals l'obesitat és un factor de risc.

Primerament, l'obesitat està associada amb el reflux àcid, una condició que provoca que l'àcid de l'estómac torni cap a l'esòfag i aquest s'irriti. Aquesta afectació danya l'epiteli de l'esòfag i provoca adenocarcinoma d'esòfag, un tipus de càncer.

En segon lloc, l'obesitat produeix un increment en el nombre de cèl·lules adiposes (cèl·lules que constitueixen el greix), que són una de les principals fonts d'estrògens (hormones femenines). Com que les dones amb sobrepès produeixen un nombre més elevat d'estrògens, pel fet de tenir més adipòcits, es considera que tenen més probabilitat de patir mutacions i en conseqüència, més risc de càncer de mama.

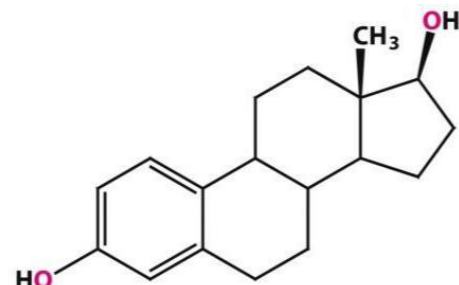


Figura 12: Molècula d'Estradiol (estrogen)

Font: <http://oregonstate.edu>

Així doncs, és necessari considerar l'obesitat com un gran factor causal de càncer.



Figura 13: L'obesitat és un dels factors causals de càncer més present dins la societat actual.

Font: <http://www.forumclinic.org/ca/tags/obesidad>

2. Factors preventius: Els antioxidants

Diversos estudis han descobert que alguns nutrients i microconstituents presents als aliments afecten a l'expressió gènica. Molts d'aquests microconstituents actuen com a **antioxidants**, components que inhibeixen o alleugen l'acció de les **espècies reactives de l'oxigen (ROS)**, sovint oxidant-se ells mateixos.



Figura 14: Els vegetals contenen grans quantitats d'antioxidants
 Font: <http://blog.shoppecum.com>

Les espècies reactives de l'oxigen (ROS) són els tipus de radicals lliures més comuns produïts als teixits vius. Són components químics altament reactius que poden danyar les cèl·lules. Es formen quan un àtom o una molècula guanya o perd un electró. Sorgeixen de forma natural al cos i tenen una funció important en molts processos cel·lulars. En concentracions elevades aquests radicals lliures poden ser perillosos pel cos i poden danyar tots els components principals de les cèl·lules, inclús l'ADN, les proteïnes i les membranes cel·lulars, tenint així també un paper important en la formació d'un càncer.

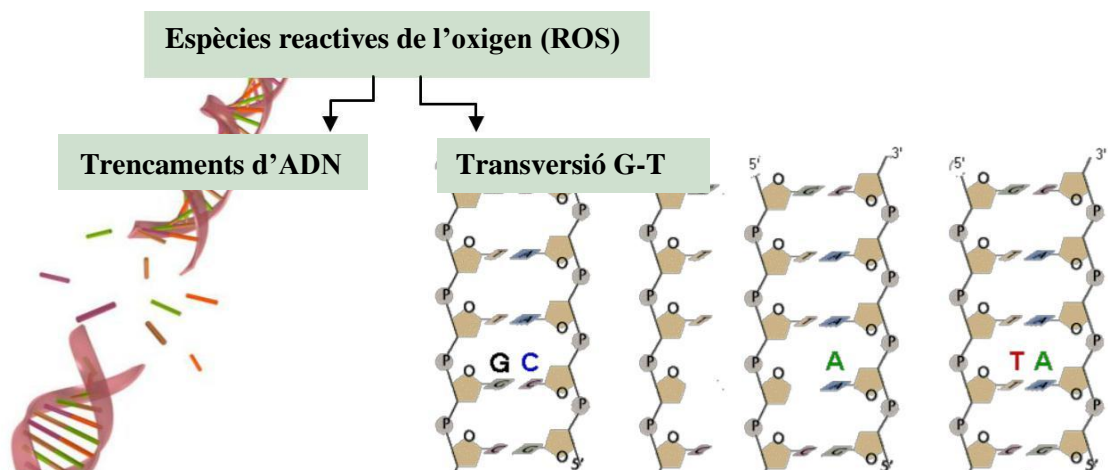


Figura 15: Les ROS poden provocar trencaments a l'ADN i transversions de Guanina i Timina

Font (ADN): <http://learn.genetics.utah.edu/content/chromosomes/telomeres/>

Font (transversió): https://www.mun.ca/biology/scarr/Depurination_transversion.html

Els antioxidants són uns altres components químics que fan la funció d'interactuar amb els radicals lliures per tal de neutralitzar-los, impedit així el dany cel·lular. Per una banda trobem els antioxidants endògens, que són els que el propi cos produeix, i per altra els exògens, que provenen de fonts externes, com la dieta. Les fruites, les verdures i els cereals són fonts riques d'antioxidants alimentaris.

Taula 2: Els quatre majors grups d'antioxidants

Components antioxidants		Aliments
<i>Vitamina C</i>		Fruites i vegetals (cítrics, caquis, kiwis, pebrot, col entre d'altres)
<i>Isoprenoids</i>	- <i>Vitamina A</i>	Ous, làctics, fetge d'animals
	- <i>β - caroté</i> : Pigment present en els vegetals i fruits de colors ataronjats.	Pastanagues, moniatos, albercocs, carbassa, mango
	- <i>Vitamina E</i>	Olis vegetals
	- <i>Licopé</i> : Substància química responsable dels colors vermellors de les fruites.	Tomàquet, síndria, papaia, taronja, guaiaba
<i>Fenòlics</i>	- <i>Tanins</i>	Té, orenga, vi
	- <i>Antocians</i> : Pigments morats, blaus i violetes.	Fruites del bosc, raïm vermell i morat, poma vermella
<i>Organosulfurs</i>		Alls, cebes, naps

VISITA A LA UNITAT DE NUTRICIÓ I CÀNCER (UNAC)

1. Objectius generals

Per tal d'aprofundir en la recerca de nutrició i càncer vaig tenir la possibilitat de posar-me en contacte amb el Sr. Antonio Agudo, Cap de la *Unitat de Nutrició i Càncer* (UNAC) de IDIBELL, l'institut d'investigació Biomèdica de Bellvitge, situat a l'Hospital Duran i Reynals de Barcelona.

La UNAC està constituïda per epidemiòlegs, estadístics, nutricionistes, informàtics, biòlegs moleculars i especialistes en genètica. Treballen principalment en relació a la investigació etiològica del càncer en el marc de l'Estudi Prospectiu Europeu sobre Dieta, Càncer i Salut (EPIC) promogut per la Unió Europea i coordinat per l'Agència Internacional de Recerca sobre Càncer (IARC-OMS) i l'*Imperial College*(Londres).

Aquest grup lidera a nivell d'EPIC Europa les investigacions sobre càncer gàstric i de adenocarcinoma d'esòfag, i participa amb grups d'investigació sobre càncer de pulmó, càncer de pròstata, càncer de bufeta, càncer de cèrvix i càncer de mama.



Figura 17: Equip científic de la *Unitat de Nutrició i Càncer* (UNAC) de IDIBELL (Barcelona)

Font: <http://www.idibell.cat/modul/unitat-de-nutricio-i-cancer/ca>

2. Objectiu específic: anàlisi d'una investigació actual

El dia 8 d'octubre de 2015 vaig poder reunir-me amb el Sr. Antonio Agudo per tal d'informar-me sobre el seu treball i les seves investigacions, ja que moltes d'elles estan relacionades amb la nutrigenòmica i l'etiologia del càncer. Així doncs, el Cap d'aquest important grup de recerca va poder facilitar-me informació sobre una recent investigació, la qual tractaré seguidament.

El juliol de 2014 la UNAC, juntament amb grups d'investigadors de diversos hospitals de Catalunya, va obrir una nova línia d'investigació per tal d'estudiar la reducció de les recurrències de càncer de mama a través del control de pes, la intervenció dietètica i l'activitat física.

Aquesta nova investigació sobre el càncer de mama té per títol *El paper de la dieta, el control de pes i l'activitat física en supervivents del càncer de mama*.

Síntesi de la investigació:

Existeixen diversos factors de risc relacionats amb la facultat d'incrementar les possibilitats de desenvolupar qualsevol tipus de càncer. Se sap que un percentatge del 30% d'aquests factors és responsabilitat de la dieta i per tant, una mala alimentació pot augmentar aquestes possibilitats.

Un fet comú entre les dones que han sobreviscut al càncer de mama és el de l'augment de pes, un 50% de les pacients augmenten entre 2,5 i 6,5 kg. Aquest fet és el que ha creat el dubte: hi ha la probabilitat que l'inici d'un estil de vida saludable sigui capaç d'evitar una recaiguda d'aquest tipus de càncer en aquelles dones que han augmentat significativament el seu pes i la vida sedentària durant els seus tractaments?

Així doncs, l'objectiu principal d'aquesta investigació és avaluar si una intervenció en la dieta i en l'exercici físic d'una dona que ha patit un càncer de mama és capaç de produir una reducció de la taxa de recaigudes durant els següents 5 anys després de la seva recuperació. També es vol avaluar si una intervenció en la dieta millora la supervivència en pacients amb càncer de mama no metastàtic, la seva qualitat de vida i la seva capacitat funcional. És a dir, es vol saber si realment la dieta juntament amb

L'exercici físic exerceix un pes important no tant sols a l'hora de prevenir el càncer sinó també a l'hora d'evitar una recaiguda en la malaltia.

Per a dur a terme aquesta investigació s'ha de realitzar una tria aleatòria entre les pacients³. Les participants es divideixen en dos grups, el control i el d'intervenció. Es parteix de 2018 dones majors de 18 anys i menors de 75, tractades en qualsevol dels centres d'oncologia que participen a l'estudi.

Les pacients que formen part del grup d'intervenció han de controlar, a través de la dieta, la ingesta calòrica diària mantenint la qualitat nutricional d'acord amb les recomanacions generals d'una dieta saludable. El component de l'activitat física inclou la realització d'exercici físic regular, d'intensitat moderada.

La intervenció consta de tres fases⁴:

- Fase I: serà intensiva i inclourà contactes freqüents i activitats grupals.
- Fase II: serà semi-intensiva i inclourà activitats específiques de la intervenció amb l'objectiu d'aconseguir l'auto-administració d'un programa de dieta i activitat física.
- Fase III: Aquesta és la fase de manteniment.

La duració de les dos primeres fases serà de sis mesos cadascuna mentre que la fase III tindrà una durada de 4 anys⁵.

Abans que s'iniciï el pla d'investigació les pacients del grup d'intervenció han d'acudir a dues visites hospitalàries. A la primera visita es fa l'analítica de cada pacient i es guarda al Biobanc. Seguidament se'ls passa un seguit de qüestionaris: un de freqüència de consum d'aliments (CFA), el test de V-Qol FACT-F, el test de R-Qol HADS i test de S-Qol -SF36⁶. Se'ls dona també un acceleròmetre que han de dur 6 dies a la setmana durant 10 hores per tal de calcular l'activitat física realitzada.

³ Veure el formulari oficial de Consentiment Informat de PREDICOP que s'entrega a les pacients participants a l'**annex 2**.

⁴ Veure esquema i explicació de les fases d'intervenció i les seves característiques principals a l'**annex 3** (informació extreta del Protocol oficial de la investigació).

⁵ Veure cronograma de la investigació a l'**annex 4**.

⁶ Tots aquests són testos oficials relacionats amb la qualitat de vida d'un individu.

A la segona visita les pacients tornen els testos reomplerts i l'acceleròmetre, amb el qual es permet saber les calories gastades diàriament en funció de l'activitat realitzada. Per últim, se'ls fa una exploració antropomètrica ⁷. Tot aquest procés permet fixar els objectius i la dieta en funció si han de perdre pes o no.

Acompanyada de la nutricionista de l'Hospital Duran i Reynals vaig visitar les oficines on es duen a terme les classes de nutrició i s'analitzen setmanalment les pacients. Allà vaig poder veure tot el material utilitzat per a mantenir l'estudi constant de l'antropometria de les pacients. A banda del control de pes realitzat cada setmana és necessari mesurar la composició corporal i el percentatge de greix mitjançant els plecs de la pell, a través de la bàscula de bioimpedància ⁸ i el plicòmetre ⁹ respectivament.



Figura 18: Plicòmetre



Figura 19: Bàscula de bioimpedància

⁷ Veure l'anàlisi antropomètric a l'**annex 5**.

⁸ *Bàscula de bioimpedància*: Màquina calculadora de pes, % de grassa corporal, l'IMC, el nivell de grassa visceral (grassa perjudicial per a la salut cardiovascular), el % de múscul esquelètic i la taxa del metabolisme Basal (consum de calories en respòs, d'interès per confeccionar dietes hipercalòriques).

⁹ *Plicòmetre*: instrument que permet calcular el percentatge de grassa corporal i l'índex de massa corporal (IMC) mitjançant els plecs de la pell.

El grup control seguirà una forma d'intervenció menys dirigida. També rebran consell mèdic però tan sols se'ls inclou unes recomanacions bàsiques de seguir una dieta sana i equilibrada, sense un control extern ¹⁰.

Aquesta és doncs, una breu síntesi del que tracta aquesta investigació, amb la qual, d'aquí uns anys, es podrà concloure si realment la dieta és un factor decisiu a l'hora d'evitar una recaiguda al càncer de mama.



Figura 20: A la visita realitzada a la UNAC (Barcelona) vaig poder accedir al laboratori on, entre altres activitats, es guarden i s'analitzen les mostres de sang que s'extreuen a les pacients al llarg de la investigació.

¹⁰ Veure les recomanacions oficials de PREDICOP establertes al grup control de la investigació a l'annex 6.

VISITA A LA FUNDACIÓ ONCOLLIGA DE GIRONA (ICO)

Un dels centres en els quals també es desenvolupa aquest projecte de PREDICOP és a la Fundació Oncolliga de Girona (ICO). Ha estat per mitjà del Sr. Antonio Agudo que s'ha pogut contactar amb la nutricionista gironina Cristina Planella, involucrada en la investigació sobre el càncer de mama.

Així doncs, el dia 21 d'octubre de 2015 vaig poder presentar-me a la ICO per tal de realitzar un seguiment de les classes de nutrició i gimnàs, les quals es fan d'igual manera a tots els centres participants en la recerca.

Aquest dia, com de costum, un grup de sis dones d'entre 50 i 70 anys capaces de vèncer un càncer de mama van acudir a les classes setmanals.

Inicialment la nutricionista portadora d'aquest petit grup de Girona, Cristina Planella, va dur a terme el control de pes i els mesuraments setmanals que es demanen.



Figura 21: Control de pes setmanal de les pacients

En acabar, va iniciar la classe (part principal), que consistí en, a través d'unes diapositives, presentar el tema nutricional i dietètic establert per aquell dia: *la reducció de les calories de la dieta*, classe molt important tenint en compte que l'objectiu principal de la investigació és aconseguir una disminució de pes.

La nutricionista va ensenyar algunes estratègies per aconseguir reduir calories de la dieta sense haver de restringir cap àpat. Per exemple, reduir el greix visible de les carns abans de cuinar-les seria una de les estratègies més eficaces. Després es van tractar els productes *lights* (relacionats amb la les dietes hipocalòriques) i finalment es va iniciar una comparació calòrica entre diversos aliments: com els formatges, els llegums, els fruits secs i el peix.

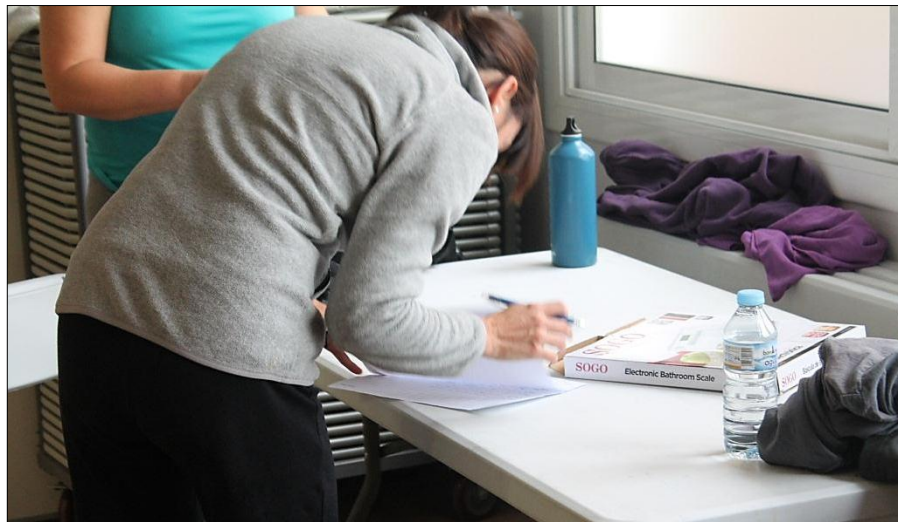


Figura 22: Desenvolupament de la classe teòrica del 21/ 10/2015

Una hora més tard, en acabar el marc teòric nutricional, s'inicià la mitja hora de gimnàs. La classe va començar amb un escalfament i la realització d'abdominals hipopressius. Seguidament es posà en marxa la prova setmanal de resistència, on s'estudia la freqüència cardíaca de cada pacient. Per a finalitzar la sessió del dia 21 d'Octubre de 2015 es varen dur a terme un seguit d'exercicis funcionals i uns estiraments finals.



Figura 23: Prova de resistència



Figura 24: Estiraments finals

Així doncs, amb aquesta visita vaig poder veure el desenvolupament i les diverses parts de les que consta una de les preparacions setmanals que s'estableixen, d'igual manera a tots els centres participants de Catalunya, per tal de dur a terme aquesta interessant i complexa investigació sobre el càncer de mama. Actualment (novembre 2015) l'estudi es troba a la finals de la primera fase. Les dues classes setmanals es reduiran, establint-se un sol control al mes.



Figura 25: Fotografia realitzada a la ICO el dia 21/10/2015, juntament amb el grup d'intervenció de la investigació.

ANÀLISIS DE LA DIETA DEL GRUP D'INTERVENCIÓ

La dieta diària del grup d'intervenció ha d'estar estrictament pautada per tal que totes les pacients mantinguin una dieta similar i també mateixos hàbits. Aquest fet permetrà que de la investigació en surtin uns resultats correctes.

Al llarg del marc teòric d'aquest treball s'han anat distingint, respecte la dieta, tant els factors causals com els preventius a l'hora de desenvolupar un càncer. Relacionant tots aquests aspectes amb la dieta oficial de PREDICOP establerta a les pacients amb càncer de mama que participen a la investigació ¹¹ podem analitzar si realment aquesta compleix els requisits necessaris per tal que pugui servir com a dieta preventiva del càncer basant-nos en la teoria de la memòria.

Una dieta hipercalòrica pot conduir a un estat de sobrepès o obesitat, fet que genera desordres metabòlics relacionats amb les hormones que participen en el desenvolupament de diversos tipus de càncer, com el de mama. Per tant, és necessari mantenir un control de les kcal ingerides al llarg del dia. La distribució diària d'aliments que ha dissenyat el projecte PREDICOP compleix amb aquest requisit correctament ja que consta d'una **dieta hipocalòrica** que arriba aproximadament a les 1800 kcal diàries.

Es tracta d'un menú basat principalment en la ingesta de verdures i fruites i per tant, la dieta consta d'un gran nombre d'**antioxidants**, considerat un gran factor preventiu envers molts agents carcinogènics. A més, la ingesta diària de vegetals ens porta a mantenir, tal i com ens indica aquest menú, una dieta rica en fibra i baixa en grasses. Fet capaç d'evitar l'obesitat i per tant, afavorir totalment en aquest àmbit.

Per a mantenir una alimentació variada és necessari el consum de proteïna animal i en aquest cas, podem observar que s'ha optat per una font afavoridora a l'hora de prevenir un càncer: hi ha una ingesta gairebé nul·la de carn vermella i es consumeix pràcticament carn blanca i peix (marisc no). Aquest fet evitarà les coccions a temperatures elevades i per tant, no hi haurà presència de substàncies nocives com les **Amines Aromàtiques Heterocíclics (HAA)** o els **Hidrocarburs Aromàtics Policíclics (PAH)**

¹¹ Veure la dieta oficial establerta per PREDICOP al grup d'intervenció de la investigació a l'**annex 7**.

Apareix un consum regular de **làctics**, com la llet o els iogurts. Aquests productes ajuden a augmentar les bactèries saludables de l'intestí i el seus nutrients sent així efectius contra el càncer. La dieta recomana els productes **desnatats** o *lights*, per tal d'evitar addicionar grasses a la dieta.

Per una banda, una dieta amb l'objectiu d'evitar aquesta malaltia ha de basar-se en el consum de **productes frescos**, prioritzant els vegetals, fruites, fruits secs, llegums, cereals i l'oli d'oliva verge extra, tal i com s'estableix a la dieta PREDICOP. En menys quantitat, però sense deixar de consumir-ne, ha d'haver-hi alguna ració de ou. Per altra banda, és necessària l'eliminació de tots aquells **productes processats** i industrialitzats, el sucre i tots els productes que en continguin grans quantitats com els refrescos, els sucus industrials i pastisseria. Productes refinats, com el pa i la pasta blanca han de ser moderats. És important excloure totalment els fregits i les barbacoes.

Podem veure que es recomana en un àpat del dia una ració de **fruits secs**: aliments que contenen substàncies afavoridores a la prevenció. Són fonts riques en àcids grassos Omega 3, en vitamina E i antioxidants.

Finalment, podem concloure que la dieta està correctament adaptada al seu objectiu, ja que consta de tots els **nutrients essencials**: les vitamines, minerals, proteïnes, grasses i carbohidrats. Conté tots els components necessaris per a evitar mancances nutritives i a més, la dieta consta d'un menú alternatiu a seguir amb equivalències i suggeriments dels aliments establerts, per tal de poder reemplaçar de manera igualitària qualsevol aliment de la dieta mantenint així una dieta variada.

CONCLUSIONS

Després d' aproximadament sis mesos de constant dedicació en aquest treball de recerca puc dir que no tant sols he aconseguit superar un gran repte a nivell acadèmic, sinó també un a nivell personal. Tot i haver-me trobat alguna dificultat, he pogut complir finalment els meus objectius proposats a l'inici de la memòria.

Les hores dedicades en aquest treball i els coneixements assolits gràcies a la recerca d'informació i l'elaboració del marc teòric m'han permès extreure les meves pròpies conclusions. He pogut respondre'm moltes preguntes sobre temes dels quals a l'inici de la recerca dubtava o simplement desconeixia. Tot i coincidir en gran nombre tant amb nutricionistes com amb científics, m'atreuria a afirmar, i no per suposició sinó per observació teòrica i pràctica, que realment la dieta juga un paper importantíssim en les nostres vides. A través de la recerca d'informació he pogut observar l'estreta relació que existeix entre els aliments, el genoma i la seva conseqüent expressió. El fet de relacionar la Nutrigenòmica amb el càncer m'ha fet veure la veritable importància de mantenir una dieta saludable per tal d'evitar qualsevol tipus de malaltia.

A primer cop d'ull la Nutrigenòmica em va semblar una ciència no tan complicada com a molts llocs es comentava, ja que creia que el seu únic objectiu era crear dietes personalitzades, tan sols que fossin saludables, per prevenir una malaltia.

Ara, després d'haver finalitzat aquesta síntesi d'informació, puc afirmar que no només no és una ciència senzilla, sinó que és realment complexa i extensa. Abans d'elaborar qualsevol tipus de dieta s'ha d'analitzar el genoma individual, fer un estudi dels aliments que continguin substàncies que afavoreixin l'expressió individual i finalment, fer una tria dels nutrients que realment necessita un individu.

Tot i que hi ha individus que tracten de mantenir una dieta equilibrada per tal d'evitar l'aparició del càncer, aquests es basen en eliminar de les seves dietes els aliments anomenats "cancerígens". Després dels coneixements assolits al llarg d'aquesta recerca cal mencionar que, no és que existeixin uns aliments que per si sols provoquin el desenvolupament d'un càncer, sinó que contenen substàncies químiques que al acumular-se, poden provocar mutacions a l'ADN. Per tant, és necessari que s'eliminin o

es redueixin de la dieta tots aquells components nocius. Així doncs, existeixen aliments poc saludables que al ingerir-los contínuament (no parlem d'un dia en concret) poden proporcionar a l'organisme substàncies perilloses. En conclusió, no hi ha aliments cancerígens, sinó que existeixen dietes cancerígenes. Per arribar a desenvolupar un tumor a causa d'una mala alimentació s'ha de mantenir una dieta que en el seu conjunt ho afavoreixi.

L'epidemiologia és una ciència que es dedica a l'estudi de la distribució, la freqüència, les causes i el control dels factors relacionats amb la salut i la malaltia en poblacions humanes ben definides. Per tant, s'estudia la salut dels grups humans en relació amb el seu medi. Després de realitzar el marc pràctic d'aquest treball, en el qual m'he centrat en una investigació epidemiològica, he observat i puc afirmar que els nombrosos estudis d'aquests tipus que tracten la relació de la dieta i el càncer, tenen un grau de dificultat molt elevat degut a la diversitat de factors nocius els quals la població està exposada, el gran nombre de substàncies químiques que hi interactuen, a la complexitat de la malaltia i a diversos factors que interfereixen en aquest procés. Inclús a vegades els estudis obtenen resultats diferents sobre la manera en que l'alimentació repercuteix en el risc de càncer.

Després d'haver assolit tots aquests coneixements i haver estat capaç de respondre tots els dubtes que han anat sorgint al llarg de la recerca, cal remarcar finalment, la importància del paper de la nutrició a les nostres vides. La dieta seguida i les decisions preses envers aquesta, afectaran positivament o negativament a la nostra salut: avui, demà i en un futur.

Per acabar, deixant de banda el marc teòric, cal mencionar que aquest treball no només m'ha permès adquirir gran quantitat de coneixements envers un tema tant interessant per a mi com ho és aquest. La realització del marc pràctic, conèixer i treballar amb un grup de 6 dones que pocs anys enrere havien estat capaces de vèncer un càncer de mama, és un fet que m'ha enriquit com a persona i m'ha fet sentir realitzada durant l'elaboració d'aquest treball de recerca.

RELACIÓ DE FONTS

Webgrafia

INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER [En línia]: <http://www.cancer.gov/espanol> [21/07/2015]

AECC - *¿Qué es el cáncer?* [En línia]: <http://www.aecc.es/SOBREELCANCER/ELCANCER//A1ncer.aspx> [21/07/2015]

AMERICAN CANCER SOCIETY - *¿Qué es el cáncer?* [En línia]: <http://www.cancer.org/espanol/cancer/aspectosbasicossobreelcancer> [21/07/2015]

SANT JOAN DE DEU (Escola universitària d'Infermeria) - *Què és el càncer?* [En línia]: <http://www.santjoandedeu.edu.es/noticias/que-es-cancer> [21/07/2015]

NUTRITIONAL ONCOLOGY: *Immigrants Studles on Diet and Cancer* [En línia]: <https://books.google.es/books?id=RjVlrQ7aBFQC&pg=PA355&lpg=PA355&dq=dietary+changes+of+immigrants+in+the+usa+cancer&source=bl&ots=ASEoI7zQ2E&sig=IHY2FivIcPBLt9HfgwWSwpcTEXg&hl=ca&sa=X&ved=0CDoQ6AEwA2oVChMIxFLD18icxwIVhFYUCh35ewGk#v=onepage&q&f=false> [21/07/2015]

INSTITUT CATALÀ D'ONCOLOGIA – *Conèixer el càncer* [En línia]: http://ico.gencat.cat/ca/ciudadans/coneixer_el_cancer/ [21/07/2015]

FECEC [En línia]: <http://www.juntscontraelcancer.cat/prevencio/factors-de-risc/> [22/07/2015]

GENERALITAT DE CATALUNYA – *Canal salut* [En línia]: http://cancer.gencat.cat/ca/ciudadans/prevencio/factors_de_risc/ [22/07/2015]

INSTITUTO NACIONAL DEL CANCER (INC) – *Factores de riesgo y prevención* [En línia]: <http://www.msal.gov.ar/inc/index.php/acerca-del-cancer/el-cancer-/factores-de-riesgo-y-prevencion> [22/07/2015]

CASTELLI, ELEONORA: *Nutrigenòmica o genòmica nutricional: salud y alimentación* [En línia]: <http://suite101.net/article/nutrigenomica-o-genomica-nutricional-salud-y-alimentacion-a61828#.VbY6orPtmko> [27/07/2015]

ALIMENTACIÓN Y NUTRICIÓN [En línia]: <http://www.alimentacionynutricion.org> [29/07/2015]

MEDLINE PLUS – *Tumores benignos* [En línia]: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/benigtumors.html> [01/08/2015]

NATIONAL CANCER INSTITUTE: *Diet* <http://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/diet> [12/08/2015]

NIH: *Carne cocinada a altas temperaturas y el riesgo de cáncer* [En línia]: <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo> [13/08/2015]

USDA: *Inocuidad de los alimentos cocinados en la Barbacoa* [En línia]:
<http://www.fsis.usda.gov/wps/portal/informational/en-espanol/hojasinformativas/manejo-adecuado-de-alimentos/alimentos-cocidos-en-la-barbacoa/alimentos-cocidos-en-la-barbacoa> [14/08/2015]

CNIO: *El càncer familiar y hereditario* [En línia]:
<https://www.cnio.es/es/programas/prog504a1.asp> [14/08/2015]

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD: *Prevención del càncer*
<http://www.who.int/cancer/prevention/es/> [14/08/2015]

NATIONAL CANCER INSTITUTE: *Infectious Agents* [En línia]
<http://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/infectious-agents>
[16/08/2015]

FIBAO: *Medicina molecular* [En línia] <http://medmol.es/glosario/105/> [16/08/2015]

Carcinogènesis vírica y bacteriana [En línia]
<http://www10.uniovi.es/anatopatodon/modulo10/tema03carcinogenesis/09dna.htm>
[18/08/2015]

MANUAL DE PATOLOGÍA GENERAL – *Apoptosis* [En línia]
<http://escuela.med.puc./publ/patologiageneral/ManualPatologiaIndice.html> [18/08/2015]

NIH – *Antioxidantes y prevención del càncer* [En línia]:
<http://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/dieta/hoja-informativa-antioxidantes> [07/09/2015]

Modificaciones más frecuentes en la copia del ADN [En línia]
http://ocw.unican.es/ciencias-de-la-salud/biogerontologia/materiales-de-clase-1/capitulo-8.-danos-en-el-genoma-y-el-envejecimiento/8.2-modificaciones-mas-frecuentes-en-la-copia-del/skinless_view [08/09/2015]

CIENCA Y BIOLOGIA – *Mutación y reparación del ADN* [En línia]:
<http://cienciaybiologia.com/mutacion-y-reparacion-del-adn-1/> [22/09/2015]

ALIMENTA – *El futuro de la nutrición: Nutrigenòmica y Nutrigenética*
<http://www.dietistasnutricionistas.es/el-futuro-de-la-nutricion-nutrigenomica-nutrigenetica/> [18/10/2015]

Llibres

[LORENZO, David. *Nutrigenòmica y nutrigenética: hacia la nutrición personalizada*. Barcelona: Ed. Libbooks, 2011]

[BÉLIVEAU, Richard / GINGRAS, Denis. *Los alimentos contra el càncer*. Barcelona: Ed. Integral, 2008]

Articles

GARCIA VALLEJO, Felipe. *La genòmica nutricional: un nuevo paradigma de la investigación de la nutrición humana*. Colombia: Ed. Colomb Med Vol: 35 N^o 3, 2004

AGUDO, Antonio. *Effect of a diet and physical activity intervention on body weight and nutritional patterns in overweight and obese breast cancer survivors*. Barcelona, 2013

AGUDO, Antonio. *The role of diet, weight control and physical activity in breast cancer survivors*. Barcelona: Breast Cancer Management, 2014

ALMENDRO, Vanessa. *Nutrigenòmica y càncer*. Barcelona

GÓMEZ AYALA, Adela – Emilia, *Nutrigenòmica y nutrigenética: La relación entre la alimentación, la salud y la genómica*. Ed. Offarm, 2007.

ALFÉREZ RAYAS, Santiago. *El papel de la nutrigenòmica en la expresión de genes de càncer de mama*. León: Ed. Sombras, 2007.

MARTI, A. *Avances en nutrición molecular: nutrigenòmica y/o nutrigenética*. Navarra: Nutrición Hospitalaria, 2005.

ANNEX 1: LES MUTACIONS

Les mutacions es divideixen en tres blocs segons l'extensió del material genètic afectat:

- Mutacions gèniques o puntuals
- Mutacions cromosòmiques estructurals
- Mutacions cromosòmiques numèriques o genòmiques

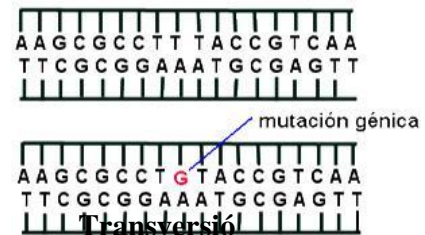
1. Mutacions gèniques:

Són aquelles que produeixen alteracions en la seqüència de nucleòtids d'un sol gen.

Existeixen varis tipus de mutacions gèniques:

1.1 Substitucions de parells de bases

- *Transicions*: Es el canvi en un nucleòtid d'una base púrica per una altre púrica (A-G) o d'una pirimídica per una altre pirimídica (C-T).
- *Transversions*: Es el canvi d'una base púrica per una pirimídica o viceversa.



1.2 Pèrdua o inserció de nucleòtids

- *Insercions gèniques*: Inserció de nucleòtids en la seqüència del gen.



- *Delecions gèniques*: Pèrdua de nucleòtids en la seqüència del gen.

Les substitucions provoquen l'alteració d'un únic triplet i, per tant, a menys que indiquin un triplet de parada (*stop*) o un aminoàcid del centre actiu d'un enzim, poden no ser perjudicials. No obstant, les mutacions que impliquen un corriment en l'ordre de lectura, addicions o delecions, poden alterar la seqüència d'aminoàcids de la proteïna codificada i per tant, solen tenir greus conseqüències.

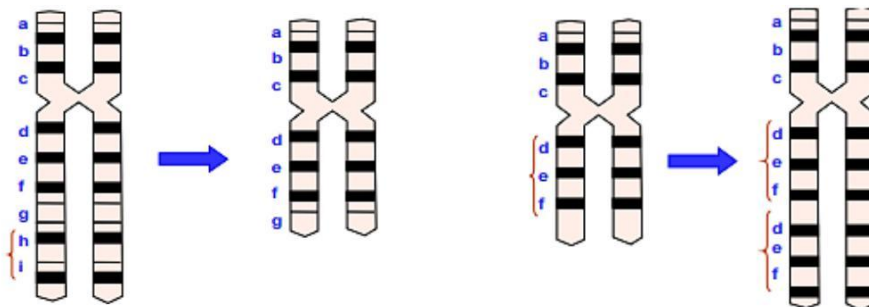
2. Mutacions cromosòmiques

Són canvis en l'estructura interna dels cromosomes. Aquestes mutacions afecten a un segment cromosòmic que inclou varis gens. Es poden agrupar en dos tipus:

2.1 Pèrdues o duplicacions de segments

Deleció cromosòmica: Es la pèrdua d'un segment d'un cromosoma.

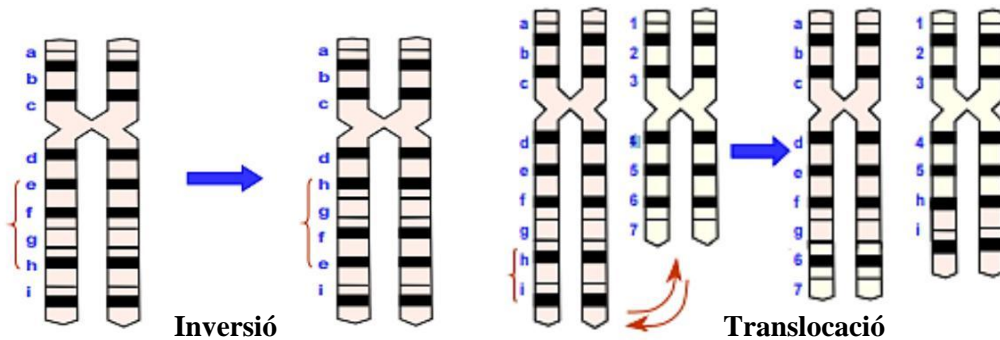
Duplicació cromosòmica: Es la repetició d'un segment del cromosoma.



Deleció cromosòmica Duplicació cromosòmica 2.2 Variacions en la distribució dels segments dels cromosomes

Inversions: Un segment cromosòmic d'un cromosoma es situa en posició inversa.

Translocacions: Un segment cromosòmic d'un cromosoma es troba situat en un altre cromosoma.



3. Mutacions genòmiques

Aquestes mutacions alteren el nombre de cromosomes.

Aneuploidies: Consisteixen en l'augment o disminució d'un o diversos cromosomes.

Poliploidies: Tota la dotació cromosòmica es duplica.

ANNEX 2: FORMULARI OFICIAL DE CONSENTIMENT INFORMAT (PREDICOP)

**Prevenió de les Recaigudes mitjançant Exercici, Dieta i
Control de pes en pacients de Càncer de Mama**



Codi de protocol: **PREDICOP**

Jo _____
<Nom complet del pacient>

He llegit la fulla d'informació que se m'ha entregat.

He pogut fer preguntes sobre l'estudi.

He rebut suficient informació sobre l'estudi.

He parlat amb _____
<Nom de l'investigador >

Entenc que la meva participació és voluntària.

Entenc que les mostres obtingudes seran etiquetades amb un codi per mantenir la confidencialitat de les meves dades i que, d'acord amb la Llei 14/2007 d'Investigació Biomèdica la mostra sobrant del estudi serà utilitzada en un futur en projectes relacionats amb aquest projecte o amb aquesta malaltia.

Entenc que puc retirar-me del estudi:

- 1º Quan vulgui
- 2º Sense haver de donar explicacions
- 3º Sense que això repercuteixi en els meus cuidats mèdics

Dono la meva conformitat per a participar en l'estudi amb mostres de sang: En cas d'excedent de mostra afirmatiu haver estat informat sobre el seu destí un cop finalitzat el projecte d'investigació i permeto que siguin utilitzades en investigacions futures relacionades amb aquesta malaltia.

 Si No

Deixo lliurament la meva conformitat per a participar en aquest estudi.

Data _____ Firma del participant _____

Data _____ Firma de l'investigador _____

Distribució: original a l'investigador, còpia al pacient.

ANNEX 3: ESQUEMA DE LES FASES (I, II, III) I LES PRINCIPALS CARACTERÍSTIQUES DE LA INVESTIGACIÓ

	Sesiones de Nutricion		Sesiones de Actividad Física (AF)		Formato	Observaciones
	Frecuencia de visitas	Objetivo de pérdida de peso	Frecuencia de visitas	Meta de la actividad		
Fase I: Meses 1-6 (Fase intensiva)	1 / semana (60 min) 20 sesiones en total	BMI $\geq 25-40 \text{ kg/m}^2$: pérdida $\geq 10\%$ del peso inicial (meta individual); pérdida 6-7% del peso inicial (meta grupal) -1-3 meses: pérdida 1-2 kg / mes (~0.5 kilo por semana) -4-5 meses: alcanzar 10% del objetivo (pérdida de peso individual) BMI $18.5-25 \text{ kg/m}^2$: mantener un peso que no exceda en 1% el peso inicial y se mantengan con IMC<25	5 sesiones / semana Supervisado: 2 / semana (75 min) 40 sesiones en total En el domicilio: 3 / semana (30 min)	Intensidad 70-80% de la frecuencia cardiaca máxima Nivel moderado de intensidad. Establecer el hábito de la actividad física	Sesión grupal (8-10 mujeres)	AF: Proporcionar herramientas y motivación para el cambio de comportamiento y la incorporación de un aumento de AF a la vida diaria de las mujeres Peso: Incentivos individuales y de grupo para la consecución de los objetivos de pérdida de peso
Fase II: Meses 7-12 (Fase semi-intensiva)	1 / mes (60 min) 5 sesiones en total	Mantenimiento del peso, revertir el aumento de peso, o continuar la pérdida de peso (en caso de no haber alcanzado el 10%)	1 / mes (90 min) 5 sesiones en total	Consolidar el hábito de la actividad física Meta de AF: 150 min / semana en 3-5 sesiones	Sesión grupal (8-10 mujeres)	Fomentar la participación en campañas y actividades relacionadas con el cáncer de mama, la nutrición y el ejercicio
Fase III: Años 2-4	1 / año 3 sesiones en total	Prevención del aumento de peso	Anual	Prevención de inactividad (sedentarismo)	Sesión grupal (todos los grupos combinados)	Sesión de repaso; caminatas en grupo, comidas saludables, charlas de nutrición

Document oficial del Protocol de la investigació

INTERVENCIÓN DE DIETA

1. Fase I (intensiva)

Tras la valoración nutricional inicial y el objetivo de control de peso (según IMC basal) se calcularán los requerimientos energéticos, teniendo en el nivel de actividad física y un factor del estrés. Para establecer metas teóricas de consumo calórico para mujeres que necesiten perder peso se restará una media de 500 kcal a sus calorías requeridas; en general las metas calóricas serán entre 1200 y 1800 kcal/día.



1.1 Sesiones de grupo

El programa consta de 20 sesiones semanales, consistentes en clases presenciales dirigidas por dietistas con grupos de 10 pacientes. Tendrán una duración de 60 minutos divididos en 30 minutos de teoría y 30 minutos de evaluación, discusión de grupo y actividades. Se entregará a cada participante una carpeta nutricional que incluye un gráfico para registrar el peso cada semana, y servirá para organizar el material que se vaya entregando: recetas, menús semanales, consejos e información nutricional general.

Las clases se dividen en 3 partes: (i) control de peso; toma y registro de medidas antropométricas (peso y circunferencia de la cintura); (ii) 30 minutos de teoría, de forma estructurada y estandarizada; el objetivo es enseñar a las participantes como seleccionar y preparar comidas para lograr una dieta hipocalórica o una dieta para mantener peso, del estilo dieta mediterránea, y que adquieran hábitos saludables; (iii) 30 minutos para revisar metas, discusión y actividades del grupo, en un estilo dinámico y adaptado al grupo.

1.2 Individualización/adaptación de las clases

A las participantes con dificultades para perder peso (aproximadamente perder 1-2 kilos por mes o ~0.5kilos por semana) durante los primeros 3 meses el/la dietista se concentrará en los obstáculos personales para el control de peso y sus soluciones. Se les darán menús semanales estructurados más individualizados y se les propondrán metas individuales factibles centrándose en cambios en hábitos.

1.3 Tipo de dieta de la intervención: dieta mediterránea saludable hipocalórica

Se indicará una dieta según las recomendaciones de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria, basada en la pirámide de dieta mediterránea, pero de bajo contenido calórico para las participantes con obesidad o sobrepeso. Las recomendaciones calóricas son: 45-55% de calorías de carbohidratos (principalmente integrales y reduciendo azúcares refinados); 15-25% de calorías de las proteínas (reduciendo las proteínas animales excepto del pescado y aumentando la proteína de

origen vegetal), <30% de calorías de grasas, con <10% de grasas saturadas (reduciendo los lácteos enteros y la carne roja y procesada). La principal grasa añadida deberá provenir del aceite de oliva. La dieta deberá ser rica en fibra (≥ 30 g al día) con un alto contenido en cereales integrales y fibras de vegetales crudos y cocidos, legumbres y frutas frescas de estación. También se recomendará no consumir alcohol. En las pacientes con hipertensión, hiperlipemia, diabetes, insuficiencia cardiaca u otras enfermedades que necesitan un régimen diferente se adaptará la dieta a su condición clínica.

2. Fase II (semi-intensiva)

2.1 Sesiones de grupo

Esta fase tendrá también una duración de 20 semanas (entre 5 y 6 meses) y constará de 1 sesión al mes (5 en total), manteniendo la composición de los grupos de la fase I. Las metas para el control de peso en esta fase serán más individualizadas. Las participantes que necesiten perder más peso seguirán con la dieta hipocalórica. Las que ya hayan alcanzado su objetivo la meta será mantener una dieta normocalórica y no ganar peso. Se mantendrán el mismo formato de las sesiones de la fase anterior pero con menos tiempo en la parte teórica y más para actividades, discusiones de grupo y herramientas para seguir perdiendo peso, incluyendo actividades para mantener la participación y la motivación, y para prevenir o evitar abandonos. Las discusiones del grupo se centrarán en los principales obstáculos encontrados y sus soluciones y en cómo controlar el peso para restablecer pequeños incrementos.

2.2 Sesiones individuales (para participantes con dificultades para perder peso)

De la misma manera que en la fase intensiva, las participantes con peso normal que empiecen a ganar peso, o las pacientes con sobrepeso u obesidad que no mantengan $\leq 5\%$ del peso basal, pasarán a tener sesiones individuales (una al mes) con un/a nutricionista.

3. Fase III (mantenimiento)

Anualmente, durante los años 2, 3 y 4 del estudio, se organizarán sesiones de grupo para reforzar los hábitos adquiridos durante las fases intensivas y semi-intensivas. Se propondrán actividades lúdicas de media jornada, como una comida en común y de actividad física como una caminata, clase de baile o de yoga. Además, en medio de este período (aproximadamente el mes 36 de estudio) se repetirá en todas las pacientes (grupo intervención y grupo control), la valoración antropométrica, de la dieta (cuestionario de frecuencia alimentaria), de la calidad de vida, y de la actividad física mediante el test 6 minutos.

INTERVENCIÓN DE ACTIVIDAD FÍSICA

1. Fase I (intensiva)

El programa tiene una duración de 20 semanas (5-6 meses) durante las cuales las participantes realizarán 5 sesiones semanales: 2 presenciales, en las instalaciones del centro donde se realice la intervención y 3 en el propio domicilio.

1.1 Sesiones presenciales

Se harán en grupos de 8 a 10 personas en el centro donde se realice la intervención. Cada durará 75 minutos incluyendo 2 bloques de 20 minutos de trabajo a intensidad moderada. Durante las dos primeras semanas la intensidad del ejercicio será de nivel moderado-bajo, correspondiente al 55-60% de la frecuencia cardiaca máxima obtenida durante la prueba de esfuerzo. Poco a poco se aumentará la intensidad para llegar a una intensidad moderada-alta, correspondiente al 80-85% de la frecuencia cardiaca máxima, en las participantes que puedan hacerlo al cabo de 10 semanas, y a un nivel algo más bajo, correspondiente al 70-75% de la frecuencia cardiaca máxima, en el resto.

Cada sesión empezará con 10 minutos de calentamiento. El bloque central (45 minutos) se dividirá en dos partes de 20 minutos con un descanso de 5 minutos. Una parte consistirá en ejercicio aeróbico en bicicleta estática y la otra se centrará en la resistencia muscular. A estas dos partes seguirán 10 minutos de estiramientos.

Durante las sesiones se evaluará el nivel de fatiga mediante la escala de Borg de esfuerzo percibido. La escala de Borg mide medir el nivel de intensidad de la actividad basándose en las sensaciones físicas que se experimentan durante el ejercicio.

1.2 Las sesiones en casa

Estas 3 sesiones semanales tendrán una duración mínima de 30 minutos. Constarán de 5 minutos iniciales de calentamiento, 20 minutos de ejercicio a intensidad moderada, y 5 minutos de estiramientos y relajación. La parte central de la sesión incluirá una selección de ejercicios de fortalecimiento muscular y de resistencia con el objetivo de desarrollar la resistencia aeróbica, potenciar el tono muscular y mejorar la flexibilidad.

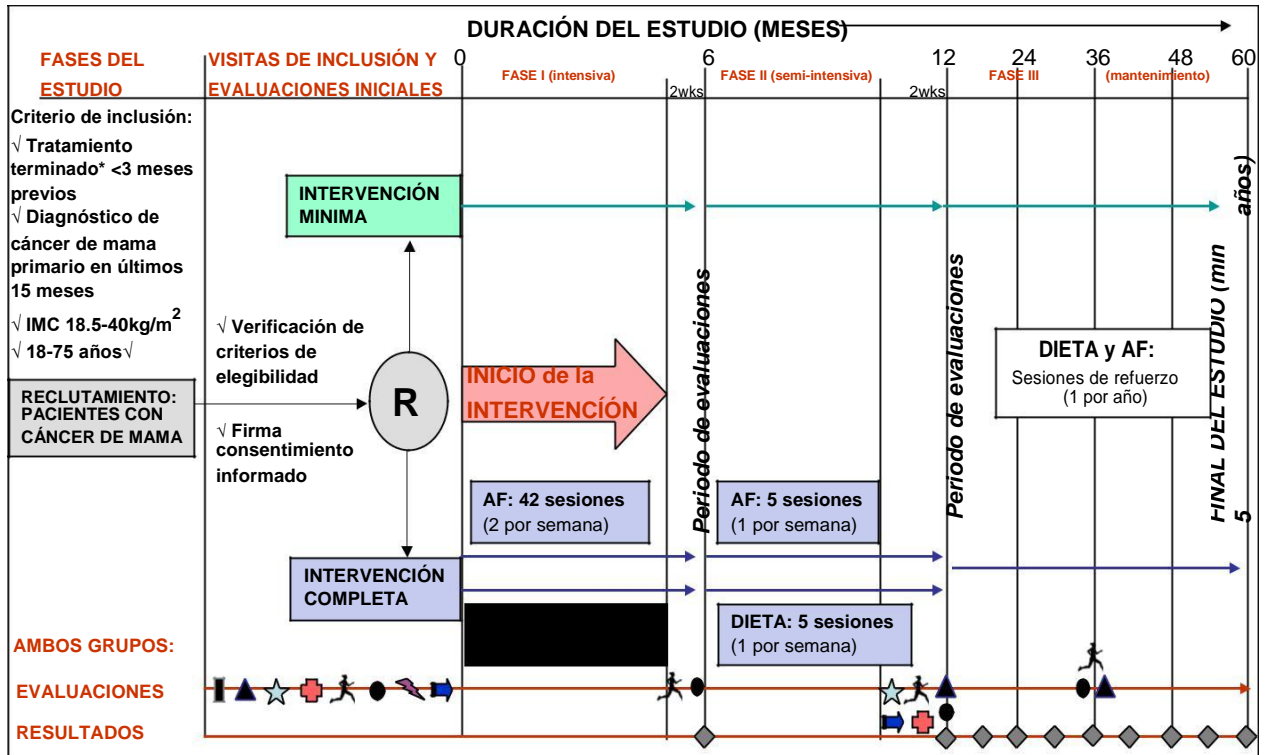
2. Fase II (semi-intensiva)

Duración de 20 semanas (entre 5 y 6 meses). Las participantes harán 150 minutos semanales de ejercicio en casa (3 a 5 sesiones repartidas) a una intensidad moderada. Una vez al mes tendrá lugar una sesión presencial de 90 minutos, que se dividirá en dos partes de 45 minutos: una sesión de actividad física grupal y otra para comentar los obstáculos encontrados a la hora de mantener el nivel de actividad física adecuado.

3. Fase III (mantenimiento) Las actividades de esta fase se realizan conjuntamente con la intervención de dieta.

ANNEX 4: CRONOGRAMA DE LA INVESTIGACIÓ

Cronograma de la investigació extreta del protocol oficial de PREDICOP:



Leyenda:

- Cuestionarios iniciales de datos personales, hábitos de vida, historia médica, reproductiva y familiar
- ▲ Cuestionario de frecuencia alimentaria (CFA) y calidad de vida (QoL)
- ☆ Recordatorios de 24hr (x3)
- Antropometría (peso, impedancia bioeléctrica y pliegues)
- ◆ Evaluación de resultados (*outcomes*): cáncer de mama, otros cánceres, fallecimiento, otros

- ⊕ Extracción de sangre
- ➡ Nivel de actividad física (acelerómetros)
- 🏃 Test de 6 minutos
- 🏋 Prueba de esfuerzo y fuerza
- *Excepto tratamiento hormonal
- AF Actividad Física / R Randomización

ANNEX 5: RECOMANACIONS DE PREDICOP ESTABLERTES AL GRUP CONTROL DE LA INVESTIGACIÓ

Recomendaciones generales para la pérdida de peso y dieta saludable.



1. Respetar los gramajes y porciones que se le indican en la pauta, ya que su dieta está calculada en cantidad y calidad.
2. Realizar las cinco comidas descritas en la pauta alimentaria.
3. Si usted incluye alimentos fuera de su pauta, serán considerados “extras”.
4. Si sigue las pautas recomendadas, no debería de picar entre comidas. Sin embargo, si siente hambre intensa puede tomar una infusión, un yogur desnatado, un poco de verdura o fruta.
5. Es importante beber 1,5 litros de agua durante el día. Evite el consumo de bebidas azucaradas como zumos o refrescos.
6. Limite el consumo de sal añadida. Para dar más sabor a sus comidas puede utilizar especias y condimentos.
7. Evitar la bollería industrial, pastelería, alimentos fritos y platos precocinados (estos productos son altos en grasas y sal).
8. Si come fuera de casa elija platos que contengan mayor cantidad de verduras y cocciones simples (a la plancha, sin salsa, guisados simples) y priorice el agua para beber.
9. Cuando salga a tomar algo, es recomendable elegir alguna de las siguientes opciones:
 - ✓ Agua con gas / tónica
 - ✓ Café o té (controlando, según la pauta, el azúcar diario)
 - ✓ Refrescos versión light (con moderación)

ANNEX 6: L'EXPLORACIÓ ANTROPOMÈTRICA

La exploració antropomètrica es realitza descalç i en roba interior.

Pes: s'ha de determinar-se descalç i en roba interior. Per a pesar a l'individu s'utilitzen bàscales clíniques electròniques (precisió 100g).

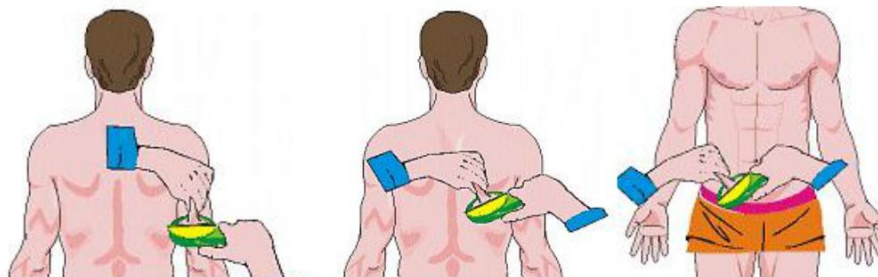
Talla: Per a la determinació de la talla s'utilitza l'estadimetre, amb una precisió mínima de 0,5 cm. La tècnica de mesurament requereix que l'individu estigui dret, amb els peus units pels telons formant un angle de 45°.



Estadimetre

Plecs cutanis: Permeten mesurar la depleció o l'excés dels

dipòsits de grassa. Es pot prendre en diferents llocs, encara que els més utilitzats són el *plec tricipital*, el *bicipital*, *subescapular* i *supraespinó*. El primer es pren a la part posterior del braç i el segon, en canvi, a la part anterior. El plec subescapular es mesura just sota l'angle inferior de la escàpula dreta i per últim, el plec supraespinó es pren a l'abdomen.



Plec tricipital

Plec supraescapular

Plec supraespinó

Perímetres i circumferències corporals: Per a mesurar el perímetre es col·loca la cinta mètrica al voltant de la part atòmica a mesurar. Es calcula el perímetre del braç i del canell, la circumferència de la cintura i del maluc.

ANNEX 7: DIETA HIPOCALÒRICA ESTABLERTA AL GRUP
CONTROL DE LA INVESTIGACIÓ

Distribución diaria de alimentos → **(1800kcal)**



DESAYUNO	
1 Ración de lácteos	<i>1 vaso de leche desnatada (o equivalente)</i>
1 Ración de cereal	<i>60g pan integral (o equivalente) + 1 loncha jamón serrano (o sugerencias)</i>
1 Ración de fruta	<i>200g de naranja (o equivalente)</i>
MEDIA MAÑANA	
1 Ración de fruta	<i>200g de manzana (o equivalente)</i>
MERIENDA	
1 Ración de lácteos	<i>1 yogur natural</i>
1 Ración frutos secos	<i>10 unidades de almendras (o equivalente)</i>
COMIDA	
1 Ración de verdura	<i>Ensalada o verdura cocida (sugerencias)</i>
1 Ración de farináceo	<i>75g de arroz integral en crudo (o equivalente)</i>
1 Ración de proteína	<i>Proteína vegetal: 60g legumbres (o equivalente)</i> ----- <i>Proteína animal: 120g de pollo (o equivalente)</i>
1 Ración de fruta	<i>200g de fruta (equivalencias)</i>
CENA	
1 Ración de verdura	<i>Ensalada o verdura cocida (sugerencias)</i>
1 Ración de farináceo	<i>50g de pan integral (o equivalente)</i>
1 Ración de proteína	<i>Proteína vegetal: crema de legumbres</i> ----- <i>Proteína animal: 150g pescado (o equivalente)</i>
1 Ración de lácteo	<i>1 yogur natural</i>
En todo el día → 4 cucharadas soperas de aceite de oliva virgen extra	

EQUIVALENCIAS Y CONSEJOS



LECHE: 1 vaso de leche desnatada pueden sustituirlo por UNA de las siguientes propuestas:

- 2 yogures descremados naturales
- 80g de requesón
- 2 unidades de queso descremado en porciones
- 50 g de queso descremado
- 2 unidades de queso en lonchas descremado

PAN: 60 g de pan equivalen a:

- 30-40g de cereales desayuno sin azúcar o copos de avena

ARROZ o PASTA: 75g de arroz o pasta en crudo equivalen a:

- 210g de arroz o pasta cocidos
- 75g cus-cus o quínoa en crudo y 210g en cocido
- 60g de legumbres en crudo y 120g legumbres cocidas (incluidos guisantes y habas)
- 250g de patata
- 50g de pan

FRUTA: 200g de fruta equivalen a:

- 1 pieza mediana de manzana, pera, pomelo, melocotón
- 1 plátano mediano
- 1 naranja
- 1 vaso de cerezas, uvas, fresas
- 2-3 ciruelas o mandarinas o albaricoque
- 1-2 rodajas de melón, sandía o piña

FRUTOS SECOS: 10 unidades de almendras:

- 10 unidades de avellanas
- 3 nueces enteras

CARNE:

<i>120 de carne blanca</i>	<i>100g de carne roja</i>
Pollo sin piel	Caballo
Pavo	Lomo
Conejo	Buey

PESCADO: 150 g de pescado blanco y azul:

- *Pescado blanco:* merluza, rape, pescadilla, lenguado, bacalao, gallo, maira, e igual peso de calamar, chipirón y sepia.
- *Pescado azul:* sardina, boquerón (fresco o en vinagre), atún, salmón, caballa, emperador; e igual peso de: gamba, langostinos y cigalas.

VERDURA: Escoger entre:

- ✓ Acelga
- ✓ Berenjena
- ✓ Champiñón
- ✓ Brócoli
- ✓ Coliflor
- ✓ Berros
- ✓ Endibias
- ✓ Soja germinada
- ✓ Nabo
- ✓ Chirivía
- ✓ Cebolla
- ✓ Puerros
- ✓ Zanahoria
- ✓ Col
- ✓ Tomate
- ✓ Pepino
- ✓ Judía verde
- ✓ Alcachofa

SUGERENCIAS: Desayuno

60g de pan integral con UNA opción:

- 2 lonchas queso light con tomate y lechuga
- 75g queso fresco
- Media lata pequeña de atún al natural
- 2 cucharadas de humus
- 1 cucharada de postre de mantequilla con 1 cucharada postre de mermelada

ANNEX 8: PÒSTER PER A L'EXPOSICIÓ PÚBLICA



Participation, adherence and weight loss: results of a feasibility study involving a diet and physical activity intervention in breast cancer survivors

Travier N¹; Guillamo E²; Javierre C²; Buckland G¹; Fonseca A¹; Arribas L³; Peiró I³; Agudo A¹

¹Unit of Nutrition, Environment and Cancer, Catalan Institute of Oncology (ICO-IDIBELL), Barcelona, Spain

²Department of Physiological Sciences II, School of Medicine, University of Barcelona, Barcelona, Spain

³Clinical Nutrition Unit, Catalan Institute of Oncology (ICO), Barcelona, Spain

Background/objectives

Observational and experimental evidence suggests that energy restriction from a low-calorie diet and increased energy expenditure induced by physical activity (PA) could promote weight loss/maintenance and be a determinant of breast cancer (BC) prognosis. The aim of the present study was to assess the feasibility of a diet and PA intervention designed to induce weight loss in BC survivors.

Methods

The intervention of this 12-week single-arm pre-post feasibility study involved group-based sessions: one-hour weekly diet sessions and 75-minute bi-weekly PA sessions of moderate-to-high intensity. The study targeted overweight and obese women, aged 18 to 75, who had recently completed chemotherapy and/or radiotherapy for a non-metastatic BC. Before and after the intervention, anthropometry, dietary information, quality of life and cardiorespiratory fitness were collected.

Results

A total of 113 BC survivors were identified through the hospital records of the Catalan Institute of Oncology (Barcelona, Spain) and invited to participate and 42 of them started the intervention. The 37 participants who completed the intervention attended more than 90% of the sessions offered, and showed a significant weight loss of 5.62kg (sd=2.04) as well as significant decreases in fat mass and waist and hip circumferences.

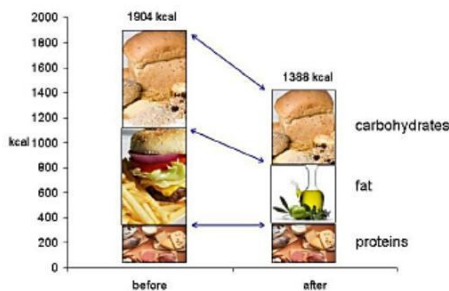


Figure 1. Change in calorie and nutrient intakes in participants who completed the intervention

Characteristics	intervention		After the intervention		p-value ^a
	mean	sd	mean	sd	
Anthropometrics					
Weight (kg)	73.26	10.19	67.64	10.07	<0.001
Waist circumference (cm)	96.79	9.28	90.81	9.87	<0.001
Fat (%)	39.70	5.37	35.45	6.86	<0.001
Cardiorespiratory fitness					
VO _{2peak} (mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	19.00	2.78	23.97	4.13	<0.001
Peak power output : body mass (watt.kg ⁻¹)	1.30	0.28	1.72	0.34	<0.001
Quality of life					
SF-36 subscales					
Physical functioning	68.38	22.55	81.76	14.05	<0.001
General health	62.24	16.77	68.76	19.71	0.005
Vitality	50.68	22.48	65.20	23.55	0.000
Mental health	63.61	21.67	73.51	17.11	0.002
EORTC-QLQ-C30					
Global health status	69.14	18.09	79.50	18.38	0.000
Physical functioning	64.68	12.85	69.73	9.63	0.002
Fatigue	35.44	26.43	24.62	22.55	0.007

^aWilcoxon signed rank tests

Table 1. Changes in outcome in participants who completed the intervention

Conclusions

This study demonstrated the success of a short-term intervention based on diet and PA to induce weight loss and promote healthful changes in BC survivors. Further study is needed to determine the impact of this lifestyle change on BC prognosis.

Acknowledgments

Supported by the Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) and the Health Research Fund (FIS) of the Spanish Ministry of Health (PI12/00335)

**ANNEX 9: MÉS FOTOGRAFIES SOBRE LA VISITA A LA
FUNDACIÓ ONCOLLIGA DE GIRONA (ICO)**





Sala de la ICO on es realitzen les classes de nutrició i gimnàs